



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

**İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK  
REAKSİYONLARINA YAKLAŞIM  
ULUSAL REHBER, 2014**



**EDİTÖR**  
Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK



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

# İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINA YAKLAŞIM

---

## ULUSAL REHBER 2014

### HAZIRLAYANLAR

#### Editör

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik

#### Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Suna Büyüköztürk  
Prof. Dr. Aytül Sin

Prof. Dr. Gül Karakaya  
Prof. Dr. Adile Berna Dursun

#### Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil, Başkan  
Prof. Dr. Ayfer Tuncer, İl. Başkan  
Prof. Dr. Suna Büyüköztürk, Başkan Yardımcısı  
Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Genel Sekreter

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya, İletişim Sorumlusu  
Prof. Dr. Dilşad Mungan, Dış İlişkiler Sorumlusu  
Prof. Dr. Gül Karakaya, Mali Sekreter

**bilimsel tıp**  
yayınevi  
www.bilimseltipyayinevi.com

**Yayınevi:** BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

**Genel Koordinatör:** Ecz. İbrahim ÇEVİK

**“İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber, 2014”**ün basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara 2014

ISBN: 978-605-4488-53-7

**bilimsel tıp**  
yayınevi  
www.bilimseltipyayinevi.com

**BİLİMSEL TIP YAYINEVİ**

Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA

Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11

Faks: 0312 426 93 93

e-posta: bilimsel@bilimseltipyayinevi.com

www.bilimseltipyayinevi.com

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım  
Ulusal Rehber, 2014

# YAZARLAR

(Alfabetik sıra ile)



**Öznur Abadoğlu**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
SİVAS



**Feyzullah Çetinkaya**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatri Anabilim Dalı,  
İSTANBUL



**Sevim Bavbek**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları  
Bilim Dalı,  
ANKARA



**Bahaattin Çolakoğlu**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İmmünoloji ve  
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,  
İSTANBUL



**Suna Büyüköztürk**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
İSTANBUL



**Ebru Damadoğlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve  
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,  
ANKARA



**Gülfem E. Çelik**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları  
Bilim Dalı,  
ANKARA



**Adile Berna Dursun**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
RİZE



**Serhat Çelikel**

İstanbul Medipol Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İSTANBUL



**Füsün Erdenen**

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
İmmünoloji ve Allerji Kliniği,  
İSTANBUL

**Ferda Öner Erkeköl**

SB Atatürk Göğüs Hastalıkları ve  
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
İmmünoloji ve Allerji Kliniği,  
ANKARA

**Aslı Gelincik**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
İSTANBUL

**Nihal Mete Gökmen**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
İZMİR

**Fuat Kalyoncu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve  
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,  
ANKARA

**Gül Karakaya**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve  
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,  
ANKARA

**Özgür Kartal**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
ANKARA

**Emel Kurt**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp  
Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
ESKİŞEHİR

**Semanur Kuyucu**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Allerji ve  
İmmünoloji Bilim Dalı,  
MERSİN

**Mehmet Melli**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji  
Anabilim Dalı,  
ANKARA

**Aytül Sin**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
İZMİR

**Ferhan Özşeker**

SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve  
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
İmmünoloji ve Allerji Kliniği  
İSTANBUL

**Özge Uysal Soyer**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Allerji Bilim Dalı,  
ANKARA

**Bülent Şekerel**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Allerji Bilim Dalı,  
ANKARA

**Mehtap Yazıcıoğlu**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,  
EDİRNE

**İnsu Yılmaz**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı,  
KAYSERİ

# İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	ix
Kısaltmalar .....	x
Tablo ve Şekiller .....	xii
Rehberde Kanıtla Dayalı Uygulamalar .....	xvii
İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Önerileri .....	xviii
Özet .....	xxiii
<b>BÖLÜM 1: İlaç Allerjilerine Genel Bakış</b>	
Tanım ve Epidemiyoloji .....	1
Risk Faktörleri .....	3
Patogenez .....	5
İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Klinik .....	7
<b>BÖLÜM 2: İlaç Allerjilerine Yaklaşımında Genel Prensipler</b>	
Genel Yaklaşım .....	11
Anamnez .....	11
Fizik İnceleme .....	13
İlaç Allerjilerine Yaklaşımında Genel İlkeler .....	14
İn Vitro Tanı .....	18
Deri Testleri .....	22
İlaç Provokasyon Testleri .....	34
İlaç Provokasyon Testi Yöntemleri .....	38
<b>BÖLÜM 3: İlaç Gruplarına Göre Spesifik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları</b>	
Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar .....	40
Sınıflama .....	40
NSAİİ'lerle Ortaya Çıkan Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları .....	41

Beta-Laktam Antibiyotikler .....	48
Beta-Laktam Dışı Antibiyotik Allerjileri .....	54
Kinolonlar .....	55
Makrolid Antibiyotikler .....	56
Sülfonamid Grubu Antibiyotikler .....	57
Aminoglikozidler .....	58
Tetrasiklinler .....	59
İmidazol Grubu Antibiyotikler .....	59
Vankomisin .....	60
Genel Anestezikler .....	61
Lokal Anestezikler .....	64
Radyokontrast Maddeler .....	68
Kemoterapötikler .....	70
Biyolojik Ajanlar .....	73
İnsülin Allerjisi .....	79
Kortikosteroid Allerjisi.....	80
Vitamin Allerjileri.....	80
Hidroksiklorokin Allerjisi .....	81
Levotiroksin Allerjisi .....	81
Propiltiyourasil Allerjisi .....	82
Antihistamin Allerjileri .....	82
Antikonvülzan Allerjileri.....	82
Proton Pompa İnhibitörü Allerjileri .....	83
Antikoagülan Allerjileri .....	84
Heparinler .....	84
Hirudinler .....	85
Kumarin Derivelere (Varfarin).....	85
Demir Preparatları Allerjileri .....	87
Aşı Allerjileri .....	88
Flukonazol Allerjisi.....	89
Allopürinol Allerjisi .....	90
İntravenöz İmmünglobulin Allerjisi.....	91

#### **BÖLÜM 4: İlaç Desensitizasyonu**

Genel İlkeler.....	93
ASA Desensitizasyonu .....	98
Antibiyotik Desensitizasyonu .....	100
Penisilinlerle Desensitizasyon .....	100
Sefalosporinler ve Diğer Beta-Laktamlarla Desensitizasyon .....	104
Glikopeptidlerle Desensitizasyon.....	104
Kinolonlarla Desensitizasyon.....	104
Makrolidlerle Desensitizasyon .....	106

Sülfonamidlerle Desensitizasyon .....	107
Kolimisinle Desensitizasyon.....	108
Nitroimidazollerle Desensitizasyon .....	108
Antitüberküloz İlaçlarla Desensitizasyon.....	108
Biyolojik Ajanlarla Desensitizasyon .....	110
Kemoterapötik İlaçlarla Desensitizasyon: Erişkin Popülasyon.....	123
Kemoterapötiklerle Desensitizasyon: Çocukluk Dönemi .....	126
İnsülinle Desensitizasyon.....	133
Vitamin B12 ile Desensitizasyon.....	133
Hidroksiklorokinle Desensitizasyon.....	134
Levotiroksinle Desensitizasyon .....	134
Propiltiourasille Desensitizasyon .....	134
Antikonvülzanlarla Desensitizasyon.....	135
Omeprazole Desensitizasyon.....	135
Unfraksiyone Heparinle Desensitizasyon .....	135
Demir Preparatlarıyla Desensitizasyon .....	136
Aşılarla Desensitizasyon .....	137
Flukonazole Desensitizasyon .....	138
Allopürinolle Desensitizasyon.....	139

## **BÖLÜM 5: Çocukluk Çağında İlaç Allerjisinin Özellikleri ve Yaklaşım**

Çocukluk Çağında İlaç Allerjilerinin Özellikleri .....	140
Çocukluk Çağında İlaç Allerjilerine Yaklaşım .....	142

## **BÖLÜM 6: İlaç Allerjisi ile İlişkili Durumlar**

İlaç Allerjisinde Hasta ve Hekim İçin Yasal Yükümlülükler .....	143
İlaç Allerjilerini Önlemede Akılcı İlaç Kullanımı .....	144

## **KAYNAKLAR .....**

147

## **EK: İlaç Allerjileri Tanısında Kullanılan Protokoller**

Beta-Laktam Antibiyotikler .....	179
Beta-Laktam Dışı Antibiyotikler.....	180
Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar.....	181
Anesteziye Kullanılan İlaçlar .....	183
Kemoterapötik Ajanlar .....	184
Biyolojik Ajanlar .....	184
Proton Pompa İnhibitörleri.....	184
Heparanoidler .....	185
Çeşitli İlaçlar.....	185



# ÖNSÖZ

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, allerji-immünoloji uzmanlarının günlük pratiklerinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Teorik olarak tedavi edici ya da tanıda kullanılan her türlü ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilmektedir. En sık aşırı duyarlılık reaksiyonlarının antibiyotikler ve analjezik grubu ilaçlarla meydana geldiği göz önüne alındığında bu durumun hastalar açısından da ciddi kısıtlamalara yol açması kaçınılmazdır. Diğer allerji tiplerinden farklı olarak, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ilaçların allerjiye neden oluşlarının moleküler mekanizmalarının net tanımlanmamış olması ilaçlarla ilgili tanısallık testlerin geliştirilmesinde zorluk oluşturmaktadır. Son yıllardaki artan bilimsel veriler sayesinde bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili bilgilerimiz belirli düzeye ulaşırken bazıları için halen bilinmeyen birçok nokta bulunmaktadır. Bu durum günlük pratikte ilaç ile ilişkili istenmeyen etkilere yaklaşımda kısıtlamalara neden olabilmektedir.

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yoğun çabaları doğrultusunda ülkemizde ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının doğru yönetimine yönelik eğitim çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Derneğimiz bu doğrultuda her ulusal kongrede mutlaka ilaç allerjisine yönelik oturumlar koymanın yanı sıra 2008 yılından bu yana da yan dal uzmanlık öğrencilerine yönelik ilaç allerjisi konusunda merkezi kurslar düzenlemektedir. Bu kurslarda elde edilen bilgilerin günlük pratikte kullanıldığını öğrenmekten memnuniyet duyuyoruz. Bu eğitimin önemli bir boyutu olarak ilaç allerjisinin yönetimine yönelik rehber hazırlama çalışmaları gündeme gelmiştir. Bu konuda 2012-2014 dönemi için seçilmiş olan "İlaç Allerjisi Çalışma Grubu" 2013 yılı Ocak ayı içinde hazırlıklara başlamıştır.

İlaç aşırı duyarlılığı alanında yapılan tüm testler son derece riskli ve özel eğitim gerektiren işlemlerdir. Yasal olarak bu testlerin allerji-immünoloji uzmanlarınca uygun ortamlarda ve donanımların varlığında yapılması gereklidir. Bu nedenle rehberin hedef kitlesi "allerji ve klinik immünoloji" uzmanlarıdır.

Rehber, kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda hazırlanmıştır. Özellikle yaklaşım ve tedavi stratejilerinde öneri düzeyleri belirtilmiştir. Uygulamalar hakkındaki genel öneriler özet bölümünden önce, spesifik öneriler ise özet ve rehber içinde ilgili yerlerde (kanıt kalitesi/öneri düzeyi) şeklinde yer almıştır. Rehberde okuyucuya kolaylık oluşturmak açısından düz metin yerine "bullet" formunda sunum tercih edilmiştir. Özellikle tanıya yönelik protokoller ve desensitizasyon protokolleri için mümkün olduğunca literatür verilerinden yararlanılmış ve çok sayıda protokol örneği rehberde sunulmuştur. İlaç gruplarına spesifik olarak tanıya yönelik yönelik test protokolleri kolay ulaşılması açısından rehberin son bölümünde bulunan "ek" tablolarına ayrı olarak yerleştirilmiştir. Konu ayrıca yasal boyutları ile de tartışılmış ve ilaç reaksiyonlarını önlemede akılcı ilaç kullanımının önemi vurgulanmıştır.

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

Rehberin, ülkemizdeki ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşımda günlük pratikte kullanılabilir ve yararlı bir etkisi olması dileğiyle saygılarımızı sunarız.

**Prof. Dr. Gülfem E. Çelik**  
**İlaç Allerjisi Çalışma Grubu Başkanı**  
**Editör**

**Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil**  
**Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji**  
**Derneği Başkanı**

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım

Ulusal Rehber, 2014

## Rehberde Kullanılan Kısaltmalar

### (Alfabetik sıra ile)

**ADR:** Aşırı duyarlılık reaksiyonu

**AGEP:** Akut generalize ekzantematöz püstülozis  
(Acute generalized exanthematous pustulosis)

**AÖ:** Anjiyoödem

**ASA:** Asetilsalisilik asit

**ASH:** Antijen sunan hücre

**AIDS:** Acquired immunodeficiency syndrome

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

**BL:** Beta-laktam

**CAST:** Cellular Allergen Stimulation Test

**COX:** Siklooksijenaz

**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin

**DMSO:** Dimethy-sulfoxide

**DPT:** Deri prik testi

**DRESS:** İlaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu [DRESS  
(Drug reaction with eosinophilia and systemic  
symptoms)] sendromu veya ilaç aşırı duyarlılık sendromu (DIHS)

**EBV:** Epstein Barr Virüsü

**ECP:** Eozinofilik katyonik protein

**FEIA:** Fluorescent enzyme immunoassay

**FiE:** Fiks ilaç erüpsiyonu

**GiS:** Gastrointestinal sistem

**HCO:** Hidroksiklorokin

**HIT2:** Heparine bağlı trombositopeni

**HSS:** Hipersensitivite sendromu

**İDT:** İntradermal deri testi

**İİR:** İstenmeyen ilaç reaksiyonu

**İPT:** İlaç provokasyon testi

**Majör AD:** Majör antijenik determinant

**Minör AD:** Minör antijenik determinant

**MPE:** Makülopapüler erüpsiyon

**NA:** Nötralizan antikor

**NK:** Natural killer

**NPD:** Negatif prediktif değer

**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

**PEFR:** Zirve ekspiratuar akım hızı

**PPD:** Pozitif prediktif değer

**PPI:** Proton pompa inhibitörü

**PPL:** Penicilloyl polylysine

**PTU:** Propiltiyourasil

**RAST:** Radioallergosorbent test

**RKM:** Radyokontrast madde

**RIA:** Radioimmunoassay

**SDRIFE:** Simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksüral ekzantem

**SFT:** Solunum fonksiyon testleri

**SJS:** Stevens Johnson sendromu

**SLE:** Sistemik lupus eritematozis

**TEN:** Toksik epidermal nekrolizis

**THR:** T hücre reseptörleri

**TMP-SMX:** Trimetoprim-sülfametoksazol

**UFH:** Unfraksiyone heparin

**DERNEK ve KURUM KISALTMALARI**  
**(Alfabetik sıra ile)**

**AAAAI:** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

**ACAAI:** American College of Allergy, Asthma and Immunology

**AİD:** Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EAACI:** European Academy of Allergy, Asthma and Immunology

**ENDA:** European Network of Drug Allergy

**FDA:** Food and Drug Administration

**GAZLEN/HANNA:** Global Allergy and Asthma European Network/European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

**ESCD:** European Society of Contact Dermatitis

**BSACI:** The British Society for Allergy and Clinical Immunology

**WAO:** World Allergy Organization

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım  
Ulusal Rehber, 2014

## Tablo ve Şekil Açıklamaları ve Sayfa Numaraları

### TABLolar

#### EPİDEMİYOLOJİ/RİSK FAKTÖRLERİ/PATOGENEZ

Tablo 1. İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması .....	1
Tablo 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri.....	4
Tablo 3. Bazı ilaçlara aşırı duyarlılık gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiş HLA allelleri .....	4
Tablo 4. İlaçların immünojenik özellikleri.....	7
Tablo 5. Gell ve Coombs'a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar .....	8
Tablo 6. İmmünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla reaksiyona neden olan başlıca ilaçlar .....	9

#### İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM

Tablo 7. İlaç allerjisi anamnezi alınırken sorulması gereken sorular .....	11
Tablo 8. İlaç allerjisinde sık karşılaşılan durumlara örnek anamnezler .....	13
Tablo 9. Lenfosit transformasyon testinin pozitif bulunduğu hastalıklar.....	21

#### DERİ TESTLERİ

Tablo 10. İlaç allerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi.....	23
Tablo 11. Deri testlerinde reaktiviteyi azaltan ilaçlar ve önerilen kesilme süreleri .....	27
Tablo 12. Geç tip ilaç allerjilerinin tanısında yama testi sonucunun değerlendirilmesi (ICDRG/EECDRG).....	31
Tablo 13. Foto yama testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri.....	32
Tablo 14. Foto yama testinde test sonucunun yorumlanması .....	32

#### İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ

Tablo 15. İlaç provokasyon testi için kontrendikasyon oluşturan durumlar.....	36
Tablo 16. Test dozu, desensitizasyon ve ilaç provokasyon testi arasındaki farklılıklar .....	37
Tablo 17. İlaç provokasyon testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar.....	37
Tablo 18. İlaç provokasyon testinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri .....	39

#### NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Tablo 19. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	41
Tablo 20. NSAİİ'lerin farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması .....	42
Tablo 21. Ekim 2014 tarihi itibari ile ülkemizde piyasada bulunan NSAİİ'ler .....	43

Tablo 22. NSAİİ'lerle meydana gelen reaksiyonların güncel sınıflaması.....	45
Tablo 23. NSAİİ'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonların allerjik/nonallerjik oluşuna göre sınıflama ve isimlendirilmesi .....	45
Tablo 24. Oral asetilsalisilik asit provokasyon testinde gözlenen reaksiyon tipleri .....	46
<b>BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER</b>	
Tablo 25. Beta-laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması .....	48
Tablo 26. Beta-laktam antibiyotiklerde çapraz reaksiyon .....	50
<b>GENEL ANESTEZİKLER</b>	
Tablo 27. Genel anestezi sırasında kullanılan ajanlar .....	61
<b>LOKAL ANESTEZİKLER</b>	
Tablo 28. Lokal anesteziğin sınıflaması ve ülkemizde bulunan lokal anestezi ajanları .....	64
Tablo 29. Ülkemizde bulunan adrenalini ve adrenalinsiz lokal anestezi ajanları .....	66
<b>RADYOKONTRAST MADDELER</b>	
Tablo 30. Radyokontrast maddeler ve özellikleri.....	68
<b>KEMOTERAPÖTİKLER</b>	
Tablo 31. Etki mekanizmalarına göre kemoterapötik ilaçlar .....	70
Tablo 32. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının derecelendirilmesi ve genel yaklaşım.....	72
Tablo 33. Platinli ajanlara deri testi sonuçlarına göre yaklaşım .....	72
<b>BİYOLOJİK AJANLAR</b>	
Tablo 34. Biyolojik ajanların genel sınıflaması.....	74
<b>DESENSİTİZASYON: GENEL İLKELER</b>	
Tablo 35. İlaç desensitizasyonu yapılırken dikkat edilmesi gereken ilkeler .....	94
Tablo 36. Önceki reaksiyonun etyopatogeneziye göre desensitizasyon kararı .....	94
Tablo 37. Desensitizasyon için kontrendike durumlar .....	95
Tablo 38. Hızlı ve yavaş desensitizasyonun karşılaştırılması .....	96
Tablo 39. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü .....	97
<b>ANTİBİYOTİKLERLE DESENSİTİZASYON</b>	
Tablo 40. Oral penisilin ile hızlı desensitizasyon protokolü.....	101
Tablo 41. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü .....	102
Tablo 42. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü .....	102
Tablo 43. Şiddetli anafilaktik reaksiyonlar için 16 basamaklı hızlı intravenöz desensitizasyon protokolü....	103
Tablo 44. Oral, subkütan ve intramusküler yolun birlikte kullanıldığı penisilin için kombine desensitizasyon protokolü .....	103
Tablo 45. İntravenöz seftazidim için 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü .....	105
Tablo 46. On altı basamaklı hızlı intravenöz sefepim desensitizasyon protokolü.....	105
Tablo 47. İntravenöz vankomisin için 11 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü .....	106
Tablo 48. Oral siprofloksasin için 13 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü.....	106
Tablo 49. Oral klaritromisin için hızlı desensitizasyon protokolü.....	107
Tablo 50. Geç reaksiyonlar için oral TMP-SMX ile yavaş desensitizasyon protokolü .....	107
Tablo 51. İntravenöz ve oral metronidazol desensitizasyon protokolü.....	108

## **ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON**

Tablo 52. İzoniazid ve rifampisin için yavaş desensitizasyon örneği .....	109
Tablo 53. Rifampisin, etambutol ve pirazinamid için hızlı desensitizasyon örneği .....	110
Tablo 54. Çoklu ilaç kullanımında gelişmiş büllöz cilt reaksiyonu için önerilmiş yavaş desensitizasyon örneği .....	110

## **BİYOLOJİK AJANLARLA DESENSİTİZASYON**

Tablo 55. Peg-İnterferon $\alpha 2b$ için subkütan yol ile hızlı desensitizasyon protokolü .....	113
Tablo 56. İnterferon $\alpha 2b$ için subkütan yol ile yavaş desensitizasyon protokolü .....	114
Tablo 57. İnterferon $\alpha 2b$ için subkütan yolla yapılan yavaş desensitizasyon protokolü .....	114
Tablo 58. İnterferon $\beta 1a$ için subkütan yolla yavaş desensitizasyon protokolü .....	115
Tablo 59. Etanersept için subkütan yol ile yapılan yavaş desensitizasyon protokolü .....	116
Tablo 60. İntravenöz rituksimab (851 mg) için hızlı desensitizasyon protokolü .....	117
Tablo 61. Erişkin hastada infliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü .....	118
Tablo 62. Çocuk hastada infliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü .....	118
Tablo 63. İnfliksimab için hızlı desensitizasyon protokolü .....	119
Tablo 64. Adalimumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü .....	119
Tablo 65. Adalimumab için ikinci subkütan hızlı desensitizasyon protokolü .....	120
Tablo 66. Lokal aşırı duyarlılık reaksiyonunda adalimumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü .....	120
Tablo 67. Setuksimab infüzyon için yapılan hızlı desensitizasyon protokolü .....	121
Tablo 68. Setuksimab infüzyon ile yapılan diğer hızlı desensitizasyon protokolü .....	122
Tablo 69. Trastuzumab infüzyon ile yapılan hızlı desensitizasyon protokolü .....	122
Tablo 70. Anakinra için hızlı desensitizasyon protokolü .....	123
Tablo 71. Omalizumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü .....	123

## **KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON**

Tablo 72. Kemoterapötiklerle desensitizasyon endikasyonu .....	124
Tablo 73. Kemoterapötik ilaçlar ile standart 12-16 basamaklı desensitizasyon protokolü .....	125
Tablo 74. Kemoterapötik ilaçlar ile modifiye 10 basamaklı desensitizasyon protokolü .....	125
Tablo 75. Kemoterapötik ilaç desensitizasyon takip formu örneği .....	126

## **KEMOTERAPÖTİKLERLE DESENSİTİZASYON: ÇOCUKLUK DÖNEMİ**

Tablo 76. Çocuklarda intravenöz yüksek doz metotreksat ile desensitizasyon protokolü .....	128
Tablo 77. Çocuklarda karboplatin ile hızlı desensitizasyon protokolü .....	129
Tablo 78. Çocuklarda karboplatin ile yavaş desensitizasyon protokolü .....	129
Tablo 79. Çocuklarda karboplatin desensitizasyon protokolü .....	130
Tablo 80. Çocuklarda 11 basamaklı karboplatin desensitizasyon protokolü .....	130
Tablo 81. Çocuklarda L-asparajinaz ile desensitizasyon protokolü .....	132
Tablo 82. Çocuklarda az basamaklı L-asparajinaz desensitizasyonu .....	132
Tablo 83. Çocuklarda alternatif kısa basamaklı L-asparajinaz desensitizasyonu .....	132
Tablo 84 a-c. İnsülin ile hızlı desensitizasyon protokolü .....	133
Tablo 85. Vit B12 ile hızlı desensitizasyon protokolü .....	133
Tablo 86. Hidroksiklorokin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü .....	134
Tablo 87. Levotiroksin ile yapılan hızlı desensitizasyon .....	134

Tablo 88. Propiltiourasil ile hızlı desensitizasyon protokolü.....	134
Tablo 89. Fenitoin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü .....	135
Tablo 90. Omeprazol ile hızlı oral desensitizasyon protokolü .....	135
Tablo 91. UFH ile hızlı IV desensitizasyon protokolü .....	136
Tablo 92. Unfraksiyone heparin desensitizasyonu için solüsyonun hazırlanması .....	136
Tablo 93. Ferröz sülfat ile yavaş oral desensitizasyon protokolü.....	137
Tablo 94. Flukonazol hızlı oral desensitizasyon protokolü.....	137
Tablo 95. Flukonazol oral yavaş desensitizasyon protokolü (HIV hastalarında uygulanan).....	139
Tablo 96. Allopürinol ile yavaş oral desensitizasyon protokolü.....	139
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM</b>	
Tablo 97. NSAİİ aşırı duyarlılığında ilaç provokasyon testlerinde çocuklarda kullanılan NSAİİ'ler ve dozları.....	142

## **ŞEKİLLER**

Şekil 1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması .....	2
Şekil 2. Ürtiker .....	14
Şekil 3. Makülopapüler ilaç erüpsiyonu.....	14
Şekil 4. Fiks ilaç erüpsiyonu .....	15
Şekil 5. İlaç allerjilerine tanısal anlamda algoritmik yaklaşım.....	16
Şekil 6. İlaç allerjisi tanıtm kartı örneği .....	17
Şekil 7. İlaç reaksiyonlarında kronoloji.....	24
Şekil 8. Beta-laktam antibiyotiklerin yapısal özellikleri .....	49
Şekil 9. Majör antijenik determinantın yapısı.....	49
Şekil 10. Beta-laktam antibiyotikler ile erken tip reaksiyon tanımlayan olgulara yaklaşım.....	51
Şekil 11. Erken tip reaksiyonda testlerin seçimi ve uygulama sırası .....	52
Şekil 12. Beta-laktam antibiyotik allerjilerinde erken olmayan (non-immediate) reaksiyonlarda testlerin uygulanması .....	53
Şekil 13. Erken reaksiyon varlığında kemoterapötik ilaçlara yaklaşım.....	71
Şekil 14. Desensitizasyon kararı alınmasında gereken basamaklar .....	94
Şekil 15. Önceki reaksiyona göre uygulanan desensitizasyon yöntemleri .....	96
Şekil 16. Biyolojik ajanlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisinde önerilen algoritma.....	111
Şekil 17. Biyolojik ajanlarla yapılan desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyon için uygulanacak tedavi basamakları .....	111
Şekil 18. Yumurta allerjisi olanlarda influenza aşısı uygulama ve desensitizasyon protokolü .....	138

## **EK TABLOLAR**

### **BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER**

Tablo 1a. Beta-laktam antibiyotiklerle IgE aracılı reaksiyon tanısında prik ve intradermal testler için kullanılması önerilen haptenler ve iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	179
Tablo 1b. Beta-laktam antibiyotik allerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilecek iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	180
Tablo 1c. Beta-laktam antibiyotikler ile yapılan ilaç provokasyon testlerinde kullanılacak test dozları ..	180

### **BETA-LAKTAM DIŞI ANTİBİYOTİKLER**

Tablo 2a. Beta-laktam dışı antibiyotikler ile ortaya çıkan IgE aracılı reaksiyonlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları.....	180
Tablo 2b. Beta-laktam dışı antibiyotik allerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilecek iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	181
Tablo 2c. Beta-laktam dışı antibiyotikler ile ilaç provokasyon test dozları.....	181

### **NONSTERÖİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR**

Tablo 3a. NSAİİ'lerle oluşan IgE aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'lerin deri prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları.....	181
Tablo 3b. NSAİİ'lerle oluşan T hücre aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'ler için kullanılan/önerilen iritan olmayan maksimum yama testi konsantrasyonları.....	182
Tablo 3c. Oral ASA provokasyon test protokolü .....	182
Tablo 3d. NSAİİ'ler ile provokasyon test dozları .....	182

### **ANESTEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR**

Tablo 4a. Anesteziye kullanılan ilaçlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	183
Tablo 4b. Lokal anestetikler ile ilaç provokasyon protokolü .....	183

### **KEMOTERAPÖTİK AJANLAR**

Tablo 5. Kemoterapötikler için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	184
--	-----

### **BİYOLOJİK AJANLAR**

Tablo 6. Biyolojik ajanlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	184
---	-----

### **PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ**

Tablo 7a. Proton pompa inhibitörlerinin prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	184
Tablo 7b. Proton pompa inhibitörleri ile ilaç provokasyon testinde kullanılan dozlar.....	185

### **HEPARANOİDLER**

Tablo 8. Heparanoidler için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	185
---	-----

### **ÇEŞİTLİ İLAÇLAR**

Tablo 9a. Çeşitli ilaçların prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	185
Tablo 9b. Çeşitli ilaçlar için yama testinde kullanılan/önerilen iritan olmayan maksimum konsantrasyonları .....	186



İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım  
Ulusal Rehber, 2014

## Rehberde Kanıt Dayalı Uygulamalar

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

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

### GRADE değerlendirmesi

#### Kanıtların Kalitesi

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

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

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

**Çok düşük:** Olgu serisi, uzman görüşü.

#### Kanıtların Değerlendirilmesi

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

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

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

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

#### Öneriler

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

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

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

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

## İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Önerileri

### Genel Öneriler

	Kanıt kalitesi	Kanıtların değerlendirilmesi	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
İmmün mekanizmayla ortaya çıktığı düşünülen ilaç allerjilerinin tanısında önce varsa deri testleri, bu testler negatifse ilaç provokasyon testleri yapılır.	Düşük-çok düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Testleri etkileyecek ilaç kullanımı yönünden değerlendirilir. Kontrendikasyon durumunda yapılmaz.

### In Vitro Testler

	Kanıt kalitesi	Kanıtların değerlendirilmesi	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
<b>Erken Tip Reaksiyonlar</b>				
Spesifik IgE	Düşük (penisilin)	Yüksek	Kuvvetli pozitif (penisilin/etilen oksit/klorheksidin)	Sorumlu ilaç ile erken tip reaksiyon öyküsü olması durumunda, öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastada ve/veya in vivo testlerin yapılmadığı/sonuç vermediği hastalarda önerilir.
	Çok düşük (diğer ilaçlar)	Orta	Zayıf pozitif (diğer ilaçlar)	
CAST (sisteinil lökotrien) ölçümü	Çok düşük (BL, Aspirin-NERD, Aspirin-NECD)	Çok düşük	Zayıf pozitif	Riskli öykü tanımlayan ve/veya in vivo testlerin yapılmadığı ve/veya in vivo testlerin sonuç vermediği hastalarda yapılabilir. İn vitro uyarı için iritan olmayan konsantrasyonlar seçilir.
Bazofil aktivasyon testi	Düşük (NERD, NECD, BL antibiyotikler) Çok düşük (kinolonlar, RKM, L-asparaginaz, diğer ilaçlar)	Orta	Zayıf pozitif	Riskli öykü tanımlayan ve/veya in vivo testlerin yapılmadığı ve/veya in vivo testlerin sonuç vermediği hastalarda yapılabilir. İn vitro uyarı için iritan olmayan konsantrasyonlar seçilir.
<b>Geç Tip Reaksiyonlar</b>				
Lenfosit transformasyon testi	Çok düşük	Orta	Zayıf pozitif	Riskli öykü tanımlayan ve/veya in vivo testlerin yapılmadığı ve/veya in vivo testlerin sonuç vermediği hastalarda yapılabilir.

**İn Vivo Testler**

	<b>Kanıt kalitesi</b>	<b>Kanıtların değerlendirilmesi</b>	<b>Öneri düzeyi</b>	<b>Öneri ve yorum</b>
Tanı amaçlı ilaç deri testlerinin yapılması (prik/intradermal)	Düşük-çok düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif (BL antibiyotikler/Perioperatif ilaçlar/lokal anestezipler/ klorheksidin/RKM/Platin grubu ilaçlar)	Şüpheli öykü durumunda, son reaksiyondan itibaren uzun süre geçmiş olması, atipik belirtiler olması, tanının doğrulanması durumlarında önerilir.
	Çok düşük	Orta	Zayıf pozitif (Non-BL antibiyotikler/NSAİİ/ Heparin/Biyolojik ajanlar/ İnsülin/Kortikosteroidler/PPI/ Demir/Aşılar/Antihistaminik/ Diğer ilaçlar)	Yarar-risk değerlendirilmesi yapılarak karar verilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır.
Tanı amaçlı ilaç deri testlerinin yapılması (yama)	Çok düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif (NSAİİ, Non-BL antibiyotikler, BL antibiyotikler, Heparin, RKM, Abakavir, Kortikosteroid, lokal anestezi)	Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon durumunda yapılmaz.
	Çok düşük	Orta	Zayıf pozitif (Bazı BL antibiyotikler, opioid, anti-konvülzan, kemoterapötikler, biyolojik ajanlar, flukonazol, PPI, allopürinol, diğer ilaçlar)	Testleri etkileyecek ilaç kullanımı yönünden değerlendirilir. İlaçların iritan olmayan konsantrasyonlarında elde edilen yanıt değerlendirilir.
Tanısal amaçlı ilaç provokasyon testi	Düşük-çok düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Şüpheli öykü durumunda, son reaksiyondan itibaren uzun süre geçmiş olması, atipik belirtiler olması, tanının doğrulanması durumlarında önerilir. Yarar-risk değerlendirilmesi yapılarak karar verilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Testleri etkileyecek ilaç kullanımı yönünden değerlendirilir. Kontrendikasyon durumunda yapılmaz. Son reaksiyondan en erken 4-6 hafta sonra yapılır.

### Alternatif İlaç Bulma

	Kanıt kalitesi	Kanıtların değerlendirilmesi	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
Alternatif ilaç bulma	Düşük (meloksikam/ nimesulid) Çok düşük (diğer ilaçlar)	Yüksek	Kuvvetli pozitif	İlaç provokasyon testi ile emniyetli olduğu gösterildikten sonra reçete edilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon varsa testler yapılmaz.

### İlaç Desensitizasyonu

	Kanıt kalitesi	Kanıtların değerlendirilmesi	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
Erken tip reaksiyonlarda (IgE aracılı ve nonallerjik reaksiyonlar) desensitizasyon yapılması	Düşük- çok düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Alternatif ilaç yoksa ve/veya sorumlu ilaç kadar etkili değilse önerilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon varsa testler yapılmaz.
Geç tip reaksiyonlardan FIE ve MPE'de desensitizasyon yapılması	Çok düşük			
Erken tip reaksiyonlarda hızlı desensitizasyon yapılması	Düşük- çok düşük			
Geç tip reaksiyonlarda (MPE/FIE) hızlı ve yavaş desensitizasyon yapılması	Çok düşük			
Penisilin/Vankomisin TMP-SMX/ Kemoterapötikler	Düşük			
Makrolid antibiyotikler/ Kinolonlar/Diğer antibiyotikler/ Kolimisin/Heparin/ İnsülin/Biyolojik Ajanlar Nitroimidazol/Vitamin B12/ Diğer ilaçlar	Çok düşük			
ASA desensitizasyonu (NERD)	Düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Tekrarlayan nazal polip ve/veya optimum tedavi ile kontrol altına alınamayan astım varlığında, kontrendikasyon yoksa yapılır.
ASA desensitizasyonu (NECD)	Çok düşük	Orta	Zayıf pozitif	Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon varsa testler yapılmaz.
ASA desensitizasyonu (kardiyak profilaksi, diğer profilaksi)	Düşük	Yüksek	Kuvvetli pozitif	Alternatif ilaç yoksa ve/veya sorumlu ilaç kadar etkili değilse önerilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon varsa testler yapılmaz.

## ULUSLARARASI LİTERATÜRDE İLAÇ ALLERJİSİ İLE İLGİLİ SIK KULLANILAN TERMİNOLOJİLERİN ULUSAL REHBERDE KULLANIMLARI

**Adverse drug reaction:** İstenmeyen ilaç reaksiyonu

**Hypersensitivity:** Aşırı duyarlılık

**Immediate reaction:** Erken reaksiyon

**Non-immediate reaction:** Erken olmayan reaksiyon

**Delayed reaction:** Geç reaksiyon

**Graded challenge:** Test dozu, kademeli doz artışı

**Drug provocation test:** İlaç provokasyon testi

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

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

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

**Single NSAID induced urticaria/angioedema/anaphylaxis:** Tek NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödem anafilaksi

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

## İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber, 2014

### Özet

#### TANIM

- İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İİR'yi insanlarda kullanılan normal dozlarda ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkiler olarak tanımlamıştır. Reaksiyonlar, Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir.
- Tip A reaksiyonlar doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilir reaksiyonlardır. Reaksiyonların yaklaşık %80'i bu şekildedir (yüksek doz NSAİİ'lerle ortaya çıkan gastrik yan etki gibi).
- Tip B reaksiyonlar ise öngörülme ve dozdan bağımsız reaksiyonlardır. İİR'nin yaklaşık %15-20'sini oluşturur.
- EAACI/WAO tarafından ortak olarak belirlenen adlandırmaya göre ilaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da tanımlanır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları "allerjik" (IgE ve non-IgE aracılı) ve "nonallerjik" olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.
- Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "ilaç allerjisi", immün olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "nonallerjik" reaksiyonlar olarak tanımlanır.

#### EPİDEMİYOLOJİ

- İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (ADR) gerçek insidansı bilinmemektedir.
- Yatan hastalarda İİR'nin hastanede yatan hastaların %10-15'inde görüldüğü, bu reaksiyonların üçte birinin aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde

olduğu ve çoğu zaman rapor edilmedikleri öngörülebilmektedir.

- Genel toplumda ilaç aşırı reaksiyon insidansları hakkında net veri bulunmamaktadır. Portekiz'den erişkin popülasyonda yapılan bir araştırmada ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı %7.8 olarak saptanmıştır. Yüzde 4.5 olguda penisilin ve diğer beta-laktam (BL) antibiyotiklere, %1.9'unda ise NSAİİ'lere karşı ADR saptanmıştır.
- Ülkemizde 11 erişkin allerji/klinik immünoloji merkezinin katılımıyla gerçekleştirilen ve allerji-klinik immünoloji polikliniklerine 1 yıl süreyle olarak başvuran 54.863 hastanın ilaç aşırı duyarlılığı nedeniyle tarandığı prospektif araştırmada, 1000 olguda (median %2) ilaç aşırı duyarlılığı saptanmıştır. En sık olarak antibiyotikler ve NSAİİ'lerle ADR gözlenmiştir.
- İlaç aşırı duyarlılığına en sık neden olan ilaçlar arasında BL antibiyotikler ve NSAİİ'ler yer alır. Yanı sıra, genel anestezi maddeleri, epilepsi ilaçları da sık olarak allerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Son 10 yılda kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlarla da bildirilen ADR'de artış gözlemlenmektedir.

#### RİSK FAKTÖRLERİ

- İlaçlara karşı ADR her bireyde gözlenmez. İlaça ait ve bireye ait bazı özellikler kişilerde ilaç allerjisi gelişimine neden olabilir.

#### İlaçla İlişkili Risk Faktörleri

- İlacın tüketilme oranı (daha çok tüketilen ilaçlara karşı ADR daha sıktır).

- İlacın moleküler yapısı (molekül yapısı kompleks olanların ya da molekül ağırlığı fazla olanların ADR'ye yol açma olasılığı daha sıktır).
- İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği.
- Veriliş yolu (en fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda allerjik reaksiyon gözlenir. Oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir).
- Uygulanma sıklığı (sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli uygulamada daha fazla ADR görülür).

#### **Bireyle İlişkili Risk Faktörleri**

- Cinsiyet ve yaş (erişkinlerde daha sıktır, bazı ilaçlara karşı ADR, kadınlarda daha sık bildirilmiştir).
- Genetik (bazı ilaçlarla belirli HLA allellerinin ilişkisi gösterilmiştir).
- Daha önceye ait ilaç allerjisi öyküsü olması.
- Komorbid durumlar (astım ve kronik ürtikerde ASA/NSAİİ ile, kistik fibrozis ve HIV (+) olgularda antibiyotik duyarlılığı fazladır).
- Atopi (atopik olanlarda bazı ilaçlarla görülen reaksiyon daha ciddi olabilir, yanı sıra atopi radyokontrast madde duyarlılığı için risk oluşturur).

#### **KLİNİK**

- İlaçlara karşı gelişen ADR, bilinen Coombs-Gell sınıflamasına göre tanımlanır.
- En iyi tanımlanmış ilaç reaksiyonları Tip 1 ve 4 ilaç reaksiyonlarıdır. Tip 1 IgE aracılı reaksiyonda ürtiker, anjiyoödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar ve anafilaksi gibi belirtiler görülür.
- Tip 2 ve 3 reaksiyonlar daha nadir bildirilmiştir. Tip 2 reaksiyonlar anemi ve trombositopeniye neden olurken Tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklinde seyreder.
- Tip 4 reaksiyonlar çok çeşitlidir ve egzamatöz kontakt dermatit, makülopapüler erüpsiyonlardan ilaç reaksiyonlarının en ciddileri olan SJS, TEN, AGEP'ye dek geniş bir yelpazede reaksiyon bu grupta yer alır.
- Bazı ilaç reaksiyonlarının immünolojik herhangi bir temeli bulunmaz. Nonallerjik ADR'nin büyük bir kısmında tip 1 reaksiyonlarla benzer klinik bulgular oluşur.

#### **İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM**

##### **GENEL İLKELER**

- İlaç allerjisi şüphesiyle ve aktif lezyonla başvuran hastaya başvuru yakınmasına göre medikal tedavisi yapılır.
- Aktif dönem sona erdikten sonra yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.
- İlaç ADR şüphesi olan bir hastada detaylı değerlendirme sonrası birkaç yaklaşım söz konusudur. Bu seçenekler;
  - Tanıya yönelik yaklaşım,
  - Hastanın kullanabileceği emniyeti bir alternatif ilaç bulunması,
  - Desensitizasyondur.

##### **TANIYA YÖNELİK YAKLAŞIM**

- İlaç allerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda yapılan tanısal testler sonucu bu hastaların %40'ından azında gerçekte ilaç allerjisinin olduğu doğrulanmıştır.
- Bu nedenle ilaç ADR öyküsüyle başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe mümkün olduğunca tanısal testlerin yapılması önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İlaç allerjilerinin tanısında anamnezin yanı sıra, in vitro testlerle, in vivo testler olan deri testleri ve ilaç provokasyon testleri kullanılır.

##### **Anamnez**

- İlaç allerjili bir hastada iyi bir anamnez tanı aşamasında özellikle tanıyı dışlama ve/veya seçilecek tanı testlerini yönlendirme açısından son derece önemlidir.
- Hastanın tanımladığı reaksiyonun gerçekten bir ADR olup olmadığının değerlendirilmesi ilk adımı oluşturur.
- Eğer hastanın tanımladığı reaksiyon Gell ve Coombs'un sınıflamasındaki klinik durumlara uyuyorsa bu durumda ilaç allerjisi/ADR'den şüphelenilebilir.
- Hasta akut süreçte gelmiş ise fizik inceleme bulguları da tanıya yardımcıdır.
- Reaksiyonun allerjik (veya nonallerjik) olduğuna karar verildikten sonraki aşamada ortaya çıkan reaksiyonunun ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmesi gereklidir.
- Hastanın reaksiyon geliştiği dönemde kullandığı tüm ilaçlar sorgulanmalıdır. İlaç listesi içinde öncelikle daha sık olarak allerji/ADR yapan ilaçlar daha şüpheli grup olarak ele alınmalıdır. İlaçların hangi yollarla (oral, IV, IM) uygulandığı, daha önceye ait kullanım olup olmadığı kaydedilmelidir.

- Reaksiyonun şüpheli ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı öğrenilmelidir.
- Erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk 1 saatte ortaya çıkar. Bu durum nadiren birkaç saate kadar (6 saati geçmeyecek şekilde) gecikebilir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir. Anafilaksi, genelde ilk dakikalar içinde gözlenir.
- Geç tip reaksiyonlar, genellikle ilacın kümülatif olarak birikmesiyle ortaya çıktıkları için genelde tedavinin 1-3. gününden sonra çıkar. Nadir de olsa ilacın kullanımı sonrası saatler içinde ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar da olabilir.
- İmmün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar için daha önceki dönemde maruziyet nedeniyle bir duyarlanma süreci söz konusudur. Duyarlanma süreci, ilaçlar için genellikle 7-10 gün ardışık kullanımdır. Daha potent ilaçlar için (RKM, genel anestezipler gibi) daha kısa süreli ancak yoğun maruziyetler de duyarlanmaya neden olabilir.
- Nonimmünolojik mekanizmalar için böyle bir duyarlanma sürecine gerek yoktur. Söz konusu ilacın herhangi bir dozunda reaksiyon ortaya çıkabilir.
- Çocuklarda özellikle infeksiyöz bir nedenin iyi ele alınması önemlidir. Çocuklarda ilaç allerjisi tanısında en büyük güçlük makülopapüler erüpsiyonların bu yaş grubunda çok sık görülen viral ekzantemlerden ayırt edilmesidir. Periferik kan eozinofilisi ilaç reaksiyonunun viral infeksiyonlardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

#### Fizik inceleme

- İlaç allerjisi değerlendirmesi için reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda muayene bulguları normaldir.
- Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları, genel veya lokalize anjiyoödem, MPE, FIE ile uyumlu bulgular, wheezing, ronkus gibi genellikle herhangi bir allerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir.

#### In Vitro Testler

##### Erken tip reaksiyonların değerlendirilmesi

##### İlaç spesik IgE

- BL antibiyotiklerle ortaya çıkan erken tip reaksiyonda penisilin sIgE pozitifliği öykü ve deri testi pozitif olgularda %50 civarındadır. Özgüllük %95'tir.

- Nöromusküler bloke edici ajanlara sIgE analizinin duyarlılığı kullanılan ilaçlara bağlı olarak %40-90 (en düşük duyarlılık alkuronyum ile %40 ve en yüksek duyarlılık rokuronyum ile %90) arasında değişmektedir, spesifitesi ise %90 ve üzerindedir. Öksürük şuruplarında bulunan folkodin kullanımı rokuronyum sIgE için yanlış pozitif sonuçlar oluşturabilir.
- İlaçlarla spesifik IgE değerlendirmesi; sorumlu ilaçla erken tip reaksiyon öyküsü olması durumunda, öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastada ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı/sonuç vermediği hastalarda önerilir **[düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri (penisilin/etilendiamid, klorheksidin); zayıf pozitif (diğer ilaçlar)]**.

#### Sisteinil lökotrien

- Sisteinil lökotrien (sLT) salınım testi diğer adıyla "Celluler Allerjen Stimülasyon Test" (CAST) periferik kandan izole edilen lökositlerde allerjen stimülasyonu sonrası ortaya çıkan sLT (LTD4, LTC4 ve LTE4) düzeyinin ELISA ile ölçümü esasına dayanır.
- Penisilin allerjilerinde duyarlılığı %40, özgüllüğü %80'ler dolayındadır. Penisilin deri testiyle olguların %70'ine tanı konulabilir, deri testi negatif olguların %5'i sIgE'ye pozitif yanıt verirler. Penisilin deri testi ve sIgE analizi negatif olgularda CAST-ELISA'nın protokole eklenmesi ek %5 olguda daha tanı konulmasını sağlar.
- NSAİİ duyarlılığında CAST-ELISA yönteminin; duyarlılığı %21-80, özgüllüğü %88-100 arasında bulunmuştur.
- CAST-ELISA yöntemi; erken tip reaksiyon varlığında BL antibiyotiklerle veya NERD/NECD'de öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastada ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı veya sonuç vermediği hastalarda önerilebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Testlerde in vitro nonspesifik uyarı yapmayan konsantrasyonların kullanılması gerekir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**.

#### 15- HETE (hidroksi-eikosa-tetra-enoik asit)

- NSAİİ'lere bağlı solunum sistemi semptomu geliştiren hastalarda 500 µM ASA uyarımıyla duyarlılık %83 ve özgüllük %82, PPD %79 ve NPĐ %86 olarak bulunmuştur.
- ASA 500 µM konsantrasyonunda NSAİİ'ye bağlı solunum sistemi semptomu, ürtiker ve anjiyoödemli olan hastalarda testin duyarlılığı %63, özgüllüğü %50 saptanmıştır.



- Rutin kullanımda önerilebilmesi için daha çok sayıda hastada gerçekleştirilmiş çalışmalara ve daha standardeze yöntemlere gereksinim vardır.

#### **Bazofil aktivasyon testi**

- Allerjen uyarısıyla aktifleşen bazofilleri saptamada kullanılan başlıca 2 bazofil yüzey markeri (CD63 ve CD203c) bulunmaktadır.
- Akım sitometrik bazofil aktivasyon testinin BL antibiyotik allerjilerinin tanısında duyarlılığı, klinik öyküsü ve deri testi pozitif olan hastalarda yaklaşık %50, özgüllüğü %90'ların üzerindedir.
- Nöromusküler kas gevşeticilere bağlı allerjilerin tanısında duyarlılığı %36.1-91.7, özgüllüğü ise %93-100 olarak bildirilmiştir.
- ASA/NSAİİ aşırı duyarlılığını saptamada bazofil aktivasyon testinin duyarlılığı %30-78 arasında, özgüllüğü ise %40-100 arasında bildirilmiştir. CD63, CD203c'ye göre 5 kat daha fazla % aktivasyon oluşur.
- NSAİİ'ler için önerilen BAT konsantrasyonları ASA ve parasetamol için 0.3 ve 1.25 mg/mL, dipiron için 0.6-5.0, 20 mg/mL, diklofenak için 0.08, 0.3 mg/mL dozlarındadır. ASA'nın 5 mg/mL dozlarında sağlıklı kişilerde bile anlamlı ölçüde bazofil aktivasyonu oluşturmaktadır.
- Florokinolonlar için BAT duyarlılığı %35-70 arasında değişmektedir, özgüllüğü ise %70'lerin üzerindedir.
- Radyokontrast madde için BAT duyarlılığı %46-63, özgüllüğü %88-100 olarak bildirilmiştir.
- L-Asparaginaz allerjisinde CD203c ile yapılan bazofil aktivasyon testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %82 bulunmuştur.
- BAT'ın; allerji-immünoloji uzmanlarının kararıyla ilaçlarla riskli öykü tanımlayan ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı ve/veya sonuç vermediği hastalarda yapılması önerilebilir. İn vitro uyarı için nonspesifik uyarı yapmayan konsantrasyonlar kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

#### **Geç tip reaksiyonların değerlendirilmesi**

##### **Lenfosit transformasyon testi (LTT)**

- Etyopatogenesinde T lenfositlerin rol aldığı ilaç allerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir.
- LTT duyarlılığı genel olarak %78; özgüllüğü %85 civarındadır.
- Negatif sonuç ilaç allerjisi olasılığını dışlamaz. Ancak pozitif sonuç ilaç allerjisi yönünde değerlendirilmelidir.

- BL antibiyotik kullanımıyla gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında duyarlılığı %74, özgüllüğü %85 olarak saptanmıştır. Deri testinden (%62) daha duyarlı kabul edilmektedir.

- Karbamazepin ve lamotriginin oluşturduğu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında özgüllüğü %100 olduğu gösterilmiştir.

- LTT; ilaçlarla geç tip reaksiyon öyküsü durumunda diğer in vivo tanı yöntemleri yapılamadığında ya da sonuç sağlamadığında yapılması önerilebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

##### **Akım Sitometrik T Hücre Aktivasyon Analizi**

- İlaç allerjisiyle biraraya gelen T lenfositleri aktive olur ve CD69, CD25 ve HLA-DR gibi moleküllerin ekspresyonunda artış gösterir.
- Lenfosit transformasyon testine alternatif olabilecek bir test yöntemi olarak ileri sürülmüştür, ancak henüz spesifik ilaçlara yönelik duyarlılık ve özgüllük çalışmaları yapılmamıştır. Rutin kullanımı için daha çok araştırma gereklidir.

##### **İn vivo testler**

- İlaç allerjilerinin tanısında in vivo testler kapsamında ilkesel olarak varsa önce deri testleri, bu testler negatifse İPT yapılır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hangi deri testinin testin seçileceğine hastanın sorumlu ilaçla önceki öyküsüne göre karar verilir. Önceki reaksiyon erken tip ise prik/intradermal testler, geç tip ise yama testi ve intradermal testlerin geç okunması yapılır (**orta-düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

***Bu testler ciddi reaksiyon oluşturabilen testler olduğundan bu rehberde adı geçen bütün in vivo testlerin yapılmasında aşağıdaki koşulların TÜMÜ sağlanmış olmalıdır.***

- Bu testler, allerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekiple hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir.
- İn vivo testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır.
- İn vivo testlerin yapıldığı ortamda resüsitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.
- Tüm in vivo testler yapılırken, testlerin kontrendikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, yakın gözlem, hasta emniyetinin sağlanması ve dosya kayıtlarının iyi tutulması gerekir.

### Deri testleri

- Deri testleri klinik öyküsü uygun olan hastada tanıyı destekler veya test edilen ilaca karşı allerjii ekarte etmeye yardımcı olur.
- Deri testleri, IgE-aracılı veya T hücre aracılı ilaç allerjisini lokal in vivo olarak oluşturma potansiyeline sahip olduğundan immünopatomekanizmaya uygun olarak seçilip uygulandıklarında tanıda çok yardımcı olabilirler.
- Erken ve geç tip reaksiyonlar için farklı algoritmik tanı yaklaşımları mevcuttur. Klasik olarak erken tip reaksiyonda prik testi ve İDT'nin erken okunması (20. dk), geç tip reaksiyonda İDT'nin geç okunması (24, 48, 72. saat ve 7. gün), yama testi ve gerekirse foto-yama testi yapılması önerilir. Testlerde ilaçların iritan olmayan dozlarıyla elde edilen sonuçlar anlamlıdır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Genel olarak, erken tip reaksiyonlarda testlerin duyarlılığı geç tip reaksiyonlara göre daha yüksektir.
- Testlerin negatif olması allerjii ekarte ettirmez ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleriyle devam edilmesi önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- İlaçların çoğu için vücuttaki aracı metabolit ve reaksiyondan esas sorumlu immünojen(ler) bilinmediği için bunlarla yapılan deri testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri optimal değildir.
- Testlerin reaksiyondan sonra 6 hafta ile 6 ay arasında (ESCD) veya 3 hafta ile 3 ay arasında yapılması önerilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**, bu sürelerin dışında yapıldığında yalancı negatif sonuç alınabilir.
- Testler, elektif bir zamanda veya tedavi endikasyonu olduğunda tedavi öncesi yapılabilir **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**. Elektif testin bir sakıncası resensitizasyon olasılığıdır (yaklaşık %2-10 olguda).
- Standardize olmayan antijenlerle yapılan testler için yeterli sayıda (en az 20) kontrol grubu kullanılmalıdır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bazı ilaçlar test sonuçlarını etkileyebileceği için testler öncesi kesilmelidir.
- Çok acil durumlar dışında, test sırasında ateş, infeksiyon, ciddi egzema, ürtiker/anjyooedem bulgusu, aktif inflamasyon veya astım atağı vs. gibi bir klinik tablo olmamalıdır.
- Gebelik test için kontrendikasyon, beta-bloker kullanımını kısmi kontrendikasyon oluşturur. Dermografizm varlığı sonuçların değerlendirilmesini bozabilir.

- Sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden, anafilaksi, AGEP, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlarda İDT yapılması risklidir.
- AGEP, SJS, TEN ve DRESS'de öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. Eğer negatifse, AGEP'de yüksek sulandırımında İDT ile devam edilebilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** ancak diğerlerinde İDT kontrendikedir.
- Şüpheli ilaca karşı gelişen reaksiyonun klinik tablosu çok net değilse veya kronoloji belirsizse hem IgE aracılı hem T hücre aracılı reaksiyonlar için önerilen bütün testler; yani prik testler, İDT'de erken ve geç okuma ve yama testlerin yapılması önerilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Bu nedenle ilaç allerjisi şüphesi olan hastalarda test seçimi sadece reaksiyonun son dozdan sonra ortaya çıkış süresine göre (< 1 saat, > 1 saat) yapılmamalıdır. Klinik belirtiler ve kronoloji birlikte değerlendirilerek reaksiyonun olası patomekanizması öngörülmesi ve yapılması uygun olan testler buna göre belirlenmelidir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Ancak gruplar arasında zamansal örtüşmeler olabileceği için, bu sınıflama ve test yaklaşımı daha esnek olmalıdır. IgE aracılı bazı reaksiyonlar 1 saatten sonra başlayabileceği gibi çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar da ilk birkaç saat içinde kendini gösterebilir. Erken tip reaksiyonlar ilaç alımı sonrası 6 saate dek ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır.
- Hasta işlem süresince ve sonrasında en az 1-2 saat yakın gözlemlenmelidir.

### Prik ve İntradermal Testler

- İlaç allerjisi tanısında prik testler en güvenli, ancak sınırlı yararı olan bir yöntemdir. İDT ise daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte bu test yüksek konsantrasyonlarda iritatif, yanlış pozitif reaksiyon oluşturma riski taşır.
- İlaçla deri testlerinin iritatif olmayan dozunda elde edilen pozitiflik anlamlı olarak kabul edilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Erişkinlerde iritan olmayan konsantrasyonlar çocukluk yaş grubunda iritan etkiye neden olabilir. Çocukluk çağı için bu yaş grubundan elde edilmiş çalışmalarda önerilen ilaç deri testi konsantrasyonları kullanılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- Önce prik test yapılır, prik test negatif ise intradermal teste geçilir **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

- Prik testi, İDT'nin erken ve geç okuma ve yama/fo-to-yama testlerinin tümünün birlikte ilaç allerjisi kesin tanısı için negatif prediktif değeri (NPD) %80 ile %100 arasında, genellikle de %80-90 civarında bulunmuştur. Bu nedenle, tüm deri testleri negatif bile olsa söz konusu ilacın sorumluluğu tamamen ekarte edilemeyeceğinden kontrendikasyon yoksa provokasyon testleriyle devam edilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Ürtiker-anjiyoödem, rinit, konjunktivit, bronkospazm ve anafilaksi gibi erken tip reaksiyonların çoğundan IgE aracılı mekanizmalar sorumludur ve tanıda deri prik testi (DPT) ve intradermal deri testi (İDT) kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Erken tip reaksiyonların nonimmünolojik mekanizmalarla mast hücre degranülasyonu sonucu gelişen reaksiyon olabileceği akılda tutulmalı ve IgE aracılı reaksiyonla ayrımı yapılmalıdır. Nonimmünolojik mekanizmayla gelişen erken tip non allerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin tanısallık değeri yoktur.
- Prik testi ve İDT özellikle BL antibiyotikler, kas gevşetici, perioperatif ilaçlar, platin tuzları, lokal anestetikler ve radyokontrast maddeyle gelişen erken tip reaksiyonlarda orta-yüksek derecede duyarlılığa sahiptir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Non-BL antibiyotikler, NSAİİ'ler, heparin ve biyolojik ajanlar ile deri prik/İD testlerin tanısallık değeri sınırlıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- BL antibiyotiklerle ortaya çıkan erken tip ilaç allerjisi tanısında Majör AD (PPL), Minör AD, Pen G, Amoksisilin, ampisilin ve varsa sorumlu BL ile deri prik ve İD testler yapılmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Beta-laktam allerjisi tanısında penisilin allerjenlerinin duyarlılığı PPL ve MDM için %22.1 ile %77.7 arasında, sefalosporin deri testinin duyarlılığı ise %30.7 ile %69.7 arasında değişmektedir.
- PPL ve MDM'nin erken tip BL allerjisini öngörmedeki negatif prediktif değeri %67.1-82.5 arasındadır.
- IgE aracılı reaksiyonlarda bazı ilaçlara, özellikle de beta-laktamlara karşı IgE antikorları düzeyleri ve deri testi duyarlılığı zaman geçtikçe azalabilmekte (yaklaşık 10 yıl), 10 yıl içinde negatifleşme oranı %80'i bulabilmektedir.
- Bu immün zayıflama esnasında yapılan test ve/pveya ilaçla karşılaşma "booster" etkisi oluşturup duyarlılık artışına ve testlerin tekrar pozitifleşmesine neden olabilir (resensitizasyon).
- Beta-laktamlara karşı erken tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda; özellikle öykü ve test arasındaki süre uzun-

sa (> 1 yıl), hasta erişkinse, indeks reaksiyon şiddetli ise ve/veya testi negatif bulunan hastaya sonrasında yüksek doz parenteral penisilin verilmişse, deri testleri ve provokasyon negatif bulunsu bile bir kür tedavi verilip 4-6 hafta sonra deri testlerinin tekrarı (retest) önerilmektedir (**çok düşük-düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Yama testi ve intradermal testin geç okuması

- T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen kontakt dermatit, MPE, FİE, SDRIFE, eritema multiforme ve fotoallerjik reaksiyonların tanısında geç okumalı İDT ve yama testi kullanılır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılı gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Eğer negatifse, AGEP'de yüksek sulandırmada İDT ile devam edilebilir ancak SJS/TEN de İDT kontrendikedir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Yama testleriyle en sık pozitiflik saptanan ilaçlar antibiyotikler (özellikle aminopenisilinler, sefalosporinler, kotrimoksazol, klindamisin), karbamazepin ve diğer anti-epileptikler, kortikosteroidler, heparin türevleri, NSAİİ'ler ve RKM'dir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Bazı BL antibiyotikler, opioidler, PPI, antikonvülzanlar, kemoterapötikler ve biyolojik ajanlarla tanısallık değeri sınırlıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Yama testinde en sık pozitiflik saptanan klinik tablolar MPE, kontakt dermatit, fotodermatoz, AGEP ve FİE'dir.
- Genel olarak, geç tip reaksiyonların tanısında yama testi duyarlılığı geç okunan intradermal testlere göre daha düşüktür.
- Değişik ilaçlarla reaksiyon öyküsü olan ancak test öncesi tanı olasılığının belirsiz olduğu hastalarda pozitif yama testi sıklığı ortalama %10.8 bulunmuştur, farklı ilaç grupları için bu değerler %0.4 ile %40 arasında değişmektedir.
- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İDT geç okuma testinin duyarlılığı %2.6 ile %37.8 arasında değişmektedir. Uygun metodla yapıldığında bu testlerin geç tip BL allerjileri için özgüllüğün ise %90'ın üzerinde olduğu saptanmıştır.
- Geç tip RKM allerjisi için bu testlerin hastaların %47'sinde pozitif olduğu, duyarlılığının %97-100 arasında değiştiği bildirilmiştir.

- Geç tip reaksiyon öyküsü olan ve sorumlu ilaçlarla yama testi negatif bulunan hastaların %58'inde İDT pozitif bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise tüm hastaların %36'sında hem yama testi hem geç İDT pozitif, %8'inde ise yama testi negatif ancak geç İDT pozitif bulunmuştur. Buna karşılık, seyrek de olsa, İDT negatif olmasına rağmen sadece yama testleri pozitif bulunabilmektedir.
- Bu nedenle, geç tip reaksiyonların tanısında duyarlılığı artırmak için yama ve intradermal geç okuma testlerinin her ikisinin de yapılması önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Beta-laktamlara karşı 1 saatten sonra gelişen reaksiyonlarda T hücre aracılı reaksiyonlar açısından yama testi ve İDT geç okumasının yanı sıra gecikmiş IgE aracılı reaksiyonlar açısından prik testi ve İDT erken okuması da yapılması önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Yama testi reaktivitesi zaman içinde değişkenlik gösterebilir. İlaç yama testlerinde saptanan pozitif reaksiyon sıklığı veya şiddetinin aylar veya yıllar içinde artıp azalabileceği, nadiren de kaybolabileceği gösterilmiştir ancak yama testinde saptanan ilaç duyarlılığının prognozu net değildir.

#### Riskli hastada deri testleri

*Anafilaksi öyküsü olan hastada;*

- Bu hastalarda deri testinden önce ilaç slgE çalışması yapılması önerilir, pozitifse deri testleri yapılmaz (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Prik teste yüksek sulandırma (en az 1/1000 dilüsyon) ile başlanıp negatifse bir sonraki daha konsantre basmağa geçilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İDT daha risklidir, yapılmayabilir veya çok kontrollü ortamda yapılmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). İD testin yapılması kararlaştırılmışsa intradermal testlerde tam dozdan sulandırılmamış örneklerle testlere başlanmalıdır (1/1000, 1/100, 1/10 sulandırma gibi).

*Geç tip ilaç reaksiyonu SJS, TEN, DRESS, AGEF gibi ağır bir tabloya;*

- Ağır reaksiyon öyküsü olan (DRESS, SJS/TEN,vs) veya riskli hastalarda öncelikle yama testleri konulmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Yama testlerine rutinde kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda başlanır (**çok düşük/zayıf pozitif**

**öneri**) ve negatifse artırılır. SJS/TEN de %10 konsantrasyon aşılmaz. DRESS ve AGEF'te %30 konsantrasyona kadar çıkılabileceği bildirilmiştir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

- Yama testi basamakları arasındaki süre uzatılır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Bu hastalarda genellikle İDT yapılması önerilmez ancak AGEF'te yama testi 48-72 saatte negatifse, yüksek sulandırmada İDT denenebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

#### İlaç provokasyon testi

- İlaç provokasyon testi, test edilecek ilacın kontrollü bir şekilde bölünmüş olarak verilmesi işlemidir. İşleme hedef dozun belirli bir oranında başlanır ve reaksiyon gözlenmedikçe doz artışı yapılarak hedef doza ulaşıncaya kadar devam edilir.
- İPT, günümüzde ilaç allerjilerinin tanısı için "altın standart" olarak kabul edilir. Ancak testler sırasında ciddi reaksiyonlar gelişebileceğinden, testler deneyimli allerji/klinik immünoloji merkezlerinde yapılmalıdır.
- İPT, ilaç allerjisi öyküsü olan, in vitro ve deri testleri negatif bulunan hastaların %80'inden fazlasında tanıyı dışlayabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Patogenezi tam anlayamamış ilaç reaksiyonlarında ya da deri testi için optimal ilaç konsantrasyonlarının belirli olmadığı durumlarda in vitro test ya da deri testi yapılmaksızın ilaç provokasyon testi yapılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İPT her hasta için risk: yarar oranı belirlendikten sonra uygulanmalıdır.
- Test kullanımı etkileyecek ilaç kullanımı varsa veya gebelik durumunda, önceki reaksiyon tip 2, 3 ve ciddi tip 4 reaksiyon ise İPT yapılmamalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Endikasyonlar (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)

- Test sonucu negatif bulunan ya da kesin tanı koyduramayan veya testi yapılamayan bir ilaçla aşırı duyarlılığı düşündüren öyküsü olan hastada, tanıyı doğrulamak/dışlamak.
- Öyküsü ilaç allerjisini düşündürmeyen veya non-spesifik belirtileri olan hastalarda (örnek lokal anesteziye bağlı vagal semptomlar gibi) aşırı duyarlılığı dışlamak için.

- Farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkisiz ilaçların aşırı duyarlılık açısından güvenli olduğunu göstermek için (örn. BL allerjisi olan hastalarda makrolid antibiyotik kullanımı gibi). Bu endikasyon, allerjisi olmadığı kanıtlanmadan ilaç almayı kabul etmeyen anksiyöz hastalara yardımcı olabilir.
- Kanıtlanmış aşırı duyarlılığı olan hastada ilişkili ilaçla çapraz reaksiyonları dışlamak için; örneğin penisilin allerjik hastada sefalosporin ya da ASA duyarlı astımlı hastada alternatif NSAİİ ile olduğu gibi.
- Eğer orijinal reaksiyon geç reaksiyonsa ya da tehlikeli değilse İPT poliklinikte yapılabilir ancak ciddi reaksiyon öyküsü olan hastalarda İPT hastaneye yatırılarak yapılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Çocuklarda yapılan ilaç provokasyon testleri yöntem olarak erişkindekinden farklı değildir. Sadece ilaç provokasyon testlerinde kullanılan dozlar çocuğun yaşına ve kilosuna göre belirlenir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Orijinal ilacın verilmesiyle yapılan testler 3 çeşittir. Bu yöntemler; "İPT", "desensitizasyon" ve "Test dozu" yöntemleridir.
- İPT ise hasta sağlıklıyken, aktif hastalığı yokken gelecekte hastanın yarar göreceği ilacın güvenilir olup olmadığını bulmak için yapılan tanısal amaçlı bir testtir. "Test dozu" ve desensitizasyon ise, hastanın o ilaçla hemen tedavi edilmesi gereken durumlarda uygulanırlar.
- "Test dozu" "Graded challenge" olarak tanımlanan işlemdir. İlaça karşı gerçekten allerjik olma olasılığı bulunmayan hastaya, ilacın kullanılmadan hemen önce uygulanmasıdır.
- Desensitizasyon, hasta duyarlı olduğu ilacı almak zorunda olduğunda ve alternatifi bulunmadığında yapılan bir işlemdir. Bu yöntemle desensitizasyon yapılan ilaca karşı geçici bir tolerans durumu gelişir. İlaç kesildikten birkaç gün sonra tolerans durumu ortadan kalkar.
- Desensitizasyon sırasında hafif-orta şiddette reaksiyon geliştiğinde bile devam edilebilir. Ancak İPT ve "Test dozu" yöntemleri sırasında objektif olarak saptanan istenmeyen reaksiyonlar geliştiğinde işlem sonlandırılır.
- İPT plasebo kontrollü, tek kör olarak yapılmalıdır. Psikolojik faktörler ön planda olan hastalarda çift-kör yapılabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Genellikle, ticari preparatlar kullanılır. İlaç kombinasyonları söz konusuysa tek bileşikler ayrı ayrı test edilmelidir. Aktif bileşik ve katkı maddeleriyle ayrı ayrı testler yapılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Test ilaçları oral, parenteral (intravenöz, intramuskuler veya subkutan) ya da topikal (nazal, bronşiyal, konjunktival veya cilt) yolla uygulanabilir İlacın tedavide kullanılan uygulama yolu tercih edilmelidir.
- İlaç yan etkileri parenteral yolla yapılan İPT ile karşılaştırıldığında daha erken tedavi edilebildiğinden İPT de genelde oral yol tercih edilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İlaça düşük dozla başlanması, doz artışlarının dikkatli yapılması ve ilk objektif semptom geliştiğinde testin sonlandırılması önerilir. Eğer reaksiyon yoksa ilacın tek kullanımlık dozuna kadar test sürdürülür. Tanımlanmış günlük doz uygulanır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Önceki reaksiyon erken tip reaksiyonsa, reaksiyonun şiddetine bağlı olarak İPT'nin başlangıç dozu tedavi dozunun 1/10.000 ile 1/10'u arasında değişir. Doz aralığı en az 30 dakika olmalıdır. Ancak bazı özel durumlarda ve bazı ilaçlar için süre daha uzun olabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Önceki reaksiyon geç tip reaksiyonsa başlangıç dozu tedavi dozunun 1/100'ü olmalıdır. Geç tip reaksiyonlar için yapılan İPT de doz aralıkları standart değildir. İlaça ve hastanın yanıtına bağlı olarak İPT birkaç saat, gün ya da nadiren hafta içinde tamamlanır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). İlacın farmakokinetiğine göre belirlenmelidir.
- İPT sırasında hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir. Bu reaksiyonların ciddiyeti değişkendir. Test sırasında hafif reaksiyon gelişirse stabilize edildikten sonra hasta en az 2 saat gözlenmelidir. Ciddi reaksiyon geçiren hastalar uygun tedavi verildikten sonra bifazik reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle mutlaka hastaneye yatırılmalıdır.
- Hastaneden taburcu edildikten sonra ürtiker gibi semptomlar için antihistaminik, glukokortikoidler ve beta mimetikler gibi ilaçların verilmesi gerekir. Genellikle önce güvenlik politikası uygulanmalı ve hasta 24 saat gözlem altında tutulmalıdır.
- Test sırasında ya da gözlem süresi içinde eğer orijinal belirtiler (aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu) ya da en az bir objektif bulgu oluşmuşsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir.



- Eğer orijinal belirtiler subjektifse ve test sırasında da subjektif belirtiler olmuşsa plasebo ile provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer plasebo testi negatifse önceki ilaç provokasyon test dozu tekrarlanmalıdır.
- Test sırasında ve gözlem dönemi sonunda herhangi bir reaksiyon olmadığında sonuç "negatif" olarak kabul edilir.
- İlaç allerjisi öyküsü güçlü olan bir hastada test sonucu negatifse ya da öykü ilaç allerjisini düşündürmemekle birlikte test sonucu pozitifse test sonucunu yorumlamak problem olmaktadır. Bu durumda testin plasebo kontrollü olarak tekrarlanması yararlı olabilir.
- Negatif İPT, gelecekte bu ilacın gelecekte emniyetle alınabileceğini yüzde yüz göstermez. Test zamanında ve koşullarında reaksiyon gelişmeyeceğini gösterir. İlaçla geçmişte reaksiyon geliştiğinde eşlik eden gıda maruziyeti, egzersiz veya viral infeksiyonlar gibi reaksiyon gelişme olasılığını artıran faktörlerin test sırasında olmadığı gerçeği göz ardı edilmemelidir.
- Birçok ilaç grubu için negatif İPT'nin NPD net bilinmemekle birlikte bazı ilaçlar için daha net veriler söz konusudur. Beta laktam İPT için NPD %94-98 arasındadır. İlacın tekrar kullanımıyla gelişen reaksiyonlar da genellikle geç ortaya çıkan ve hafif reaksiyonlardır. NSAİİ'lerle İPT'nin NPV %96 düzeyindedir.

### ALTERNATİF İLAÇ BULMA

- Emniyetli alternatif ilaç; hastanın aşırı duyarlılık gösterdiği ilaçla benzer etki gösteren (örn. ASA duyarlılığında bir diğer analjezik) ancak ADR'ye yol açmayan alternatif bir ilaç bulma işlemidir.
- Seçilen ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaçla kullanım amacıyla benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından seçilir.
- Yöntem olarak ilaç deri testi ve/veya ilaç provokasyon testiyle hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- NSAİİ ile indüklenen solunumsal hastalıkta ve deri hastalığında trisalisilat ve salsalat gibi non-asetilsalisilatlar ve parasetamol (< 1000 mg dozlarda) hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Ağırıklı olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar (meloksikam ve nimesulid) hastaların önemli bir çoğunluğu (%90-100) tarafından iyi tolere edilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

Böyle bir durumda çocukluk yaş grubunda ise en sık asetaminofen önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Nimesulid 12 yaş üstünde, meloksikam 15 yaş üstünde önerilebilir. Önerilen ilaç dozları çocuğun yaşı ve kilosuna göre belirlenir

- ASA ve diğer NSAİİ'lerle immün mekanizmayla oluşan reaksiyonlarda, sorumlu NSAİİ'den kimyasal olarak farklı yapıda olan herhangi bir NSAİİ önerilebilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

### İLAÇ DESENSİTİZASYONU

- Bir bireyin allerjik olduğu bir ilacı kullanabilir bir duruma getirilmesi için yapılan işlem desensitizasyon olarak tanımlanır. Başarılı işlem sonrasında allerjik olunan ilaca karşı tolerans gelişir.
- Oluşan tolerans geçicidir, ilaç kullanılmaya devam edildiği sürece devam eder. Doz aralığı ilacın yarı ömrünün 2 katını geçerse tolerans durumu kaybolur.
- Önceki öykü IgE aracılı veya T hücre aracılı reaksiyon ise gerçekleştirilen desensitizasyon sonucu oluşan tolerans antijene (sadece sorumlu ilaca) spesifiktir. Non immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları için yapılan desensitizasyonda (örn. ASA desensitizasyonu) ilaç düzenli kullanılmaya devam edildikçe yapısal olarak benzeyen diğer ilaçlara da (diğer COX-1 inhibitörleri) tolerans gelişir.

### Endikasyon (düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)

- Bir hastalığın acil olarak tedavi edilmesi veya korunma amaçlı tedavi uygulanması gereken durum varlığında
- Allerjik/aşırı duyarlılık reaksiyonu olan ilaca alternatif olmadığı ya da mevcut alternatif ilaçların sorumlu ilaç kadar etkili olmadığı önerilir.
- Önceki öykü desensitizasyon kararında önemlidir. Allerjik olunan ilaçla önceki öykü,
  - Tip 1 IgE aracılı reaksiyon veya
  - Tip 4 reaksiyonlardan MPE ile FİE ise veya
  - Nonallerjik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ise desensitizasyon düşünülür.

### Mutlak kontrendikasyonlar

- Sorumlu ilaçla önceki öykü Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlarla ciddi Tip 4 reaksiyonlarda (SJS, TEN, AGEP gibi) gibi yaşamı tehdit edici reaksiyonlar olması durumunda desensitizasyon önerilmez.

### Relatif kontrendikasyonlar

- Altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, KOAH, kalp yetmezliği, ürtiker gibi), FEV1 düzeyinin 1.5 L'nin altında olması, beta-bloker ilaç kullanımı desensitizasyon işlemi sırasında ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonlarının daha ciddi olması için risk oluşturur. Bu nedenle desensitizasyon öncesi hasta en az 24-48 saat beta-bloker tedaviye ara vermiş olmalıdır. Yanı sıra kontrol altında olmayan hastalığına yönelik uygun tedaviler yapılarak hastanın klinik durumu kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

### İşlem öncesi yapılması gerekenler (düşük/kuvvetli pozitif öneri)

- Desensitizasyon öncesi hastanın detaylı anamnezi alınmalı ve fizik incelemesi yapılmalıdır.
- Desensitizasyon öncesi ve süresince hasta düzenli olarak kullandığı ilaçlara (beta-bloker dışında) devam etmelidir.
- Desensitizasyon öncesi endikasyon ve kontrendikasyonlarla ilgili olarak dosyada gerekli notlar yer almalıdır.
- İşlem ciddi reaksiyon riski taşıdığından dolayı acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında, bu konuda deneyimli allerji/klinik immünoloji uzmanlarının kararıyla yapılmalıdır.
- İşlem öncesi hasta veya çocuk hastaların ebeveynleri, desensitizasyon hakkında bilgilendirilmeli ve imzalı onamları alınmalıdır.
- Hastalar işlem sırasında monitörize edilmeli ve sürekli tıbbi gözetim altında olmalıdır.
- Hızlı desensitizasyon resüsitasyon olanaklarının olduğu hastane koşullarında yapılmalıdır. Gerek olduğunda hasta yoğun bakıma alınmalıdır. Önceki öyküsü ciddi anafilaksi olan olguların desensitizasyonu yoğun bakımda yapılmalıdır.
- Yavaş desensitizasyon hastane ortamında acil tedbirlerin bulunduğu ve deneyimli uzmanların bulunduğu ortamlarda gerçekleştirilmelidir. Antibiyotik desensitizasyonu gereken hastaların genel durumu çok düşük olabilir. Bu gibi genel durum düşüklüğü olan olguların yoğun bakım koşullarında desensitizasyonlarının uygulanması gerekir.
- Desensitizasyon öncesinde premedikasyon uygulanıp uygulanmayacağı konusunda karar verilmeli ve uygulanacak protokol seçilmelidir.

- Desensitizasyon planı yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlamış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az 10 hastada başarıyla uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon işleminde yer alacak ekip, hasta, endikasyon, işlem ve takip konusunda önceden bilgilendirilmeli ve görev dağılımı net olmalıdır.
- Acil ilaçlar ve diğer acil yardım malzemeleri gözden geçirilmeli ve işlem günü eksik bulunmadığından emin olunmalıdır.

### Desensitizasyon yöntemi

- Desensitizasyon "hızlı" ve "yavaş" desensitizasyon şeklinde 2 ana yöntemle yapılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hızlı desensitizasyonda, ilaç 15-60 dakika doz aralıkları verilerek işlem birkaç saat içinde tamamlanır. Hızlı desensitizasyon, sorumlu ilaçla önceki öykünün erken tip reaksiyon olması (Tip 1 IgE aracılı reaksiyonla non allerjik ADR) ile bazı geç tip reaksiyonlarda (FIE/MPE) yapılabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Yavaş desensitizasyonda doz artımı saatler-günler içinde yapılır. Desensitizasyonun tamamlanması günler sürer. Yavaş desensitizasyon, önceki öykü T hücre aracılı geç tip hipersensitivite reaksiyonu ise (MPE ve FIE) önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

### Hızlı Desensitizasyon

#### İlaçlar

- En sık olarak BL antibiyotikler, BL dışı antibiyotikler, ASA, insülin, heparin, kemoterapötik ilaçlar, biyolojik ajanlarla hızlı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir.
- Hızlı desensitizasyonun başarılı seyretmesinde premedikasyonun rolü tartışmalıdır. H<sub>1</sub> bloker, sistemik kortikosteroid, ASA, montelukast gibi ilaçlar işlemden önce verilebilir (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

### Uygulama yolu

- Oral, parenteral, konjunktival veya diğer yollarla desensitizasyon yapılabilir. Bazı durumlarda iki veya daha fazla farklı yöntem kombine edilebilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**Protokol seçimi**

- Sorumlu ilaçla literatürde desensitizasyon protokolü yoksa "hızlı desensitizasyon" için Castells ve arkadaşlarının 3 şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanabilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- 3 şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolünde sulandırmalarda tam doz, 1/10 ve 1/100 sulandırmaların yer aldığı yer aldığı 3 farklı dilüsyon ilaç elde edilir. Dilüsyon hazırlanırken ilacın etkileşimi ve/veya sulandırma özellikleri göz önüne alınır. İlaçla öykü çok ciddi anafilaksi ise 4. dilüsyon da (1/1000 dilüsyon) hazırlanabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Başlangıç dozu: Tedavi edici dozun 1/100.000 ile 1/100'ü arası dozdan başlanır. Öyküde anafilaksi varsa 1/1.000.000 dozda başlanır.
- Doz aralıkları: 15 dakika-1 saat
- Doz artımı: 2-2.5 kat artırılır. Doz artışı 2.5 katı geçmez. Genelde şişe değişimlerinde 2.5 katlık artış olur. Bu artışlar in vitro çalışmaların sonucuna göre mast hücre degranülasyonuna neden olmayan dozlar üzerinden önerilmiştir.
- Desensitizasyonda doz sayısı değişmekle birlikte önceki öykü Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ise genelde 12 basamak, nonallerjik reaksiyonsa en az 5 basamaktan oluşur. Çok duyarlı hastada 16 basamaklı protokol uygulanabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**İşlem sırasında doz ayarlaması**

- Desensitizasyon sırasında %30-80 oranında reaksiyon gelişebilmektedir. Bu reaksiyonların çoğunluğu hafif ve tedaviyle kontrol altına alınabilen reaksiyonlardır.
- Genelde en çok reaksiyon en konsantr olan son şişede ve son dozlarda görülür.
- Doz modifikasyonu yapıp yapılmayacağına reaksiyonun ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir. Gerekli görülen durumlara bir veya iki basamak geri dönülebilir.
- Desensitizasyon sırasında görülen reaksiyon sonrası doz modifikasyonunda reaksiyon hafif-orta ise tedavi edilir, stabil durum sağlandıktan sonra son doz tekrarlanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Ciddi reaksiyon gelişmesi durumunda reaksiyon gerektiği gibi tedavi edilir, stabil durum sağlandıktan

sonra sondan bir önceki doz uygulanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Doz yükseltilirken ara doz uygulaması düşünülebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

- Tekrarlayan desensitizasyon yapılacaksa önceki desensitizasyonda reaksiyon gözlenen doz göz önüne alınarak desensitizasyon protokolünde modifikasyon planlanabilir.
- Bu olgularda önceki desensitizasyon işleminde reaksiyon geliştiği bilinen dozdan önce ara doz uygulaması yapılabilir. Yine bu aşamadan önce ilave premedikasyon verilebilir (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Tedavinin devamında ilk doz desensitizasyon şeklinde verildikten sonra tedavi planındaki ardışık dozlar olağan yöntemle ve sıklıkla verilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Antibiyotik desensitizasyonu buna örnektir.
- Antibiyotiklerle yapılan desensitizasyonda son dilüsyonun ilacın idamede verilecek konsantrasyonu aynı olması gerekir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon durumu ilaç düzenli olarak kullanılmaya devam ettiği sürece vardır. kemoterapötiklerde olduğu gibi tedavilerin yapıldığı uygulamalar arası desensitizasyon yapılan ilacın yarı ömrünün iki katı süreyi geçerse desensitizasyon durumu kaybolur. Bu nedenle yeni tedavi yeniden desensitizasyon şeklinde verilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**Yavaş Desensitizasyon****Endikasyon**

- Yavaş desensitizasyonun geç tip MPE veya FİE için uygulanmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**İlaçlar**

- En sık olarak HIV (+) olgularda pnömosistis carinii pnömonisi için ko trimaksazol ile gerçekleştirilen desensitizasyonlar mevcuttur.
- Kistik fibrozisli olgularda antibiyotiklerle ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar için (MPE veya FİE) sıklıkla yavaş desensitizasyon başarıyla uygulanmıştır. Diğer ilaçlar; pentamidin, antitüberküloz ilaçlar, anti epileptikler, allopürinol ve diğerleridir.

**Uygulama yolu**

- Yavaş desensitizasyon sıklıkla oral formda ilaçlarla uygulanmıştır.



### Premedikasyon

- Önceki reaksiyonun geç tip olması durumunda desensitizasyon işlemi öncesi yapılan premedikasyon uygulamalarının etkinliğine dair net veri bulunmamaktadır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Sıklıkla antihistaminikler ve sistemik kortikosteroid uygulaması yapılmıştır.

### Protokol seçimi

- Sorumlu ilaçla literatürde desensitizasyon protokolü yoksa önceki reaksiyonda reaksiyonun özelliği, ortaya çıkış zamanına ve ilacın farmakokinetik özelliğine göre yeni protokol belirlenebilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Mevcut protokoller arasında kontrollü bir araştırma bulunmamaktadır. Protokollerin başlangıç dozu, doz aralıkları ve basamak sayısı son derece heterojendir.
- Başlangıç dozu standart bir doz uygulaması yoktur. Bir çok farklı doz ve protokol tanımlanmıştır.
- Doz aralığı ilaca ve önceki reaksiyonun özelliğine göre belirlenir. Belirlemede ilacın farmakokinetiği mutlaka göz önüne alınmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Yavaş protokollerde artan dozlar saatler ile günler arasında tedavi edici doza ulaşılmıştır.
- Böbrek-karaciğer yetmezliği olan olgularda ve çocuk olgularda doz ve doz aralığı ayarlanması yapılması gerekir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- HIV (+) olgularda ve tüberkülozlu olgularda direnç gelişimini indüklememek adına desensitizasyon sırasında günlük ulaşılan dozun günlük önerilen dozun üstünde olmaması gerekir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İşlem sırasında yakın monitorizasyon, ateş, vital bulgu, deri ve mukoza takibi yapılmalıdır. Şüphe durumunda tam kan sayımı ve/veya CRP ölçümü yapılır.

### Desensitizasyon sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar

- Desensitizasyon sırasında ekzantemlerde alevlenme şeklinde reaksiyonlar olabileceği gibi daha ciddi reaksiyonlar da gelişebilmektedir.

### Desensitizasyonun başarı oranı

- Genel olarak geç tip reaksiyonlar için uygulanan yavaş desensitizasyon şeklinde yapılan protokollerin başarı oranı hızlı desensitizasyon şeklinde yapılan protokollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni geç tip reaksiyonların ortaya çıkışının 2-3 günü bulabilmesi ve doz artırımının günler içinde yapılması durumunda bu durumun daha önlenebilir olmasıdır.

### KORUNMA

- İlaç allerjisine yönelik olarak başta birinci basamak hekimleri ve acil servis hekimleri olmak üzere diğer uzmanlık alanlarındaki hekimlerde farkındalığın artırılmasına yönelik eğitim çalışmaları yapılmalıdır.
- Hekimler tüm hastalarına ilaç allerjisine yönelik sorular sormalıdır. Pozitif öykü veren hastalarda bu ilaçtan ve yapısal olarak benzeyen ilaçlardan hastanın uzak durması sağlanmalıdır. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastalara ilaç prospektüslerini okumaları gerektiği söylenmelidir. Bir sağlık sorunu nedeniyle reçete yazılacağına da hasta, ilgili doktora ilaç allerjisi hakkında bilgi vermelidir. İlaç allerjisi tarifleyen hastanın ilaç kullanım alışkanlıklarını gözden geçirmek ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek gibi koruyucu önlemler de gerekir.
- Bunun dışında acil durumlarda kullanması için cüzdanına sığabilecek ölçüde "ilaç allerjisi olduğunu belirten" bir kart düzenlenir, ancak beraberinde künnye ya da kolye gibi ilaç allerjisi olduğunu belirten başka belirteçler özellikle hastanın bilincinin kapalı olduğu dönemlerde yaşam kurtarıcı olabilir.
- Hekimlerin en önemli rolü, hastalara ilaç allerjisi olup olmadığının sorulması, bu bilgilerin dosyaya kaydedilmesi ve ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına karşı koruyucu tedbirlerin uygulanmasıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Bu uygulamaların başında akılcı ilaç kullanım ilkelerinin benimsenmesi ve gereksiz yere reçete yazılmaması gelmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).



# 1

## İlaç Allerjilerine Genel Bakış

### TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ

#### Tanım

- İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR) doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), İİR'yi ilaçların insanlarda kullanılan normal dozlarında ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri olarak tanımlamıştır. Reaksiyonlar genel olarak Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir (Tablo 1)<sup>[1]</sup>.
- Tip A reaksiyonlar, doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilir reaksiyonlardır; reaksiyonların yaklaşık %80'ini oluşturur.
- Tip B reaksiyonlar ise öngörülmeyen ve dozdan bağımsız reaksiyonlardır; İİR'nin yaklaşık %15-20'sini oluşturur.

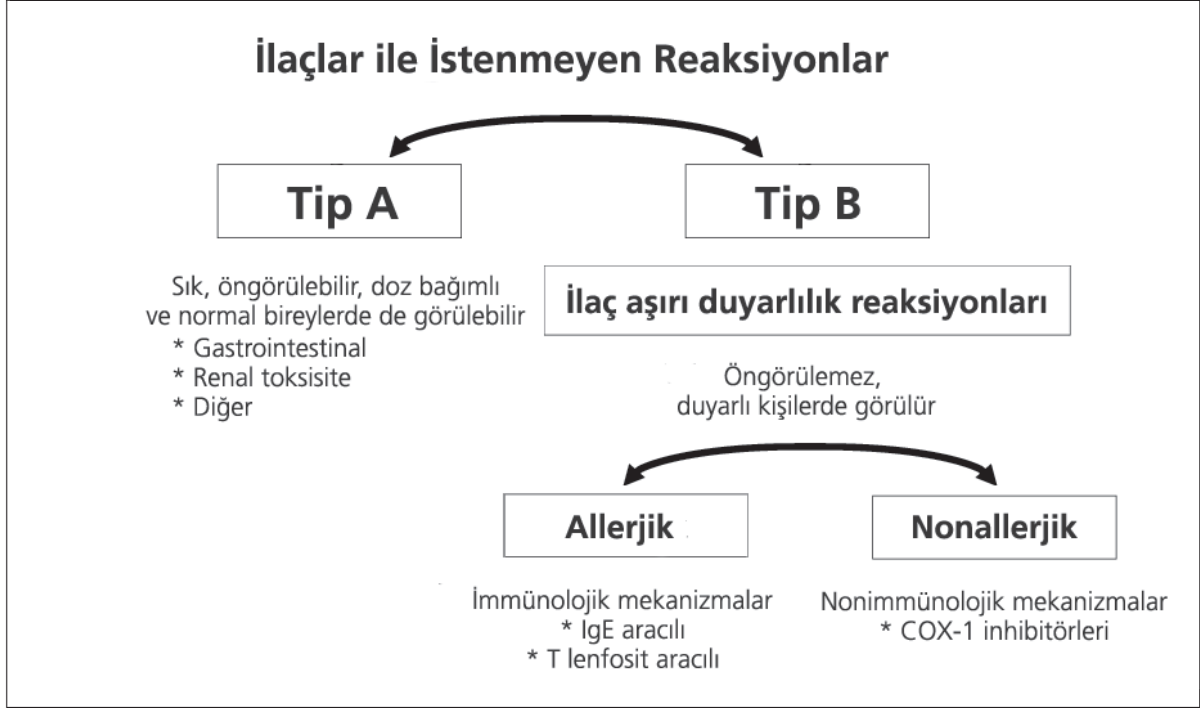
- EAACI/WAO tarafından ortak olarak belirlenen adlandırılmaya göre ilaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da tanımlanır<sup>[1]</sup>. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları "Allerjik (IgE ve non-IgE aracılı)" ve "Nonallerjik" olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "ilaç allerjisi" olarak kabul edilmekte, immün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "nonallerjik" aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).
- Allerjik olmayan mekanizmalarla oluşan ilaç reaksiyonları için geçmişte kullanılan; "psödoallerji", "idiyosenkrazi" ve "intolerans" gibi eski ve patogenezi işaret etmeyen terminolojiler artık kullanılmamakta,

**Tablo 1. İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonların sınıflandırılması<sup>[1]</sup>**

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

\* Subterapötik dozlarda yan etki oluşması.

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



**Şekil 1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflaması<sup>[1]</sup>.**

yerine “nonallerjik ilaç reaksiyonu” tanımının kullanımı önerilmektedir.

- Allerjik ilaç reaksiyonlarının önemli bir kısmı IgE aracılı, erken ya da T hücre aracılı geç reaksiyonlardır<sup>[1,2]</sup>.

#### **Epidemiyoloji**

- İlaçlarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait veriler sınırlıdır. Bu sınırlılığa neden olan durumlar şunlardır<sup>[2]</sup>:
  - Araştırmaların genellikle seçilmiş hasta grupları ya da özel reaksiyon tiplerinde gerçekleştirilmiş olması,
  - Tanının sıklıkla hasta öyküsüne dayanması, tanısız ilaç testleriyle desteklenmemesi,
  - Değerlendirmede standart anketlerin veya testlerin kullanılmaması.
- Bütün bu nedenlerle ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak adlandırılan reaksiyonların infeksiyon nedenli döküntüler, intolerans ya da idiyosenkratik reaksiyonlar olma olasılığı söz konusudur.

#### **Hastanede yatan/hastaneye başvuran hastalardaki ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklığı**

- “Boston Collaborative Drug Surveillance” Programı veri seti kullanılarak altı aylık bir süreçte hastanede yatan 4031 hastadan 247 (%6.1)’sinde İİR geliştiği

görülmüştür. Bu reaksiyonların %41.7’si ciddi nitelikte iken, %1.2’si hastanın ölümüyle sonuçlanmıştır<sup>[3]</sup>.

- Meksika’da gerçekleştirilen prospektif kohort çalışmada, 10 ay boyunca hastaneye yatan tüm hastalar incelenmiş, kütanöz İİR prevalansı %0.7 olarak saptanmıştır. Mortalite oranı ise %16.6’dır. Kütanöz İİR için risk faktörleri sistemik lupus eritematozus, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) infeksiyonu varlığı ve non Hodgkin lenfoma olarak bildirilmiştir<sup>[4]</sup>.
- Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 1966-1996 yılları arasında yapılan 33 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, hastanede yatan hastaların %15.1’inde İİR geliştiği ve bunların %6.7’sinin ciddi reaksiyonlar olduğu, ilaç ilişkili hastane yatış insidansının %3.1-6.2 arasında olduğu bildirilmiştir<sup>[5]</sup>.
- İngiltere’de altı aylık bir süreçte hastaneye yatan 16 yaş üstü 18.820 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, yatışların %6.5’i istenmeyen ilaç reaksiyonları iken, fatalite oranı %0.15 olarak rapor edilmiştir. Reaksiyonların büyük kısmı (%95) Tip A reaksiyon şeklinde olup, ilaç aşırı duyarlılığı ile ilişkisiz bulunmuştur<sup>[6]</sup>.
- Acil müracaatı gerektiren ciddi reaksiyon göstergesi olarak acil servislerde yapılan çalışmalara bakıldığında ise, ABD’de 2004-2005 yıllarında İİR nedeniyle acile

başvuru 1000 kişi başına 2.4 acil müracaatı olarak rapor edilmiştir. Reaksiyonların %33.5'i ilaç allerjisi nedeniyle, %11.3'ü hastane yatışı gerektiren ciddiyette olarak bildirilmiştir<sup>[7]</sup>.

- Türkiye'de 1996-1998 yılları arasında bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, hastanede yatmakta olan tüm hastalarda ilaca bağlı deri reaksiyonu insidansı %0.1 (15/9213), dermatoloji kliniğine başvuran hastalarda ise insidans %1.2 (94/7529) olarak rapor edilmiştir<sup>[8]</sup>. Bu çalışmada en sık antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise ikinci sıklıkta reaksiyonlardan sorumlu ilaç grupları olarak tanımlanmış ve reaksiyonların %31.2'si MPE olarak bildirilmiştir.
- Ülkemizden yakın zamanda 11 erişkin allerji/klinik immünoloji merkezinin katılımıyla gerçekleştirilen ve allerji-klinik immünoloji polikliniklerine bir yıl süreyle prospektif olarak başvuran 54.863 hastanın ilaç aşırı duyarlılığı varlığı yönünden tarandığı araştırmada 1000 olguda (median %2) ilaç aşırı duyarlılığı saptanmıştır<sup>[9]</sup>. En sık olarak antibiyotikler ve NSAİİ'ler ile aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Tanısal testler 581 olguda yapılmış ve 154 (%27)'ünde ilaç aşırı duyarlılığı doğrulanmıştır.
- İspanya'da yapılan tanımlayıcı, kesitsel, prospektif ve gözlemsel epidemiyolojik bir çalışmada allerji kliniklerinde ilk kez görülen hastalar değerlendirilmiş, 4991 hastanın 732'sinde ilaç allerjisi şüphesiyle tetkikler yapılmış ve bu grup hastaların %26.6'sında ilaç allerjisi doğrulanmıştır<sup>[10]</sup>. Reaksiyonların hastaların %75'inde sadece kütanöz, %10'unda anafilaksi, %0.75'inde SJS şeklinde olduğu bildirilmiştir. Antibiyotikler reaksiyonlardan en sık (%47) sorumlu ilaç grubu iken, NSAİİ'ler ikinci sırada (%29) yer almıştır<sup>[10]</sup>.

#### Toplum taramalarında ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı

- Genel toplumda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu insidansları hakkında net veri bulunmamaktadır. Portekiz'den erişkin popülasyonda yapılan bir araştırmada ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı %7.8 (181/2309) olarak saptanmıştır<sup>[11]</sup>. %4.5 olguda penisilin ve diğer BL antibiyotik allerjisi, %1.9'unda ise NSAİİ duyarlılığı saptanmıştır.
- Türkiye'de 2007-2008 yıllarında bir fabrikanın erkek çalışanları arasında yapılan kesitsel çalışmada, öyküye dayanarak erken tip ilaç aşırı duyarlılık prevalansı %3.6 olarak bildirilmiştir. En sık sorumlu ilaç grubu

BL antibiyotikler (%51.2), ardından NSAİİ'ler (%41.5) olarak bildirilmiştir<sup>[12]</sup>.

- Eskişehir bölgesinden yapılan diğer bir anket çalışmasında, il merkezinde yaşayan 18 yaş üstü 1052 kişide erken tip ilaç aşırı duyarlılığı oranı %11.8 olarak bildirilmiştir<sup>[13]</sup>. En sık NSAİİ'ler (%37.2), ardından antibiyotikler (%24.2) sorumlu ilaç grubu olarak saptanmıştır<sup>[13]</sup>. Kadın cinsiyet, doktor tanıli allerjik rinit ve egzama ilaç aşırı duyarlılığıyla ilişkili bulunmuştur.
- Üniversitede okuyan 4331 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilen bir diğer anket çalışmasında, ilaç aşırı duyarlılığı prevalansı %4.5 olarak rapor edilmiştir<sup>[14]</sup>. Tıp fakültesi öğrencileri arasında yapılan bir diğer anket çalışmasında öğrencilerin bildirdiği ilaç aşırı duyarlılığı oranı %4.7 (60/1267) olarak raporlanmıştır<sup>[15]</sup>. Bu çalışmada en sık sorumlu ilaç grubu BL antibiyotikler (%55), ikinci sıklıkta ise yine NSAİİ'ler (%28) olarak belirlenmiştir<sup>[15]</sup>.
- İlaça bağlı anafilaksi prevalansı, insidansı ya da mortalite oranı net olarak bilinmemektedir<sup>[1]</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, 12 aylık bir süreçte 45 hastaneye olan 5.844.501 başvurudan ICD-10 kodlarına bakılarak 114 hastanın anafilaksi tanısı aldığı saptanmış (100.000 kişi-yılı için 1.95 olgu) ve reaksiyonların %20.3'ünün ilaçlara bağlı olduğu rapor edilmiştir<sup>[16]</sup>. Türkiye'de 2008-2011 yılları arasında bir üniversite hastanesi allerji kliniğine başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada, 24.443 başvurudan 516 (%2.11) hastanın anafilaksi tanısı aldığı görülmüştür. Bu çalışmada ilaçlar en sık neden (%90.7) olarak rapor edilmiştir<sup>[17]</sup>.

#### En sık ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçlar

- İlaç aşırı duyarlılıklarına en sık neden olan ilaçlar arasında BL antibiyotikler ve NSAİİ'ler yer alır<sup>[1-3]</sup>. Yanı sıra, genel anestezi maddeleri ve epilepsi ilaçları da sık olarak allerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Son 10 yılda kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlarla da bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında artış gözlenmektedir<sup>[18-20]</sup>.

#### RİSK FAKTÖRLERİ

- İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları her bireyde gözlenmez. İlaça ait ve bireye ait bazı özellikler kişilerde ilaç allerjisi gelişimine neden olabilir (Tablo 2)<sup>[21-23]</sup>. Bu risk faktörleri;
  1. İlaç ile ilişkili risk faktörleri;
  2. Birey ile ilişkili risk faktörleridir<sup>[21-23]</sup>.

**Tablo 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri<sup>[21-23]</sup>**

İlaç ile ilişkili risk faktörleri	Birey ile ilişkili risk faktörleri
İlacın tüketilme miktarı	Cinsiyet ve yaş
İlacın moleküler yapısı	Genetik
İlacın immün sistemi uyabilme yeteneği	Daha önceye ait ilaç allerjisi öyküsü olması
Veriliş yolu	Komorbid durumlar
Uygulanma sıklığı	Atopi

**İlaç ile ilişkili Risk Faktörleri<sup>[21-23]</sup>**

- İlacın tüketilme miktarı: Daha sık kullanılan ilaçlarla daha fazla allerji görülür.
- İlacın yapısal özellikleri: Yapısı karışık olanlar ve molekül ağırlığı daha fazla olan ilaçlar ile daha fazla aşırı duyarlılık reaksiyonları görülür.
- İlacın immün sistemi uyabilme özelliği.
- İlacın veriliş yolu:
  - En fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda allerjik reaksiyon gözlenir.
  - Oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir.
- İlacın veriliş sıklığı:
  - Sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli uygulamada daha fazla allerji görülür.

**Birey ile ilişkili Risk Faktörleri**

- Cinsiyet ve yaş: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlar, bazı ilaç allerjisi reaksiyonları için erkeklere göre daha fazla risk altındadır. Örneğin; nöromusküler blokaj yapan ilaçlarla intraoperatif reaksiyonlara, kadınlarda çok daha sık rastlanır. Ancak penisilinlere bağlı ne erken ne de geç reak-

siyonlarda cinsiyet farklılığı gözlenmezken, gemifloksasine bağlı geç ortaya çıkan döküntüler, kadınlarda daha siktir<sup>[21]</sup>. Yaş bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte çocuklarda ilaç reaksiyonları erişkinlerden daha az görülür.

- Önceki ilaç allerjisi öyküsü: Penisilin allerjisi olan bireylerde diğer ilaçlara allerji riski de artmıştır<sup>[24]</sup>.
- Genetik faktörler:
  - İmmünolojik ilaç reaksiyonu gelişiminde ailesel yatkınlık bildirilmiştir. Bazı HLA allellerinin taşınması belirli bir ilaca karşı şiddetli istenmeyen etki gelişimi için önemli risk faktörleridir. Özellikle son yıllarda karbamazepin, abakavir gibi ilaçların belirli HLA allelleriyle ilişkisi tanımlanmıştır (Tablo 3)<sup>[25-33]</sup>.
- Komorbid durumlar: Eşlik eden bazı klinik durumlarda, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu görülme olasılığı daha fazladır.
  - Karaciğer veya böbrek hastalığı varsa ilacın vücuttan atılması güçleşerek vücutta birikeceği için aşırı duyarlılık/allerji görülme olasılığı artar<sup>[21]</sup>.
  - Kronik ürtikerde özellikle NSAİİ'lerle ürtikerde alevlenme olabilir. Kronik ürtikeri olan üç olgudan birinde NSAİİ'ler ile ürtikerde tetiklenme olmaktadır<sup>[34,35]</sup>.
  - Astım ve nazal polip, analjezik duyarlılığı için bir risk faktörüdür. Bu olgularda, NSAİİ kullanımını takiben solunumsal belirtilerde artış olur<sup>[35]</sup>.
  - Kronik böbrek yetmezliği, radyokontrast madde allerjisi gelişimine zemin hazırlar<sup>[21-23,36]</sup>.
  - HIV pozitif bireylerde, ilacın toksik metabolitleri daha fazla biriktiğinden başta sülfonamid grubu olmak üzere özellikle antibiyotiklere karşı artmış aşırı duyarlılık görülür<sup>[37-40]</sup>.

**Tablo 3. Bazı ilaçlara aşırı duyarlılık gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiş HLA allelleri<sup>[25-33]</sup>**

Sorumlu ilaç	İlişkili hastalık	İlişkili HLA	Etnik köken
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1502	Han Çinlileri
Karbamazepin	SJS/TEN	HLA-B*1511	Japonlar
Karbamazepin	HSS, SJS/TEN	HLA-A*3101	Beyazlık
Allopürinol	SJS/TEN	HLA-B*5801	Han Çinlileri
Allopürinol	HSS, SJS/TEN	HLA-B*5801	Beyazlık
Abakavir	HSS	HLA-B*5701	Beyazlık
Flukloksasilin	Hepatit	HLA-B*5701	Beyazlık

- İnfeksiyöz mononükleoz infeksiyonu varlığında ampisilin kullanıldığında döküntüler oluşur<sup>[41]</sup>.
- Kistik fibroziste sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotik allerjisi siktir<sup>[42]</sup>.

#### 5. Atopi:

- a. Atopik oluş radyokontrast madde allerjisi için artmış risk oluşturur<sup>[43]</sup>.
- b. Diğer ilaçlar için atopik oluş ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonunun daha ciddi olması için risk oluşturur<sup>[21-23]</sup>.

### PATOGENEZ

- İlaça spesifik olarak gelişen immün yanıt; konakçıya ait faktörlere ve ilacın kimyasal yapısıyla metabolizmasına bağlı olarak gelişir.
- İlaçlara karşı gelişen reaksiyonlar iki ana başlıkta sınıflandırılır (Tablo 1) (Şekil 1). Bu sınıflama modeli, terapötik dozda birçok kişiyi etkileyen reaksiyonları, daha az sayıda kişiyi etkileyen aşırı duyarlılık olarak tanımlanmış reaksiyonlardan ayırmak için kullanılır<sup>[23,44]</sup>.
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları "Allerjik (IgE ve non-IgE aracılı)" ve "Nonallerjik" olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "ilaç allerjisi" olarak kabul edilmekte, immün olmayan patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar "nonallerjik" aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).
- Bazı tip geç ilaç reaksiyonlarının HLA allelleriyle ilişkisinin tanımlanmasından sonra, Tip B reaksiyonları için kullanılan "öngörülemeyen" terimi de geçerliliğini kısmen yitirmeye başlamıştır (Tablo 3).
- İlaç alındıktan sonra bir saat içinde gelişen reaksiyonlar "**erken tip**", bir saatten sonra gelişen reaksiyonlar "**erken olmayan reaksiyonlar**" olarak tanımlanır. Ancak erken tip reaksiyonlar ilk altı saate kadar klinik belirtilerini verebilir. Bu terimler, altta yatan immünolojik mekanizmaların antikor aracılı (IgE) veya T lenfosit aracılı olup olmadıklarını ayırt etmede yardımcıdır<sup>[23]</sup>.

### İlaçların İmmün Sistemi Uyarması

- Yabancı bir maddenin immün yanıtı başlatabilmesi için "multivalan" yapıda olması gerekliliği halen en geçerli görüştür. Antijen, spesifik bir immün yanıt oluşturmak ve immünopatolojik mekanizmaları uyarmak için immün sisteme "multivalan" şekilde sunulmalıdır. Tedavi amaçlı kullanılan bazı makromo-

leküller bu özelliği taşırlar yani çok sayıda tekrarlayan epitoplardır<sup>[22,45]</sup>.

- "*Tam allerjen*" olarak adlandırılan birkaç küçük molekül, tek bir epitopun çok sayıda tekrarından oluşur. Bu şekilde immün reseptörleri çapraz bağlayabilir. Örneğin; nöromusküler blokaj yapan ilaçlardaki kuaterner amonyum epitoplardır bu özelliindedir.

### Hapten ve Prohapten Kavramları<sup>[23,46]</sup>

#### Hapten

- İlaçların yapısındaki kimyasal bileşikler, genellikle 1000 Da'dan küçük moleküllerdir ve immünojenik değildir. Bu bileşikler normal olarak yıkıma uğrar, metabolize olur ve immün bir yanıt uyarmadan vücuttan elimine edilir.
- Ancak penisilinler gibi kimyasal olarak reaktif ilaçlar, fizyolojik koşullarda kovalan olarak proteinlere, DNA gibi moleküllere bağlanabilir. Böylece immün yanıtı uyarmayacak yeni bir antijenik determinant oluşur. Teorik olarak böyle bir değişiklik herhangi bir otolog (albumin gibi ekstraselüler, integrin gibi membran yapısındaki, enzimler gibi intraselüler) proteinleri etkileyebilir. Hatta MHC molekülündeki sabit peptid proteinlerinin kendisine bile bağlanabilir.
- Penisilinler örneğinde kritik kimyasal yapı BL halkasıdır. Stabil değildir ve proteinlerdeki lizin rezidülerini asetilemeye hazırdır. Böylece *penisilloyl* epitoplardır ki bunlar penisilin spesifik immün yanıtta "dominanttır". Bu nedenle "majör antijenik determinant" olarak adlandırılır. BL halkasının karboksil ve tiol gruplarına kovalan bağlanması daha az sıklıkta olduğu için bunlara "minör antijenik determinant" denir. Ancak anafilaksi gibi daha ciddi reaksiyonlardan sorumludur<sup>[47]</sup>.

#### Prohapten

- Diğer birçok ilaç kimyasal olarak reaktif olmayan moleküller yapıdadır. Metabolizma ile reaktif son ürünler veya metabolizmaları sırasında reaktif ara ürünler oluşur. Ksenobiyotikler büyük oranda karaciğerde sitokrom P450 ilişkili enzimlerle metabolize olarak protein-reaktif ara ürünlere dönüşür. Hücre içi proteinler hızla haptenizasyona uğrayarak multivalan kompleksler oluşturur. Bu kompleksler ya hücreden salınır ya da antijen sunan hücrede işleme uğrayarak T veya B lenfositleri aktive eder. Bu yolak için örnek olacak prototip ilaç, antimikrobiyal etkili aromatik sülfonamidlerdir. SMX tipik bir prohaptenidir. Asetilasyon ve oksidasyon ile metabolize olan ilaç hapten yapısın-



daki, kimyasal olarak reaktif N<sup>4</sup>-sülfonamidoile dönüşür. Metabolizma ile haptentik yapıya dönüşüm özelliği, sülfonamid içeren ancak antibiyotik olmayan diğer ilaçlarda yoktur<sup>[48]</sup>.

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

- Bu kavram, ilaçla ilk karşılaşmada, önceden bir duyarlanma evresi oluşmadan hızla semptomların geliştiği durumları açıklamaktadır<sup>[49-51]</sup>.
- İlaçlar, "ilaç ligandı-reseptörü" arasındaki farmakolojik bağlanmaya benzer şekilde immün reseptörlerle de doğrudan etkileşime girerek immün hücreleri aktive edebilir.
- Kimyasal yapısı inert olan, yani kovalan olarak proteinlere ve peptidlere bağlanma özelliği taşımayan ilaçlar, ASH'deki HLA moleküllerine veya belirli T hücrelerinin üzerindeki T hücre reseptörlerine direkt ve reversibl olarak bağlanarak yine de immün sistemi uyurabilir.
- Eğer ilaç yeterli afiniteyle belirli bir HLA molekülüne yerleşirse (örn. HLA-B\*5701) bazı T hücreleri HLA-ilaç kompleksiyle reaksiyona girer ve güçlü T hücre immün yanıtı oluşur.
- Bazı ilaçların belirli HLA tiplerini taşıyan kişilerde reaksiyona yol açması bu mekanizmayla gerçekleşir (Tablo 3). Örneğin; abakavir ile gelişen aşırı duyarlılık sendromu HLA-B\*5701 allel taşıyıcılığı ile birliktedir<sup>[52]</sup>.
- Benzer şekilde ilaç molekülü, 10<sup>12</sup> farklı THR'nin bazılarında non-kovalan olarak bağlanabilir. Bağlanma sonucunda "hiç sinyal" oluşmayabilir, "inhibitör sinyaller" oluşabilir, "kısmi" T hücre aktivasyonu olabilir veya "tam" T hücre aktivasyonu olabilir.
- Tam T hücre uyarısı gerçekleşirse gelişen klinik tablo, normal haptent spesifik T hücre immün yanıtından ayırt edilemez. T lenfositlerinin uyarılmasıyla yaygın sitokin salınımı, hücrelerde çoğalma ve sitotoksik yanıt ortaya çıkar. p-i mekanizmasına bağlı ilaç allerjisinde klinik belirtiler, egzantemler ve ilaca bağlı hepatitlerde olduğu gibi T hücre baskın inflamatuvar immün yanıt olur.
- p-i mekanizmasıyla immün sistemi uyaran ilaçlar haptent yapısındaki ilaçların tersine proteinlerle kovalan olarak bağlanmaz, proinflamatuvar olmadıkları için doğal immün sistemi de uyarmaz. Dolayısıyla immün yanıtı başlatmaları için birkaç teori olasıdır:

- p-i yolu ile uyarılan T lenfositler naiv hücreler değildir. Daha önce bazı peptidlerle temas ederek uyarılmış efektör hafıza hücreleridir. Bu hücrelerin uyarılma eşikleri naiv hücrelerden daha düşük olduğu için sadece önceden uyarılmış T hücreleri p-i yoluyla uyarılar için duyarlıdır. Dolayısıyla konakçı dokularında ve dolaşımında yaygın immün aktivasyon nedeniyle sitokin düzeyleri (örn. IL-2, IFN- $\gamma$ ) yüksek ise, T hücre bağımlı ilaç aşırı duyarlılığı gelişmesi için yatkınlık oluşur. Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 6 (HHV-6) ve HIV gibi sistemik viral enfeksiyonlar ile otoimmün hastalıkların alevlenmeleri sırasında "yaygın immün aktivasyon" durumu söz konusudur ve ilaçların T hücrelerini uyurma eşiği düşer.

- p-i kavramı birçok ilaç için (SMX, lidokain, lamotrijin, karbamazepin, radyokontrast maddeler) kanıtlanmış olsa da ilaç metabolitleri de bu ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonuna katılır. Haptent ve p-i kavramları birlikte çalışır.

- Bu bulguların ışığında p-i mekanizması iki tipte oluşabilir. MHC sınıf I ile sınırlı reaksiyonlarda, ilaç önce sınıf I molekülüne bağlanır ve güçlü CD8+ T hücre immün yanıtını uyarır. İlacın boş MHC molekülünü mü yoksa MHC-bağlı peptid yapısını mı etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Klinik olarak ülserler, büllöz lezyonlar ile karakterize TEN, SJS gibi tablolar görülür. Diğer alternatif ise, ilacın esas olarak TCR ile etkileşmesi ve polimorfik CD4+ T hücre yanıtının oluşmasıdır. Bu durumda klinik olarak çoğunlukla daha hafif reaksiyonlar, örneğin MPE, gelişir. Nadiren DRESS gibi ciddi belirtiler oluşur<sup>[53]</sup>.

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

- Duyarlanma olmadan ilk karşılaşmada ilaç reaksiyonunun gelişmesi,
- Lokal belirti vermeden ilaca karşı yaygın reaksiyon gelişmesi,
- T hücre aracılı aşırı duyarlılığın fulminan bir seyir göstermesi,
- İlacın deride metabolizması olmamasına rağmen asıl ilaca karşı pozitif deri test reaksiyonu olması,
- Genel olarak; haptent-prohaptent mekanizmasıyla gelişen ilaç aşırı duyarlılıklarında, antikor oluşumuyla karakterize reaksiyonlarla kontakt dermatit görülür.

Ancak p-i yolağının rol oynadığı reaksiyonlarda yaygın makülopapüler, büllöz, ülsere ve püstüloz lezyonlar ile sistemik semptomlar görülür. İmmünojen özelliklerine göre ilaçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

#### İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI ve KLİNİK

- İlaçlara karşı gelişen ADR, bilinen Coombs-Gell sınıflamasına göre tanımlanır (Tablo 5). Ancak p-i kavramının ortaya atılmasından sonra tip IV reaksiyonun alt tiplmesi yapılarak klasik sınıflama genişletilmiştir.

#### IgE aracılı erken reaksiyon (Tip 1 ADR)

- Duyarlılık, mast hücrelerinin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine ilaç sIgE moleküllerinin bağlanmasıyla başlar. Allerjen aracılığıyla yüzey reseptörleri arasındaki çapraz bağlantı mast hücrelerini uyararak çeşitli mediyatörlerin salınmasına neden olur. Salınan mediyatörlerin başlıcaları; histamin, triptaz, lökotrienler, prostoglandinler, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerdir.
- İlaçlara karşı gelişen IgE aracılı reaksiyonlar, genellikle sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerektirir. İlaç

ile tekrarlayan karşılaşmalarda, haptent taşıyıcı kompleksleri B hücre yüzey reseptörlerine bağlanır, takiben antijen sunumuyla spesifik T hücreleri gelişir. IgE sentezi için dönüşüm faktörleri olan IL-4/IL-13'ün salgılandığı, plazma hücrelerinden haptent taşıyıcı kompleksine sIgE yapımının gerçekleştiği duyarlanma fazı asemptomatiktir. İlaç sIgE aracılı mast hücre degranülasyonu ve gelişen semptomların bazı özellikleri vardır.

- İlacın çok az miktarları bile reseptöre bağlı IgE molekülleri arasında çapraz bağlantıyı gerçekleştirerek yaygın ve ciddi sistemik reaksiyon oluşturabilir. Bu nedenle, ilaçla yapılan deri testleri sırasında bile sistemik ve ölümcül reaksiyonlar görülebilir.

- İlaçların yol açtığı IgE aracılı reaksiyonların bu kadar ciddi ve ağır olmasının nedeni haptentizasyondur. Bir haptent bir proteini çeşitli noktalarda değişikliğe uğratarak farklı ve yeni epitopların oluşmasına neden olur. Bu epitoplar IgE molekülünün bağlanmasına olanak sağlayacak uzaklıkta iseler, bazen iki IgE molekülüne gerek olmadan tek bir IgE molekülü bile reseptörleri kolayca uyarabilir<sup>[54]</sup>.

- Sonuçta, haptent oluşumu IgE'nin çapraz bağlanmasını kolaylaştırarak hızlı ve yaygın mast hücre degranülasyonuna, ilaç aracılı anafilaksinin ciddi bir klinik tablo şeklinde karşımıza çıkmasına neden olur<sup>[54]</sup>.

- İlaç kullanımı sonrası anafilaksi geçiren hastaların %50 veya daha fazlası ilgili ilaç ile daha önce hiç karşılaşmadığını ifade etmektedir. Ölümcül anafilaksi gelişen hastaların 4/5'i ise sorumlu ilacı daha önce hiç kullanmamıştır<sup>[55]</sup>.
- Bu durum önceleri "immünolojik olmayan anafilaksi" kavramıyla açıklanıyordu. Ancak nöromusküler blokaj yapan ilaç sonrası anafilaksi geçiren hastalarda deri testi ve seroloji ile sIgE'nin gösterilmesi, benzer durumun radyokontrast maddeler için de söz konusu olması, bu hastaların çapraz yapıdaki bazı kimyasal maddeler ile temas ederek önceden duyarlılık geliştirdiklerini göstermektedir<sup>[43,55,56]</sup>.
- Anafilaktik reaksiyonlar sıklıkla "dozdan bağımsız" olarak değerlendirilmesine karşın çok az miktardaki ilaç IgE aracılı reaksiyona neden olsa bile, bu dozun daha da azaltılmasıyla desensitizasyon sağlanabiliyorsa bu durum, reaksiyonların doz bağımlı olduğunu indirekt olarak göstermektedir. Dolayısıyla tüm ilaçla indüklenen reaksiyonlar doz bağımlı olarak kabul edilebilir<sup>[57]</sup>.

**Tablo 4. İlaçların immünojenik özellikleri<sup>[21,23]</sup>**

Mekanizma	Örnekler
Tam allerjenler	İnsülin ve diğer hormonlar
Yabancı makromoleküller	Enzimler ve protamin Antiserumlar Rekombinant proteinler Aşılar
Fonksiyonel olarak Multivalan kimyasallar	Süksinilkolin Diğer kuaterner amonyum bileşikleri
Direkt haptentizasyon	BL antibiyotikler Kinidin Sisplatinum Penisilamin Barbitüratlar Antitiroid ilaçlar Ağır metaller (altın vb.)
Haptentik forma metabolize olanlar (pro-haptentler)	Sülfonamidler Asetaminofen Fenasetin Fenitoin Prokainamid Halotan
TCR veya HLA allellerine bağlanma (p-i mekanizması)	Sülfametoksazol Lidokain Mepivakain Karbamazepin Abakavir Allopürinol Lamotrijin



**Tablo 5. Gell ve Coombs'a göre ilaç reaksiyonları ve ortaya çıkan klinik tablolar<sup>[23,46]</sup>**

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta*	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Nonimmünolojik	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor (ilk dozda da reaksiyon olabilir)	Dakikalar içinde-saatler
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler-haftalar
Tip III (IgG immünkompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEF	1-2 hafta	1-3 gün (14 güne kadar)

\* Çok potent ilaçlar için daha kısa olabilir.

- IgE aracılı reaksiyonlar hafif, orta şiddette, ciddi hatta ölümcül olabilen değişik klinik tabloda kendini gösterebilir. Reaksiyonlar; ürtiker, anjiyoödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon, gastrointestinal sistem belirtileri, çarpıntı ve anafilaksidir.
- IgE aracılı ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu bu derece ciddi değildir. Sıklıkla sadece ürtiker, anjiyoödem veya lokal kızarıklık ve ödem gelişir.
- Bununla birlikte herhangi bir IgE aracılı ilaç allerjisi yaşamı tehdit etme potansiyeli taşır. Çünkü başlangıçta hafif düzeyde olan semptomlar tedaviye devam edilmesi durumunda artan ilaç sIgE düzeyleriyle hızla ağır klinik tabloya dönüşür.
- Parenteral olarak uygulanan ilaçlarda saniyeler, ağızdan alınan ilaçlarda dakikalar içinde reaksiyon gelişebilir.
  - Belirtiler palmopantar, genital, aksiller bölgelerde kaşıntı, yüz ve gövdede kızarıklıkla başlayabilir. Bunlar "alarm" belirtiler olarak değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda dakikalar içinde hızla yaygınlaşarak ciddi anafilaksiye ilerler.
  - Yaklaşık 10-20 dakikada yaygın ürtiker, periorbital ve perioral şişlik gelişebilir. Hasta huzursuz ve si-

nirlidir. Eğer hasta konuşma, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, seste kabalaşma tarif ediyorsa dilde şişme ve larinks ödemi akla gelmelidir. Göğüste sıkışma ve dispne akut bronkospazm belirtisidir.

- Baş dönmesi, bilinç bulanıklığı ve bilinç kaybı, kan basıncında azalmayı veya dolaşım sisteminin etkilendiğini gösterir. Hipotansiyon damar içi sıvı volümünün damar dışına geçişine veya kardiyak artimiye bağlıdır. Anafilaktik şok 10-15 dakika, larinks ödemine bağlı asfiksi 15-60 dakika içinde gelişir.
- Bazı hastalarda gastrointestinal sistem belirtileri (bulantı, kusma, kramplar ve fekal inkontinans) olur<sup>[46]</sup>.

- Anafilaksi belirtilerinin ortaya çıkması ne kadar hızlı olursa klinik o kadar ciddidir. Duyarlı ilacın yüksek dozda alınması, ileri yaş ve astım varlığı reaksiyonun ciddiyeti açısından risk faktörleridir. Anafilaksi sırasında miyokard infarktüsü, serebral hipoksi ve kalıcı beyin hasarı gelişebilir<sup>[58]</sup>.

#### Nonallerjik İlaç Reaksiyonları

- Bazı ilaç reaksiyonlarının belirtileri, immünopatolojik mekanizmalarla uyumludur ancak immünolojik herhangi bir temeli bulunmaz. İlacın biyolojik işlevi ile

ilişkilidir ancak çoğu ilaçta kritik olan işlevsel özellikler bilinmemektedir.

- Bu reaksiyonlar için daha önce “psödoallerji” terimi kullanılırken güncel yayınlarda “nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları” tanımının kullanımı önerilmektedir<sup>[1]</sup>.
- İdiyosinkratik reaksiyonların bir alt grubunu oluşturur ve gerçek IgE aracılı reaksiyonlar kadar sık görülür.
- Nonallerjik ADR’de tip 1 reaksiyonlarla benzer klinik bulgular oluşur. Bu nedenle klinik olarak immünolojik (allerjik) reaksiyonlardan ayrımları yapılamaz. Çoğunda erken tip IgE aracılı reaksiyonların hafif formları gibi eritem ve ürtiker gelişirken, bazı reaksiyonlar anafilaksiye kadar ilerleyebilir.
- Hastaların bir kısmında akut evrede triptaz düzeylerinin yüksek saptanması bu reaksiyonlarda mast hücrelerinin rolü olduğunu gösterir. Bu hastalarda söz konusu ilaç bazofil ve mast hücrelerin immünolojik olmayan bir mekanizmayla uyarır ve vazodilatör mediyatörler salınır (örn. asetilsalisilik asit (ASA) ile alevlenen solunum yolu hastalığı, ASA ile alevlenen ürtiker, RKM reaksiyonları, opiyatlarla oluşan ürtiker vb.).
- Sıklıkla birçok ilaç ya allerjik ya da nonallerjik mekanizmayla istenmeyen etkilerini gösterir (Tablo 6). Birçok ilaç, allerjik olmayan ADR’ye neden olur ancak bazılarında daha sık görülür. Bazı ilaçlar ise hem nonallerjik hem de gerçek IgE aracılı reaksiyonları uyarır. Örneğin; RKM’lerle gelişen reaksiyonlarda ilacın hipertonic yapısı mast hücre ve bazofil histamin salınımını artırıcı etki gösterir. Ancak hemen hemen izotonik sayılabilecek yeni noniyonik RKM ile de ciddi anafilaktik reaksiyonların olması, bu hastalarda deri testlerinin pozitif saptanması Tip 1 reaksiyon varlığını düşündürür<sup>[36,59]</sup>.

### IgG Aracılı Reaksiyonlar

#### (Tip II ADR “Hücrel Sitotoksinite” ve

#### Tip III ADR “İmmün Kompleks Birikimi”)

- Tip II ve Tip III reaksiyonlar komplemanı bağlayan IgG antikorlarının oluşmasıyla gelişir. Tip II reaksiyonda ilaç spesifik antikorlar hücre yıkımına neden olur. Etkilenen hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositler ve olasılıkla kemik iliğindeki hematopoietik öncü hücrelerdir. Bu hücrelerin çeperindeki antijene bağlanarak hücreyi kaplayan antikorlar makrofaj ve NK hücrelerin Fc reseptörleri tarafından bağlanır ve komplemanı aktive ederek lizise uğrar. Tip II ADR’ye en sık neden olan ilaçlar ve klinik tabloları aşağıda yer almaktadır:
  - Hemolitik anemi: Penisilin ve deriveleri, sefalosporinler, metildopa, levodopa, kinidin, bazı antiinflamatuar ilaçlar. Hemolitik aneminin kliniği sinsidir. Halsizlik, çabuk yorulma, sarılık ve idrar renginde koyulaşma olur. Anemi saptanır.
  - Trombositopeni: İlaçların en sık neden olduğu reaksiyondur. Sıklıkla sorumlu olan ilaçlar kinin, kinidin, sülfonamid antibiyotikler ve biyolojik ajanlardır. Deri ve mukozal alanlarda yaygın peteşiyal kanamalar, burun kanaması, gastrointestinal sistem ve vajinal kanamalar olur.
- Tip III reaksiyonda, eliminasyon kapasitesini aşan aşırı immün kompleks oluşumu vardır. Bu immün kompleksler, deri, eklem boşluğu, böbrek dokularında çöker. Komplemanı aktive eder. C3a ve C5a gibi anafilatoksinler oluşur. Nötrofiller alana toplanarak proteolitik enzimlerini ortama salgılar.
  - İlaç kullanımının 4-10. gününde vaskülit ve serum hastalığı benzeri tablo gelişir. En sık bildiren ilaçlar; sefaklor, TMP-SMX, sefalekssin, amoksisilin, NSAİİ ve diüretiklerdir. Rituksimab, infliksimab, natalizumabın serum hastalığına neden olduğu giderek

**Tablo 6. İmmünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla reaksiyona neden olan başlıca ilaçlar<sup>[2,23,46]</sup>**

İmmünolojik mekanizma ile	Nonimmünolojik mekanizma ile
BL antibiyotikler ile anafilaksi	Astımlı hastada NSAİİ ile nefes darlığı
Halotana bağlı hepatit	RKM sonrası anafilaktik şok*
Protamin sonrası hipotansiyon	Opiyat ilişkili ürtiker
Sülfonamidlerle dermatit	Koline bağlı hemolitik anemi
Fenitoin veya sefaklor ile serum hastalığı	Lokal anestezi sonrası senkop
Süksinilkolin sonrası hipotansiyon	Vankomisin infüzyonu sırasında flaşing
Kininlerin neden olduğu trombositopeni	
Fenolfitalerin ile fiks ilaç erüpsiyonu	
Sisplatinum ile ürtiker	

\* RKM ile IgE aracılı reaksiyon da görülebilir.

artan sıklıkta bildirilmektedir. Vaskülitik tablo genellikle deriye lokalizedir. Özellikle alt ekstremitede palpabl purpura, mavi-mor renkli küçük döküntüler olur.<sup>[46,51,60]</sup>

#### **T Hücre Aracılı Geç Tip ADR (Tip IV ve Alt Sınıfları)**

- T hücrelerinin aracılık ettiği inflamatuvar veya sitotoksik ilaç reaksiyonları gelişir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar temel alınarak ilaçlara karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar dört alt grupta değerlendirilir.<sup>[23,46,51,60]</sup> Bu sınıflama T lenfositlerin salgıladıkları sitokinlerin farklılığından kaynaklanır. CD4+ hücrelerden Th1, Th2 ve Th17 lenfositler ile CD8+ sitotoksik lenfositleri kapsar.
- **Tip IVa reaksiyonları:** Th1 tip immün reaksiyonla ilişkilidir. Makrofaj aktivasyonu ve salgıladıkları çok miktardaki IFN- $\gamma$  söz konusudur. İlaçların neden olduğu kontakt dermatiti örnektir.

- **Tip IVb reaksiyonları:** Th2 tip immün yanıt ile ilişkilidir. Eozinofil ve bunlardan kaynaklı mediyatörler rol oynar. İlaçlara bağlı gelişen, eozinofilden zengin MPE ve DRESS bu grupta yer alır.
- **Tip IVc reaksiyonları:** Burada sitotoksik T hücreleri bizzat işlev gören hücrelerdir. Dokulara göç eder ve hücreleri perforin/granzimB, Fas/FasL, mekanizmalarıyla öldürür. İlaçlara bağlı gelişen makülopapüler deri döküntüleri, büllöz deri lezyonları, ülserler, temas dermatiti, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize AGEP, SJS bu grupta yer alır. Yine ilaçlara bağlı gelişen hepatit ve nefrit de bu mekanizmayla olur.
- **Tip IVd reaksiyonları:** Nötrofilik birikimle karakterizedir. AGEP ve Behçet hastalığı benzeri tablolar bu mekanizmayla gerçekleşir.



## 2 İlaç Allerjilerine Yaklaşımında Genel Prensipler

### GENEL YAKLAŞIM

- İlaç allerjisiyle başvuran hastaların değerlendirilmesinde asıl amaç başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç allerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak, kesin veya yüksek olasılıkta ilaç allerjisi tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılabilecek güvenli alternatif ilacı önermektir.<sup>[23,61]</sup>
- Hasta, ilaç allerjisi şüphesiyle hekime iki şekilde başvurabilir:
  - a. Acil müdahale gerektiren bir akut reaksiyon nedeniyle,
  - b. Geçirilmiş bir reaksiyondan daha sonra ayrıntılı inceleme ve tetkik nedeniyle.
- Her iki durumda da hastanın değerlendirilmesinde öncelik, hastanın ayrıntılı anamnezinin alınmasıyla başlar.
- İlaç aşırı duyarlılığı şüphesiyle değerlendirilen birçok hastanın anamnezi her zaman çok net bilgiler içermeyebileceği gibi kronik bir hastalık söz konusu olabilir ve/veya aynı anda çoklu ilaç kullanımıyla karmaşık bir hal alabilir. Önemli olan ortaya çıkan reaksiyonun ilaçla ilişkili olup olmadığıdır. Eğer ilişkili olduğu düşünülüyorsa çoklu ilaç kullanımlarında hangi ilaçla ilişkili olduğunun ortaya çıkartılmasıdır.<sup>[23,61-64]</sup>

### ANAMNEZ

- İlaç allerjili bir hastada iyi bir anamnez tanı aşamasında son derece önemlidir.<sup>[23,61-64]</sup>
- İlaç allerjisi şüphesiyle başvuran bir hastaya belirli sorular sorularak, gelişen klinik tablonun ilaç aşırı duyar-

lılık reaksiyonu ile ilişkisinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılır (Tablo 7)<sup>[46,65]</sup>. İkinci aşamada bunun bir immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmünolojik bir reaksiyon mu olduğunun belirlenmesi gelir. Takiben, bu reaksiyonun ilaç ile ilişkisi kurulmaya çalışılmalıdır. Literatür bilgileri ve önceki klinik deneyim bu durumu anlamaya yardımcı olabilir. Hangi organ sistemlerinin tutulduğu sorgulanmalı ve reaksiyonun şiddetine karar verilmelidir.<sup>[23,61-65]</sup>

- Hasta reaksiyon(lar)dan günler, aylar hatta yıllar sonra başvurabilir. Bu durumda yukarıdakilere ek olarak aşağıdaki sorularla aydınlatıcı bilgilere ulaşılmaya çalışılmalıdır:

#### Tablo 7. İlaç allerjisi anamnezi alınırken sorulması gereken sorular

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

- Reaksiyon bu başvurudan ne kadar zaman önce olmuş?
- Reaksiyon nedeniyle doktor veya acil servis başvurusu veya hastaneye yatış olmuş mu?
- İlacın kesilmesiyle reaksiyon düzelmiş mi?
- Reaksiyon sonrasında aynı ilaç veya aynı sınıftan ilaç veya benzer ilaçlara tekrar maruz kalmış mı ve maruz kalmışsa herhangi bir reaksiyon olmuş mu?
- Birden fazla reaksiyon söz konusu ise her birisiyle ilgili olarak yukarıdaki ayrıntılı sorular tek tek sorulmalıdır.

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

### **İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında anamnez özellikleri<sup>[23,61-65]</sup>**

#### **1. Hastanın tanımladığı reaksiyon allerjik (veya nonallerjik) bir reaksiyon mudur?**

- Eğer hastanın tanımladığı reaksiyon Gell ve Coombs'un sınıflamasındaki klinik durumlara uyuyorsa bu durumda ilaç allerjisi/aşırı duyarlılığından şüphelenilebilir (Tablo 5).
  - Tip 1 aşırı duyarlılıkla meydana gelen reaksiyonlar ürtiker, anjiyoödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar, larinks ödemi, hipotansiyon, GIS semptomları ve anafilaksidir.<sup>[23,61-66]</sup>
  - Tip 2 reaksiyonlar anemi ve trombositopeniye neden olurken, Tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklindedir.
  - Tip 4 reaksiyonlar çok çeşitlidir ve egzematöz kontakt dermatit, makülopapüler erüpsiyonlardan ilaç reaksiyonlarının en ciddileri olan SJS, TEN, AGEP'e kadar geniş bir yelpazeye yayılan reaksiyon bu grupta yer alır.<sup>[23,61-68]</sup>
- Hasta akut süreçte gelmişse fizik inceleme bulguları da tanıya yardımcıdır.

#### **2. Hastanın bu reaksiyonu, ilaç kullanımıyla ilişkili midir?<sup>[23,61-65]</sup>**

- Bunun için ilaç kullanımının hangi aşamasında reaksiyonun ortaya çıktığı sorulmalıdır. Reaksiyonun ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı önemlidir.

- Erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk bir saatte ortaya çıkar. Bu durum nadiren birkaç saate kadar (altı saati geçmeyecek şekilde) gecikebilir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir<sup>[68]</sup>. Anafilaksi genelde ilk dakikalar içinde gözlenir<sup>[46,65]</sup>.
- Geç tip reaksiyonlar, genellikle ilacın kümülatif olarak birikmesiyle ortaya çıktıkları için genelde tedavinin 1-3. gününden sonra çıkar. Nadir de olsa ilacın kullanımı sonrası saatler içinde ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar da olabilir<sup>[46,65-67]</sup>.
- Hastada mevcut klinik tablo, zamanlama açısından da Gell ve Coombs sınıflamasına uyuyorsa ilaç allerjisi yönünden önemli bir adım atılmış olur (Tablo 5).

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

- İmmün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar için daha önceki dönemde maruziyet nedeniyle bir duyarlanma süreci söz konusudur<sup>[23,61-65]</sup>. Bu süreç, ilaçlar için genellikle 7-10 gün ardışık kullanımdır. Daha potent ilaçlar için (radyokontrast madde, genel anestezikler gibi) daha kısa süreli ancak yoğun maruziyetler de duyarlanmaya neden olabilir<sup>[23,65,66]</sup>.
- Nonimmünolojik mekanizmalar için böyle bir duyarlanma sürecine gerek yoktur. Söz konusu ilacın herhangi bir dozunda reaksiyon ortaya çıkabilir (Tablo 5) <sup>[23,61-65]</sup>.

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

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

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

- Hastanın eşlik eden hastalıklarının belirlenmesi son derece önemlidir.
  - Kronik ürtikeri olan bir hastada ağrı kesici ve benzeri ilaç kullanımı yeni lezyon gelişimine neden olabilir<sup>[34,35]</sup>.

- Astımı olan hastalarda ağrı kesiciler, astım atağına neden olabilir<sup>[35]</sup>.
  - Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda özellikle sitokrom P450 üzerinden metabolize olan ilaçların metabolizasyonunda sorun olabileceği için maruziyet miktarı artabilecektir<sup>[23]</sup>.
  - Kistik fibrozis ve AIDS'te antibiyotik allerjisine daha sık rastlanır<sup>[40,42]</sup>.
  - Bunun dışında, yakın zamanda geçirmiş olduğu enfeksiyonların belirlenmesi de son derece önemlidir. Özellikle çocukluk yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok virüs, döküntüye neden olarak ilaç allerjisi tanısını karıştırıcı bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>[41]</sup>. Burada belirleyici noktalardan biri, döküntüye kaşıntının eşlik etmemesidir. Bunun dışında döküntüye boğaz ağrısı, lenfadenopati ve ateş de eşlik ediyorsa bu durum da bir enfeksiyonun varlığına işaret eder.
  - Yanı sıra ilaç reaksiyonu anında stres, egzersiz varlığı da sorgulanmalıdır.
  - Bir örnek olarak daha önce BL kullanımı mevcut olan bir hastada, yeni tedavi kürünün ilk dozundan sonra yarım saat içinde görülen ürtiker tipik bir ilaç allerjisi öyküsüdür (Tablo 8).
- Anamnezin kısıtlılıkları**
- İlaç ADR tanısı koymada, çoğunlukla öykü tek başına yeterli değildir. İlaç allerjisi öyküsü olan hastalarda provokasyon testleri sonucuna göre hastaların %40'ından azında ilaç allerjisi tanısı doğrulanmıştır<sup>[9,69]</sup>.
  - İlacın ortaya çıkan reaksiyonla nedensel bir ilişkisi olmayabilir, sadece zamansal bir ilişkisi olabilir, ki bu en sık karşılaşılan durumdur.
  - Hastanın geçmişte bu ilaçla gerçek IgE aracılı reaksiyonu olmuş olabilir, ama hasta zaman içinde ilaca karşı duyarlılığını yitirmiştir. IgE aracılı penisilin allerjisi olan hastaların %80'i 10 yıldan sonra duyarlılıklarını kaybederler<sup>[70,71]</sup>.
  - Hastanın altta yatan hastalığı geçtiğinde o ilaçla reaksiyon vermeyebilir. Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda, ASA ve NSAİİ'lerin ürtikeri alevlendirmesi ve ürtiker remisyona girdikten sonra bu hastaların bu grup ilaçları sorunsuz kullanabilmeleri buna örnektir. IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında, reaksiyon öncesi hastanın ilaçla karşılaşması gerektiği düşünülse de bazen ilaçla çapraz reaksiyon veren farklı bir maddeyle (ilaç veya kozmetik) maruziyet sonrası hasta duyarlanır ve o ilaçla ilk karşılaştığında reaksiyon gelişebilir. Nöromusküler blokaj yapan genel anestezikler bunun en iyi örneğidir.
  - Sorumlu ilaç ile alınan öykü daha çok tanısal testleri yönlendirme ve/veya uyumsuz öykü varlığında tanıyı dışlamak için kullanılır.
- FİZİK İNCELEME**
- İlaç allerjisi değerlendirmesi için reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda muayene bulguları normaldir<sup>[23,61-65]</sup>.
  - Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları, genel veya lokalize anjiyoödem, MPE, FİE ile uyumlu bulgular, wheezing, ronküs gibi genellikle herhangi bir allerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir (Şekil 2-4) <sup>[23,61-67]</sup>.

**Tablo 8. İlaç allerjisinde sık karşılaşılan durumlara örnek anamnezler**

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

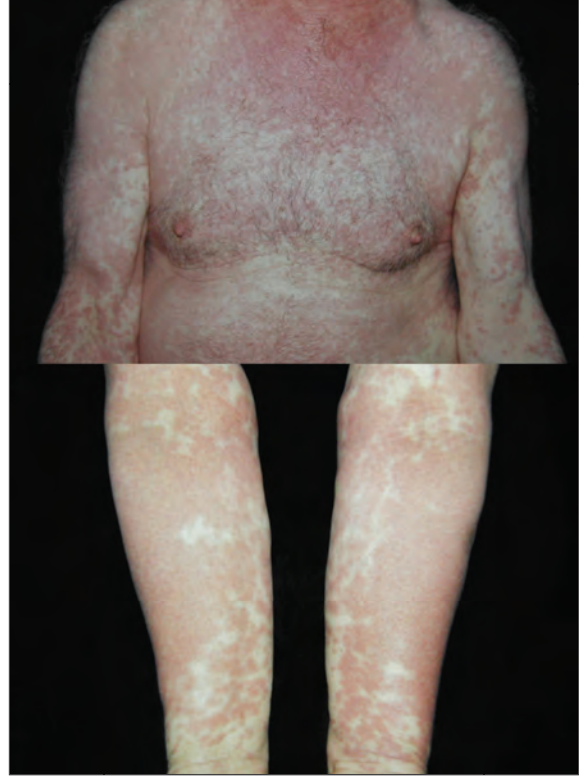


### İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIMDA GENEL İLKELER

- İlaç allerjisi şüphesiyle ve aktif lezyonla başvuran hastaya, şikayetine göre medikal tedavisi yapılır. Ancak aktif dönem sona erdikten sonra, yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.
- İlaç allerji şüphesi olan bir hastada, detaylı değerlendirme sonrası birkaç yaklaşım söz konusudur. Bu seçenekler<sup>[23,61-67]</sup>;



**Şekil 2. Ürtiker (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı).**



**Şekil 3. Makülopapüler ilaç erüpsiyonu (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı).**

- Tanıya yönelik testlerin yapılması,
- Hastanın kullanabileceği emniyetli bir alternatif ilaç bulunması,
- Desensitizasyondur.

### Tanıya Yönelik Testlerin Yapılması

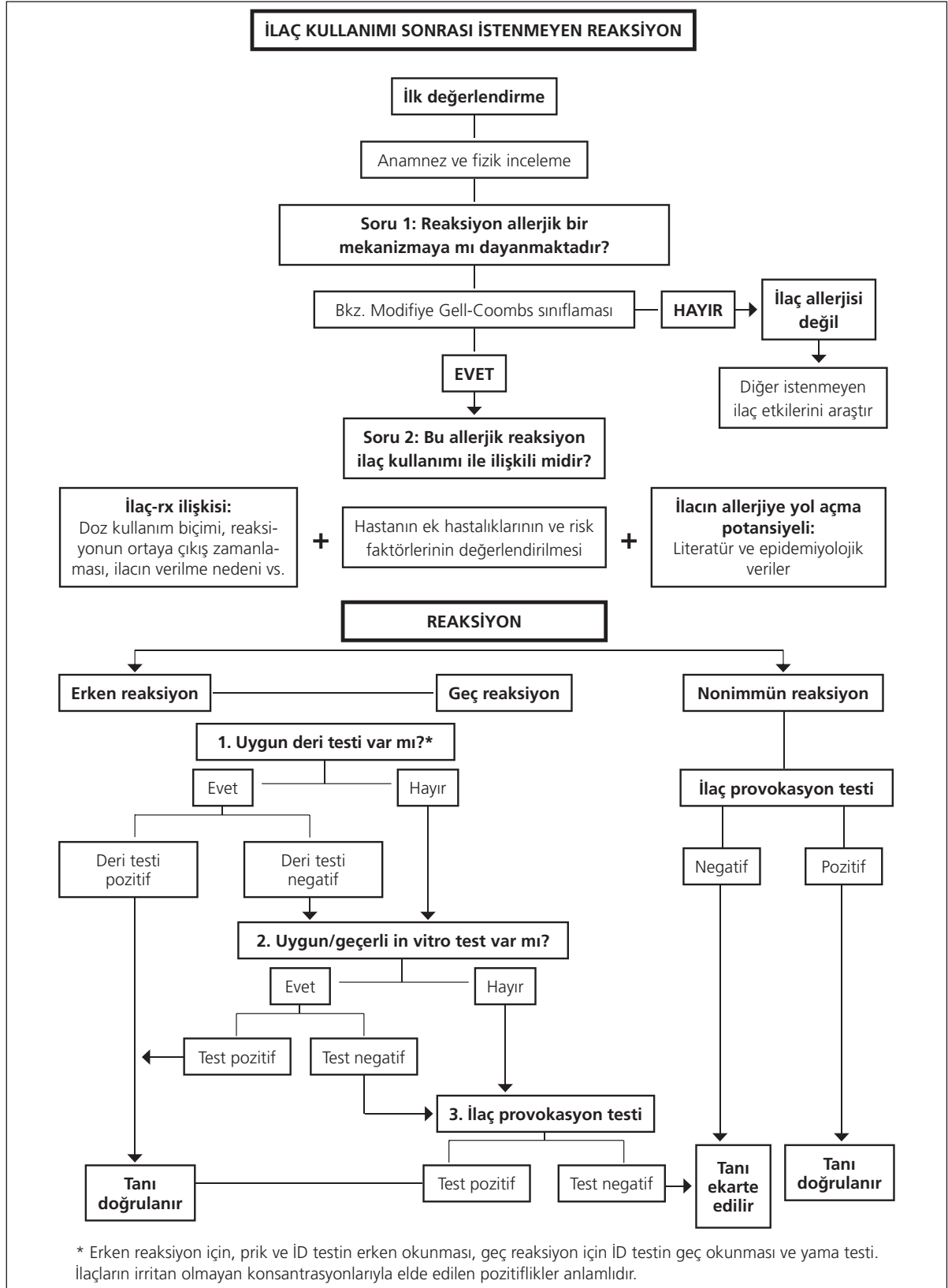
- İlaç allerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda yapılan tanınasal testler sonucu, bu hastaların %40'ından azında ilaç allerjisinin gerçekten olduğu doğrulanmıştır<sup>[9,69]</sup>. Bir diğer söylemle, ilaç allerjisi şüphesiyle başvuran hastaların çoğunda ilaç allerjisi bulunmamaktadır. Bu durum kanıtlanmadığı takdirde gereksiz yere daha pahalı olan alternatif ilaçların yazılması gündeme gelecektir. Bu nedenle ilaç allerjisiyle başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe tanınasal testlerin yapılması uygundur (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Şüpheli öykü durumunda; son reaksiyondan sonra uzun süre geçmiş olması; atipik belirtiler olması ve tanının doğrulanması amacıyla istenir.
- Tanınasal testlerin aşağıdaki durumlarda yapılması önerilmez;
  - Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tekrarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar) veya



Şekil 4. Fiks ilaç erüpsiyonu (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı).

- Hasta testi kabul etmiyorsa veya
  - Testi yapacak merkez bu konuda deneyimli değilse veya
  - Test yapılacak merkezde yoğun bakım bulunmuyorsa veya
  - Sorumlu ilaç ile son bir yılda ciddi anafilaktik şok tanımlanıyorsa.
- İlaç allerjilerinin tanısında kullanılan testler, in vitro testlerle in vivo testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testi)'dir<sup>[72-79]</sup>.
  - Hastada sorumlu ilaç(lar) ile uygulanan in vivo testler, deri testleri ve ilaç provokasyon testleri (İPT)'dir. İlkesel olarak uygun materyal varsa önce deri testleri yapılır, bu testler negatifse İPT yapılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[69,72-79]</sup>.
  - Hangi testin seçileceğine hastanın sorumlu ilaç ile önceki öyküsüne göre karar verilir (Şekil 5). Önceki reaksiyon erken tip ise, prik/İDT, geç tip ise yama testi ve İDT'lerin geç okunması yapılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[73-76]</sup>.
  - İlaç provokasyon testleri tanıda son basamak testlerdir ve ilaç allerjilerine yaklaşımda diğer basamaklarla bir sonuç elde edilmemişse yapılır. Testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir.<sup>[69,77-79]</sup>
  - İn vivo testler aşağıda belirtilen tüm koşullar sağlandığında yapılmalıdır:
  - İn vivo testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır.
  - Bu testler allerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekiple hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir<sup>[73-79]</sup>.
  - İn vivo testlerin yapıldığı ortamda resüsitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.
  - Tüm in vivo testler yapılırken, testlerin kontrendikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, yakın gözlem, hasta emniyetinin sağlanması ve dosya kayıtlarının iyi tutulması gerekir.
- Hastaya Gerek Olduğunda Kullanabileceği ve Allerjik Olduğu İlaça Alternatif Olan Emniyetli Bir İlaç Seçeneğinin Önerilmesi**
- Emniyetli alternatif ilaç; hastanın aşırı duyarlılık gösterdiği ilaç ile benzer hizmet gören (örn. ASA duyarlılığında bir diğer analjezik) emniyetli olan diğer bir ilaç bulma işlemidir.<sup>[77-81]</sup>





Şekil 5. İlaç allerjilerine tanısız anlamda algoritmik yaklaşım<sup>[23]</sup>.

- Alternatif ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacıyla benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından belirlenir.
- Yöntem olarak ilaç deri testi ve/veya ilaç provokasyon testiyle hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[77-81]</sup>.

#### Allerji Tanımlanan İlacın Tekrar Verilmesinin Gerekli Olduğu Durumlar "Desensitizasyon"

- Hastaya allerjik olduğu ilacın küçük dozdan başlanarak, belirli süre aralıklarıyla artırılarak verilmesine ve sonunda hastanın bu ilacı kullanabiliyor olduğu işleme "desensitizasyon" denir<sup>[57,82,83]</sup>.
- Hastanın allerjik/duyarlı olduğu ilacın mutlaka kullanılması gereken bir klinik durum oluşmuşsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse desensitizasyon düşünülür (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon asıl olarak Tip I IgE aracılı mekanizmayla meydana gelen ilaç allerjilerinde uygulanmakla birlikte, ASA gibi immün mekanizma olmaksızın reak-

siyona yol açan ilaçlarla da başarıyla uygulanabilmektedir. Bazı tip 4 reaksiyonlarda da (FIE, MPE gibi) başarılı sonuçlar vardır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Diğer immün mekanizmaların rol aldığı ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon önerilmez<sup>[57,82,83]</sup>.

- Desensitizasyon bu konuda deneyimli merkezlerde allerji/immünoloji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Testler öncesi hastalara mutlaka işlemin riskleri ve alternatifleri anlatılmalı ve imzalı onamları alınmalıdır.

#### İlaç Reaksiyonlarının Yeniden Ortaya Çıkmasını Önlemeye Yönelik Uygulamalar<sup>[23,61-64]</sup>

- İlaç allerjisine yönelik olarak başta birinci basamak hekimleri ve acil servis hekimleri olmak üzere diğer uzmanlık alanlarındaki hekimlerde farkındalığın artırılmasına yönelik eğitim çalışmaları yapılmalıdır.
- Hekimler tüm hastalarına, ilaç allerjisine yönelik sorular sormalıdır. Pozitif öykü veren hastalarda, bu ilaçtan ve yapısal olarak benzeyen ilaçlardan uzak durulması sağlanmalıdır. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastalara ilaç prospektüslerini okumaları gerektiği söylenmelidir. Bir sağlık sorunu nedeniyle reçete ya-

Ön Yüz	Arka Yüz
<p>Adı/Soyadı: Doğum tarihi: İletişim Bilgileri:</p> <hr/> <p>Formu dolduran hekimin Adı/soyadı: Tarih: İletişim bilgileri:</p> <hr/> <p>Hastanın allerjik olduğu ilaçlar:</p>	<p>Hastaya yapılan ilaç testler ve sonuçları:</p> <hr/> <p>Hastanın kullanabileceği ilaçlar:</p>

Şekil 6. İlaç allerjisi tanıtım kartı örneği.

zılacağına da hasta, ilgili doktora ilaç allerjisi hakkında bilgi vermelidir. İlaç allerjisi tarifleyen hastanın ilaç kullanım alışkanlıklarını gözden geçirmek ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek gibi koruyucu önlemler de gerekir.

- Bunun dışında acil durumlarda kullanması için cüzdanına sığabilecek ölçüde "ilaç allerjisi olduğunu belirten" bir kart düzenlenir (Şekil 6). Ancak beraberinde künye ya da kolye gibi ilaç allerjisi olduğunu belirten başka belirteçler özellikle hastanın bilincinin kapalı olduğu dönemlerde yaşam kurtarıcı olabilir.
- Hekimlerin en önemli rolü, hastalara ilaç allerjisi olup olmadığının sorulması, bu bilgilerin dosyaya kaydedilmesi ve ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına karşı koruyucu tedbirlerin uygulanmasıdır.
- Bu uygulamaların başında akılcı ilaç kullanım ilkelerinin benimsenmesi ve gereksiz yere reçete yazılmaması gelmektedir.

#### İN VİTRO TANI

- Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan in vitro testler erken tip reaksiyonlar için allerjene özgü IgE (sIgE) analizi ve allerjenle indüklenen mediyatör salınım testleri, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için ise lenfosit transformasyon testi ve akım sitometride T hücre aktivasyonunun ölçülmesidir.

#### Erken Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

##### sIgE

- Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan testlerin önemli bir bölümü, klinik tabloya neden olan ilgili allerjene karşı gelişmiş, allerjene sIgE'nin varlığının gösterilmesine dayanır. Allerjene sIgE'nin varlığı aslında sadece kişinin o allerjene karşı duyarlılığının bulunduğu bir göstergesidir.
- Allerjik hastalıkların tanısında sIgE analizi için en yaygın şekilde kullanılan in vitro testler immünoassaylerdir.
- Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan immünoassaylerde, gıdalar, polen ve ev tozu akarları, arı venomu, penisilin majör determinantları gibi bazı ilaçlar, hayvan tüyleri veya lateks gibi bir allerjene karşı hastanın serumunda IgE varlığı araştırılır<sup>[84]</sup>.
- İmmünoassayler günümüzde değişik yöntemlerle oluşturulabilmektedir. Bu yöntemler antikorların enzimle işaretlendiği ELISA veya enzimin floresans vermesi esasına dayanan FEIA veya radyoaktif işaretlerin kullanıldığı RAST yöntemleridir.

- FEIA yöntemi kullanan CAP sisteminin "cut-off" değeri 0.35 kUA/L'dir. Bu değer altı negatif; 0.35-100 kUA/L arasındaki değerler pozitif kabul edilir<sup>[85]</sup>. Genel olarak 3.5 kUA/L'nin üzerindeki değerlerde hastanın semptomatik olduğu, daha düşük sIgE değerlerinin yanlış pozitif olabileceği ya da asemptomatik olgularda var olabileceği düşünülmektedir<sup>[86,87]</sup>.
- IgE aracılı allerjik olaylarda deri testleri ilk tercih edilen test yöntemidir. Çünkü deri testleri daha hızlı, basit ve ucuz testlerdir. İn vitro testlere göre duyarlılıkları daha yüksektir. Bununla birlikte in vitro testlerin deri testlerine göre genel olarak ilaç kullanımından etkilenmemesi, ilaca bağlı sistemik reaksiyon sonrası bile yapılabilmesi ve allerjik reaksiyon oluşturma riskinin bulunmaması gibi bazı avantajları da bulunur.
- İlaç allerjileri içinde en sık BL allerjisinin deri testi sonuçlarıyla in vitro testler karşılaştırılmıştır. Penisilin allerjisinde in vitro olarak araştırılabilen IgE'ler majör determinantlara özgüdür (Pen V ve Pen G). Yanı sıra amoksisilin, ampisilin ve sefakloro sIgE analizi de bulunmaktadır. BL sIgE analizinin duyarlılığı deri testi pozitifliğine göre değişmektedir, deri testi negatif olanlarda %2.7 gibi düşük duyarlılıklar mevcutken, deri testi ve öykü pozitif hastalarda duyarlılığın %50'ler civarında olduğu bildirilmiştir<sup>[88]</sup>. Testin özgüllüğünün yaklaşık %95 olduğu bildirilmektedir<sup>[89]</sup>. Son yıllarda penisilin sIgE'nin yanlış pozitif saptanmasına neden olabilecek iki farklı durumdan bahsedilmektedir. Bunlardan biri benzil grubundaki feniletamine karşı sIgE'nin varlığıdır, ikincisi ise total IgE'nin 500 kIU/L'nin üzerinde olmasıdır; her iki durumda da hastalarda ilaç allerjisi kliniği yoktur<sup>[90]</sup>.
- Nöromusküler bloke edici ajanlara sIgE analizinin duyarlılığı kullanılan ilaçlara bağlı olarak %40-90 (en düşük duyarlılık alkuronyum ile %40, en yüksek duyarlılık rokuronyum ile %90) arasında değişir, özgüllüğü ise %90 ve üzerindedir. sIgE analizi için kullanılan majör epitop "NH4+" iyonudur, ancak son yıllarda kolin klorid, p-aminofenil fosforil kolin ve morfin bazı analizler de geliştirilmiştir. Genel popülasyonda majör epitop "NH4+" iyonuna sIgE oranı yüksektir. Bu nedenle riskli hastaları belirlemede tarama testi olarak kullanılamaz. Rokuronyum sIgE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir ancak deri testi negatifse sonucun yanlış pozitif olma olasılığı yüksektir. Öksürük şuruplarında bulunan folkodin kullanımı rokuronyum sIgE için yanlış pozitif sonuçlar oluşturabilir<sup>[91]</sup>.

- İlaçlar ile spesifik IgE değerlendirmesi; sorumlu ilaç ile erken tip reaksiyon öyküsü olması durumunda, öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastada ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı/sonuç vermediği hastalarda önerilir [**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri (penisilin/etilendiamid, klorheksidin); zayıf pozitif öneri (diğer ilaçlar)**].

#### Allerjenle İndüklenen Mediyatör Salınım Testleri

- Allerjenin IgE antikorlarını çapraz bağlayarak bazofil aktivasyonuna neden olması ve dış ortama boşalan veya hücre yüzeyinde eksprese olmaya başlayan mediyatörlerin ölçülmesi esasına dayanan testlerdir.
- Zaman alıcı ve pahalı işlemler olmasının yanında standardize yöntemlerin olmaması nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılır.
- Sisteinil lökatrien (sLT) salınım testi diğer adıyla “*Celluler Allerjen Stimülasyon Test (CAST)*” periferik kandan izole edilen lökositlerde allerjen stimülasyonu sonrası ortaya çıkan sLT (LTD4, LTC4 ve LTE4) düzeyinin ELISA ile ölçümü esasına dayanır.
- Penisilin allerjilerinde duyarlılığı %40, özgüllüğü %80’ler dolayındadır. Penisilin deri testiyle olguların %70’ine tanı konulabilir, deri testi negatif olguların %5’i sIgE’ye pozitif yanıt verir. Penisilin deri testi ve sIgE analizi negatif olgularda CAST-ELISA’nın protokole eklenmesi %5 olguda daha tanı konulmasını sağlar<sup>[92]</sup>.
- NSAİİ duyarlılığında, NSAİİ’lerle solunum sistemi reaksiyonları geliştiren veya kronik ürtiker lezyonları alevlenen hastaların alındığı bir çalışmada ASA’nın farklı konsantrasyonlarında sLT düzeyleri ölçülmüştür. Kullanılan ASA konsantrasyonları 0.1 µg/mL ve 2.5 mg/mL arasındadır. NSAİİ duyarlılığında CAST-ELISA duyarlılığı %21-80, özgüllüğü %88-100 arasında bulunmuştur<sup>[93-95]</sup>.
- 15-HETE (hidroksi-eikosa-tetra-enoik asit) analizi lökositlerden ve eozinofillerden salınan 15-HETE’nin ELISA ile ölçülmesi ilkesine dayanır. NSAİİ aşırı duyarlılığının tanısında ASA’nın farklı konsantrasyonlarının (200-500 µM) ve naproksen, indometazin ve selekoksibin kullanıldığı iki farklı çalışmada; NSAİİ’lere bağlı solunum sistemi semptomu geliştiren hastalarda duyarlılık %83, özgüllük %82, pozitif prediktif değer %79, negatif prediktif değer %86 olarak bulunmuştur. ASA 500 µM konsantrasyonunda NSAİİ’lere bağlı solunum sistemi semptomu, ürtiker ve anjiyoödemli olan hastalarda testin duyarlılığı %63, özgüllüğü %50 olarak saptanmıştır<sup>[96,97]</sup>.
- CAST-ELISA yöntemi; erken tip reaksiyon varlığında BL antibiyotiklerle veya NERD/NECD’de öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastada ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı veya sonuç vermediği hastalarda önerilir. Testlerde in vitro nonspesifik uyarı yapmayan konsantrasyonların kullanılması gerekir (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

#### Akım Sitometrik Bazofil Aktivasyon Testi

- Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi (BAT), akım sitometride tek bir sıra halinde lazer ışını önünden geçen hücre yüzeyinde ve içerisindeki antijenik yapıların floresan işaretli probalar kullanılarak görünür hale getirildiği ve aynı zamanda kantitatif olarak belirlendiği bir yöntemdir<sup>[98]</sup>.
- Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan bazofil aktivasyon testi, allerjik hastalıkların önemli efektör hücresi olan mast hücrelerinin periferik kandaki işdüğümleri olarak kabul edilen bazofillerin aktivasyonuna dayanır.
- Bunun için uygun konsantrasyonlardaki allerjenlerin bazofillerle biraraya getirilmesi gerekir.
- Allerjen uyarısıyla aktifleşen bazofilleri saptamada kullanılan başlıca iki bazofil yüzey markeri bulunmaktadır. Bunlardan biri CD63, diğeri de CD203c’dir.
- CD63 tetraspanin ailesine üye bir membran proteini olup, dinlenme halindeki bazofillerde hücre yüzeyinde bulunmaz. Bazofil aktivasyonu ile granül ekzositozu sırasında granül membranının hücre membranına birleşmesi sonucunda eksprese olmaya başlar. CD63 periferik kanda bazofillerin yanı sıra trombositler, monositler ve dendritik hücrelerde de bulunur<sup>[99,100]</sup>.
- CD203c, ektoenzim CD203c (E-NPP3; pirofosfat/fosfodiesteraz 3) olarak da adlandırılır. Periferik kanda sadece bazofillerde bulunması CD63’ten en önemli ayırıcı özelliğidir. CD63, istirahat halindeki bazofil yüzeyinde bulunmaz ancak CD203c istirahat halindeki bazofil hücre membranında yapısal olarak az oranda da olsa eksprese olur<sup>[101]</sup>.
- CD203c allerjen uyarısıyla CD63’e göre hafif de olsa daha fazla eksprese olur ancak bu fark istatistiksel oranda anlamlı değildir. CD63 ekspresyonu için bazofillerin IL-3 inkübasyonu gerekirken, IL-3 inkübasyonunun CD203c analizinde yanlış sonuçların çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Her iki marker için de allerjenle 20 dakikalık inkübasyon bazofil uyarısı için yeterli kabul edilir<sup>[101]</sup>.

- Antihistaminiklerden desloratadin ve dimentinin BAT'ı etkilemediği gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin allerjik rinit, astım ve ürtiker tedavisinde kullanıldığı dozlarda bazofil aktivasyonunu engellemediği öne sürülmüştür. Ancak kortikosteroidlerle 24 saatlik bazofil inkübasyonunun ardından CD63 ve CD203c ekspresyonuyla bazofil aktivasyonu henüz değerlendirilmemiştir. Bu nedenle kronik kortikosteroid kullanımının bazofil aktivasyonu üzerine etkileri henüz bilinmemektedir<sup>[101]</sup>.
- Akım sitometrik BAT iki değere göre yorumlanır:
  - Bunlardan biri allerjenin test edildiği koşulda bazofillerde saptanan %CD63 veya %CD203c ekspresyonu negatif kontroldeki yani bazofillerin bazal ekspresyonundan çıkarılmasıyla elde edilir. İlacın bulunduğu kuyu ile negatif kontrol arasında inhaler ve gıda allerjenlerinde %15, lateks ve arı allerjenlerinde %10, ilaç allerjeninde %5'lik bir fark varsa test pozitif kabul edilmektedir<sup>[102]</sup>.
  - İkinci değer ise ilacın bulunduğu ortamda saptanan %CD63 veya %CD203c ekspresyonunun negatif kontrolde bulunan ekspresyona bölünmesiyle elde edilir, bulunan sayıya stimülasyon indeksi SI adı verilir ve  $SI > 2$  ise test pozitif kabul edilir<sup>[102]</sup>.
- Akım sitometrik bazofil aktivasyon testinin beta-laktam allerjilerinin tanısında duyarlılığı klinik öyküsü ve deri testi pozitif olan hastalarda yaklaşık %50 olmasına rağmen, özgüllük %90'ların üzerindedir. Provokasyon testi pozitif ancak slgE analizi negatif olanların %25'inde pozitifdir, öyküsü pozitif ancak deri testi negatif olan hastaların %37'sinde pozitifdir. slgE analiziyle tanı konulamayan ek %10 hastaya tanı koyma şansı vardır. Bu bulgular eşliğinde BAT'ın öyküde BL antibiyotik allerjisi olan ancak deri testi ve slgE analizi negatif olan hastalarda yapılması değerli olabilir (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[103]</sup>.
- Sefalosporinlerin birçoğu için geliştirilmiş slgE analizi olmadığı için BAT uygulanabilir. Beta-laktamlar için genel olarak 0.01, 0.1, 1 mg/mL dozları önerilir, benzilpenisilin için 0.4 ve 2 mg/mL; penisiloin-pollizinin için 0.005 ve 0.025 mg/mL, penisilin minör determinant karışımı için 0.1 ile 0.5 mg/mL, ampisilin için 0.25 ve 1.25 mg/mL; klavulanik asit için 0.156 ve 0.625 mg/mL, sefuroksim için 0.83-1.2 mg/mL, sefazolin için 0.16-0.4 mg/mL, amoksisilin için ise 1.25 mg/mL dozları önerilmektedir. Sefalosporin allerjisinde duyarlılığı %77 olarak saptanmıştır<sup>[104]</sup>.
- Akım sitometrik BAT'ın nöromusküler kas gevşeticilere bağlı allerjilerin tanısında duyarlılığı %36.1-91.7, özgüllüğü ise %93-100 arasında bildirilmiştir. İlaça bağlı sistemik semptom gelişimiyle BAT için kan örneğinin alındığı tarih testin duyarlılığında önemli rol oynamaktadır. Bu süre üç yıldan kısa ise duyarlılık daha yüksektir. BAT ayrıca nöromusküler kas gevşeticiler arasındaki çapraz reaktiviteyi belirlemede ve güvenli alternatifin saptanmasında kullanılabilecek önemli bir in vitro test olarak karşımıza çıkmaktadır. Önerilen dozlar 1/1000 ve 1/10 konsantrasyonları arasındadır. Bazı çalışmalar ise  $5 \times 10^2$  µg/mL konsantrasyonunu önermektedir<sup>[103]</sup>.
- NSAİİ duyarlılığını saptamada BAT ile yapılan çalışma sonuçları belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle siklooksijenaz 1 enzim inhibisyonu yaparak solunum sistemi semptomları oluşturan, kronik ürtiker lezyonlarını alevlendiren, nonsteroidlerle ürtiker ve anjiyoödem gelişimini gösteren yani çapraz reaktif hastalarda duyarlılık ve özgüllük analizleri büyük değişkenlik göstermektedir. Altta yatan hastalığa bakılmaksızın ASA/NSAİİ aşırı duyarlılığını saptamada BAT'ın duyarlılığı %30-78 arasında, özgüllüğü ise %40-100 arasında bulunmuştur<sup>[105-112]</sup>.
- NSAİİ'lerle solunum sistemi semptomları geliştiren çapraz reaktif hastalarda duyarlılık %16.7-78, özgüllük %40-79.2 arasında saptanırken, NSAİİ'lerle deride ürtiker ve anjiyoödem geliştiren ya da ürtiker lezyonları alevlenen kişilerde testin duyarlılığı %37-73.3, özgüllüğü ise %90-100 arasında saptanmıştır<sup>[105-112]</sup>. Nonsteroidlerle solunum sistemi semptomu geliştirenlerde CD63'ün CD203c'ye göre beş kat daha fazla % aktivasyon oluşturduğu öne sürülmektedir<sup>[112]</sup>. Diğer NSAİİ'leri tolere eden ancak sadece dipirona karşı reaksiyon geliştiren hastalarda duyarlılığın %42-70, özgüllüğün %86-100 olduğu belirtilmektedir<sup>[103]</sup>. NSAİİ'ler için önerilen BAT konsantrasyonları ASA ve parasetamol için 0.3 ve 1.25 mg/mL, dipiron için 0.6-5.0, 20 mg/mL, diklofenak için 0.08, 0.3 mg/mL dozlarındadır. ASA'nın 5 mg/mL dozlarında sağlıklı kişilerde bile anlamlı ölçüde bazofil aktivasyonu oluşturduğu gösterilmiştir<sup>[108,110]</sup>.
- Florokinolonlar deri testinde irritasyona neden oldukları için in vitro tanı testleri allerji tanısında birçok çalışmada kullanılmıştır<sup>[113-117]</sup>. BAT duyarlılığı %35-70 arasında değişmektedir, özgüllüğü ise %70'lerin üzerindedir. BAT için önerilen dozlar siprofloksasin için 0.2-2 mg/mL, moksifloksasin için 0.1-0.2 mg/mL,

levofloksasin için 2-4 mg/mL'dir<sup>[116,117]</sup>. Moksifloksasin testinde dikkat edilmesi gereken bir husus da ışıkta moksifloksasinin degrade olması ve bazofil aktivasyonu oluşturmamasıdır; bu nedenle ışıkta (%17.9) ve karanlıkta (%35.7) çalışılması halinde farklı duyarlılık oranları saptanmaktadır<sup>[103,115-117]</sup>.

- Radyokontrast madde allerjisi sıklıkla karşılaşılan ilaç allerjileri reaksiyonlarıdır. BAT duyarlılığı %46-63, özgüllüğü %88-100 arasında olarak bildirilmiştir. Oluşan semptomların şiddeti ve deri testinde saptanan pozitiflik ile BAT pozitifliği arasında paralellik saptanmamıştır. BAT değerlendirmesi için önerilen ilaç konsantrasyonları 1/10 ve 1/100'dür<sup>[103]</sup>.
- Kanser hastalarında deri testleri genellikle etkin bir şekilde yapılamaz. Bu nedenle kemoterapötiklere bağlı allerjilerde BAT önemli bir yere sahiptir. L-Asparaginaz allerjisinde CD203c ile yapılan BAT'ın duyarlılığı %75, özgüllüğü %82 olarak bulunmuştur. Diğer ilaçlara bağlı allerjilerde henüz deneme aşamasındadır<sup>[103,118]</sup>.
- BAT'ın; allerji-immünoloji uzmanlarının kararıyla ilaçlarla riskli öykü tanımlayan ve/veya in vivo testlerin yapılamadığı ve/veya sonuç vermediği hastalarda yapılması önerilebilir. İn vitro uyarı için nonspesifik uyarı yapmayan konsantrasyonlar kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

### Geç Tip İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

#### Lenfosit transformasyon testi (LTT)

- Etyopatogenezinde T lenfositlerin rol aldığı ilaç allerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir.
- İn vitro olarak ilaçla biraraya gelen ve proliferere olmaya başlayan T hücrelerinin DNA'sı <sup>3</sup>H-timidini hücre içerisine alır. LTT, her hasta için negatif kontrol, ilacın bulunduğu örnek ve tetanus toksoidi içeren pozitif kontrol olarak düzenlenir. Hücrelerin timidin alımı ölçülür. Dakikada hücre içine alınan miktar "count per minute (cpm)" saptanır<sup>[119]</sup>.
- Sonuç negatif test ortamında saptanan cpm değerinin, ilacın bulunduğu test ortamında saptanan cpm değerine bölünmesiyle elde edilir ve lenfosit transformasyon testi stimülasyon indeksi kısaca SI<sub>LTT</sub> olarak isimlendirilir. Bulunan değer beta-laktamlar için > 3 ise test pozitif, < 3 ise negatif kabul edilir. BL dışı ilaçlar için > 3 ise test pozitif, 2-3 arasında ise sınırdışı pozitif ya da şüpheli, < 3 ise negatif kabul edilir<sup>[119]</sup>.

- İmmünsüpresif ilaçlar ve özellikle de kortikosteroidler T hücre proliferatif yanıtını baskıladıklarından bu ilaçları kullananlarda testlerin yapılması uygun değildir<sup>[119]</sup>.
- Bu testin akut allerjik reaksiyondan 4-8 hafta sonra yapılması önerilir<sup>[120]</sup>. LTT diğer in vitro testlerde olduğu gibi sadece duyarlılaşmayı gösterir; ancak klinik semptomların söz konusu ilaca bağlı oluştuğunu kanıtlamaz<sup>[119]</sup>.
- LTT duyarlılığı genel olarak %78; özgüllüğü %85 civarındadır<sup>[121]</sup>. Negatif sonuç ilaç allerjisi olasılığını dışlamaz. Ancak pozitif sonuç ilaç allerjisi yönünde değerlendirilmelidir. LTT'nin ilaç allerjisi tanısında kullanıldığı hastalıklar ve pozitif bulunma sıklıkları Tablo 9'da gösterilmektedir<sup>[119]</sup>.
- BL antibiyotik kullanımıyla gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında duyarlılığı %74, özgüllüğü %85 olarak saptanmıştır. Deri testinden (%62) daha duyarlı kabul edilmektedir<sup>[121,122]</sup>. Karbamazepin ve lamotriginin oluşturduğu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında özgüllüğünün %100 olduğu gösterilmiştir<sup>[123,124]</sup>.
- LTT; ilaçlar ile geç tip reaksiyon öyküsü durumunda diğer in vivo tanı yöntemleri yapılamadığında ya da sonuç sağlamadığında yapılması önerilebilir (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

**Tablo 9. Lenfosit transformasyon testinin pozitif bulunduğu hastalıklar<sup>[119]</sup>**

Sıklıkla pozitif (> %50)
Jeneralize makülopapüler ekzantem
Büllöz ekzantemler
AGEP
DRESS-DIHS
Anafilaksi (şiddetli semptom varlığında)
Pozitif bulunabilen (%10-50)
Hepatit
Nefrit
Ürtiker ve anjiyoödem
İnterstiyel akciğer hastalığı*
Pankreatit*
Nadiren pozitif (< %10)
TEN
Vaskülit
Maküler ekzantem (T hücre infiltrasyonu olmayan)
Guillain-Barre*
Kan hücre diskrazileri (idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi)
Fiks ilaç erüpsiyonları

\* Çalışma sayısı sınırlıdır.



### Akım sitometrik T hücre aktivasyon analizi

- İlaç allerjisiyle biraraya gelen T lenfositleri aktive olur ve CD69, CD25 ve HLA-DR gibi moleküllerin ekspresyonunda artış gösterir<sup>[125]</sup>.
- Hastanın periferik kan mononükleer hücreleri tetanus toksoidi (pozitif kontrol), negatif kontrol (hücre kültür mediumu) ve ilaçla kültüre edilir. Kırk sekiz saat sonra CD69 ekspresyonu CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde ölçülür.
- Her üç koşul için normalize edilmiş "mean floresan intensity (NMFI)" değeri "%CD69 X CD69 mean floresan intensity (MFI)" formülüyle hesaplanır. İlacın oluşturduğu CD69 NMFI değerinin negatif kontrol CD69 NMFI değerine bölünmesiyle CD69 stimülasyon indeks değeri kısaca Sİ69 elde edilir. Bulunan değer > 2 ise test pozitif kabul edilir<sup>[125]</sup>.
- Lenfosit transformasyon testine alternatif olabilecek bir test yöntemi olarak ileri sürülmüştür, ancak henüz spesifik ilaçlara yönelik duyarlılık ve özgüllük çalışmaları yapılmamıştır.

### DERİ TESTLERİ

- İlaç allerjilerinde sadece öyküden tanıya ulaşmak genellikle yanıltıcıdır. Buna rağmen, pek çok hekim sadece öykü ve ilaç literatür bilgilerini kullanarak tanı koymakta, ilaç alımı ile semptom ilişkisini testlerle kanıtlamaya veya ekarte etmeye çalışmamaktadır. Son yıllarda, ilaç allerjisi şüphesi olan hastalarda objektif yöntemlerle algoritmik bir tanı yaklaşımı uygulanması giderek kabul görmektedir<sup>[64,73,126,127]</sup>.
- İlaç allerjileri tanısında kullanılan testler in vivo deri testleri, in vitro laboratuvar testleri ve ilaç provokasyon testlerini içerir.
- Deri testleri klinik öyküsü uygun olan hastada tanıyı destekler veya test edilen ilaca karşı allerjiyi ekarte etmeye yardımcı olur<sup>[73,128]</sup>.
- Bu amaçla kullanılan testler arasında deri prik testi (DPT), intradermal deri testinde (İDT) erken (20. dakika) ve geç (24, 48, 72. saat ve 7. gün) okuma, yama testi ve foto-yama testleri yer alır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Duyulanmayı saptamada en yaygın kullanılan yöntem deri testleri olup in vitro testlerin daha düşük özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaları veya yapılan merkezlerin sınırlı olması, ilaç provokasyon testlerinin ise protokollerin standart olmaması veya işlemin potansiyel olarak tehlikeli olması gibi dezavantajları vardır.

- İlaç deri testlerinin uygulanması, test konsantrasyonları ve değerlendirilmesi konusunda uluslararası bir uzlaşma henüz olmamakla birlikte ENDA çalışma grubu, ESCD, BSACI ve AAAAI ve ACAAI Ortak Çalışma grubu tarafından ilaç allerjilerinin tanısında uygulanması gereken test yaklaşımları konusunda protokol ve kılavuzlar yayınlanmıştır<sup>[64,73,128-133]</sup>.

### Testlerin seçimi

- Deri testleri, IgE aracılı veya T hücre aracılı ilaç allerjisini lokal in vivo olarak oluşturma potansiyeline sahip olduğundan immünopatolojik mekanizmaya uygun olarak seçilip uygulandıklarında tanıda çok yardımcı olabilir (Tablo 10)<sup>[73,129,130]</sup>.
- İlaç alımından sonra ilk saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar erken tip, bir saatten sonra ortaya çıkanlar da geç tip reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. İlk grup, IgE aracılı, ikinci grup ise çoğunlukla T hücre aracılı reaksiyonlardır<sup>[73,127]</sup>.
- Erken ve geç tip reaksiyonlar için farklı algoritmik tanı yaklaşımları mevcuttur<sup>[73,130,131]</sup>. Klasik olarak erken tip reaksiyonda prik testi ve İDT'nin erken okunması, geç tip reaksiyonda İDT'nin geç okunması ve yama testi yapılması önerilir (Şekil 5) (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[73,127]</sup>. Bu kapsamda;
  - Ürtiker-anjiyoödem, rinit, konjunktivit, bronkopazm ve anafilaksi gibi erken tip reaksiyonların çoğundan IgE aracılı mekanizmalar sorumludur ve tanıda DPT ve İDT kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[74]</sup>.
  - Erken tip reaksiyonların non immünolojik mekanizmalarla mast hücre degranülasyonu sonucu gelişen reaksiyon olabileceği akılda tutulmalı ve IgE aracılı reaksiyonla ayrımı yapılmalıdır.
  - Nonimmünolojik mekanizmayla gelişen erken tip nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin tanısız değeri yoktur<sup>[74]</sup>.
  - İlaçlara karşı Tip 2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen hematolojik (anemi, trombositopeni, lökopeni), renal (glomerülonefrit, interstisyel nefrit), hepatik (hepatitis) ve otoimmün hastalıklar gibi klinik durumlarda deri testlerinin tanısız değeri yoktur<sup>[64,73,129]</sup>.
  - T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen kontakt dermatit, MPE, FIE, SDRIFE, eritema multiforme ve fotoallerjik reaksiyonların tanısında geç okumalı İDT ve yama testi kullanılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Bkz. genel öneriler)<sup>[130,134,135]</sup>.

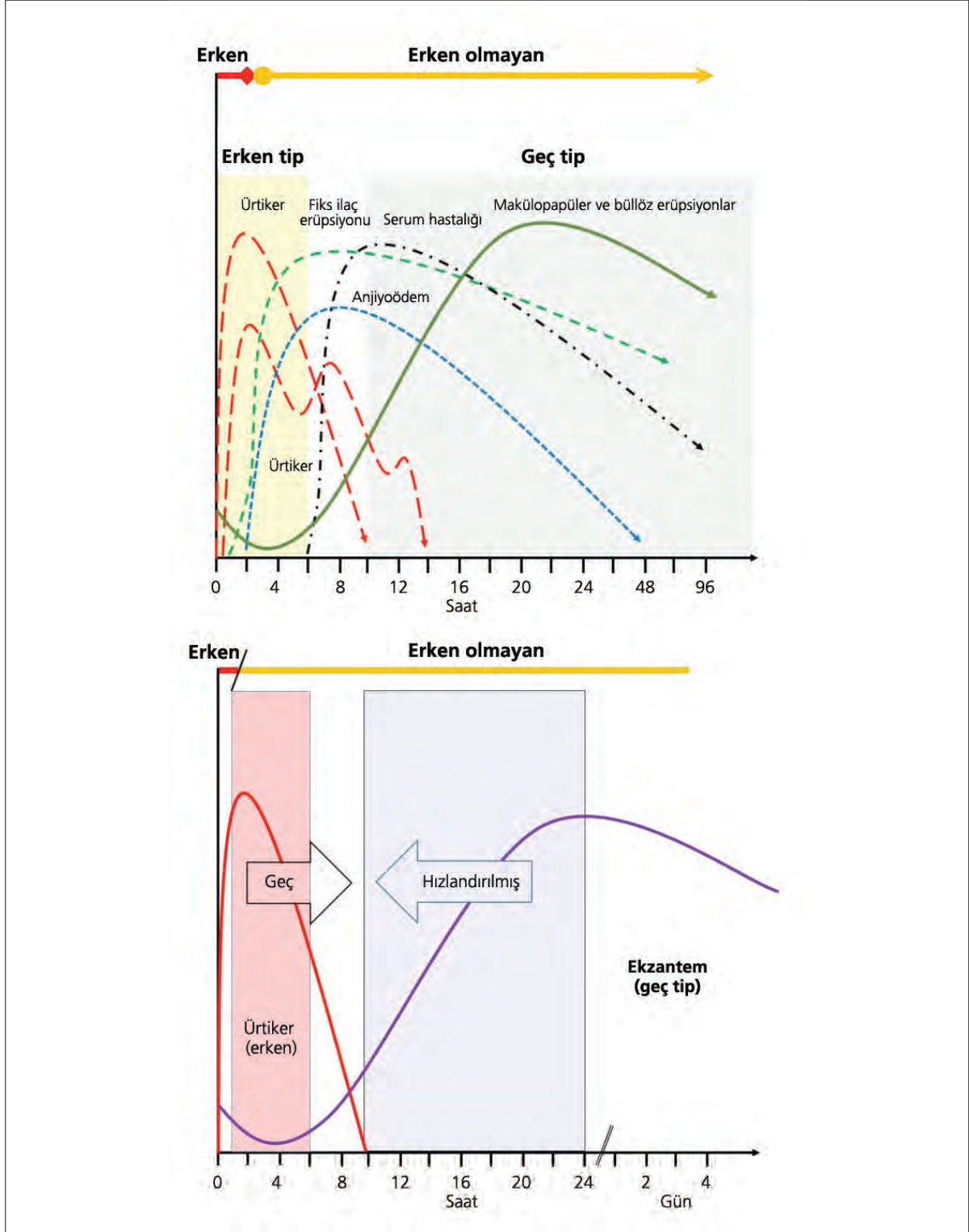
- AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılı gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Eğer negatifse, AGEP’de yüksek sulandırmada İDT ile devam edilebilir ancak SJS/TEN de İDT kontrendikedir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[134,135]</sup>.
- Ancak gruplar arasında zamansal örtüşmeler olabileceği için bu sınıflama ve test yaklaşımı daha esnek olmalıdır (Şekil 7)<sup>[136-138]</sup>. IgE aracılı bazı reaksiyonlar bir saatten sonra başlayabileceği gibi çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar da ilk birkaç saat içinde kendini gösterebilir. Erken tip reaksiyonların, ilaç alımı sonrası altı saate kadar ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır.
- Bu nedenle ilaç allerjisi şüphesi olan hastalarda test seçimi sadece reaksiyonun son dozdan sonra ortaya çıkış süresine göre (< 1 saat, > 1 saat) yapılmamalıdır. Klinik belirtiler ve kronoloji birlikte değerlendirilerek reaksiyonun olası patolojik mekanizması öngörülmesi ve yapılması uygun olan testler buna göre belirlenmelidir (Tablo 10) (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[2,16,17]</sup>.
- Beta-laktamlara karşı bir saatten sonra gelişen reaksiyonlarda T hücre aracılı reaksiyonlar açısından yama testi ve İDT geç okumasının yanı sıra gecikmiş IgE aracılı reaksiyonlar açısından prik testi ve İDT erken okuması da yapılması önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[127]</sup>.
- Şüpheli ilaca karşı gelişen reaksiyonun klinik tablosu çok net değilse veya kronoloji belirsizse hem IgE aracılı hem T hücre aracılı reaksiyonlar için önerilen bütün testler; yani prik testler, İDT’de erken ve geç okuma ve yama testlerin yapılması önerilmektedir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[131,138]</sup>.

**Tablo 10. İlaç allerjilerinde altta yatan mekanizmaya göre deri testi seçimi**<sup>[73,129,130]</sup>

Reaksiyon mekanizması	Klinik tablo	Reaksiyon kategorisi ve ortaya çıkış olası zamanı	Deri testi yöntemi
Tip I (IgE)	Anafilaksi Ürtiker/Anjiyoödem Rinit Konjunktivit Bronkospazm Larinks ödemi Gastrointestinal semptomlar	Erken tip reaksiyon İlk 1 saat (6 saate dek görülebilir)  Geç faz reaksiyon 1-24 saat	Prik deri testi Intradermal testte erken (20. dakika) okuma  Prik deri testinde erken ve geç (24 saat) okuma Intradermal testte erken ve geç (1-24 saat) okuma
Nonimmünolojik	Ürtiker/Anjiyoödem Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Hipotansiyon Gastrointestinal semptomlar Anafilaksi	Erken tip 1-3 saat	Yok
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni, nötrojeni nefrit	Erken olmayan (veya geç) tip > 1 saat	Yok
Tip III (IgG immün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	Erken olmayan (veya geç) tip > 1 saat	Yok
Tip IV (a-d) (T hücre)	Kontakt dermatit MPE/İE/Eritema multiforme SDRIFE AGEP* Fotoallerjik reaksiyonlar SJS/TEN* DRESS (DIHS)*	Erken olmayan (veya geç) tip birkaç saat-birkaç gün	Yama testi Intradermal testte geç okuma (24, 48, 72. saatler ve 7. gün)

\* Öncelikle yama testleri yapılmalıdır, intradermal testler risklidir.





Şekil 7. İlaç reaksiyonlarında kronoloji. İlaç allerjilerinin ilk 1 saatte ortaya çıkıp çıkmamasına göre erken ve erken olmayan şekilde ayrılması erken tip reaksiyonların 6 saate kadar uzanan geç fazını ve geç tip reaksiyonların 8-12 saat kadar hızlı başlayabilen akselere tiplerini yeterince yansıtmamaktadır. 1-6 saatler arasında çok değişik reaksiyonlar ortaya çıkabilir<sup>[138]</sup>.

**Testler hangi ilaçlarla ve hangi sırayla yapılmalıdır?**

- İlaç allerjisi düşünülen bir kişide reaksiyondan önceki 10 gün içinde ve reaksiyon sırasında kullanılan bütün ilaçlarla test yapılmalıdır. Eğer DRESS ve TEN/SJS söz konusuysa son iki ay içinde kullanılan bütün ilaçlar ve reaksiyon başladıktan sonraki bir hafta içinde verilen bütün ilaçlarla test yapılması önerilir<sup>[135,140]</sup>. Ana ilaç molekülleri dışında ilaç içindeki yardımcı veya katkı maddeleri de gerekirse ayrı test edilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Deri prik testleri ve yama testleri her tip ticari ilaç preparatıyla yapılabilir (Ek tablo 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 8, 9a, 9b).
- İDT sadece enjektabl formlar veya ilacın saf ve steril preparatıyla yapılabilir<sup>[130,134]</sup>.
- Deri testlerinin hangi sırayla yapılacağına karar verirken gelişen tablo, semptomların şiddeti ve testin tanısıl amacı göz önüne alınmalıdır.
- Erken tip reaksiyon öyküsünde ilaç allerjenleriyle önce prik test yapılır. Bu test negatifse İDT uygulanır. Şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda deri testleri öncesi ilaç slgE bakılması önerilir<sup>[74]</sup>. Bunların tümü negatifse ilaç provokasyon testiyle devam edilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[23,127]</sup>.
- Geç tip reaksiyonlarda testlerin sırasına, klinik durum ve semptom şiddetine göre karar verilir. Yüksek riskli olmayan hastada standart olarak ilk gün yama testleri uygulanır ve aynı gün, artan konsantrasyonlarda ilaç allerjenleriyle İDT'ler (erken reaksiyon şüphesi varsa ilk önce prik test, ardından İDT) yapılır. İDT 20. dakika okumaları negatifse hasta yollanır ve testlerin uygulanmasından sonraki 24, 48, 72. saatlerde ve 7. günde İDT geç okumaları, 48, 72 ve ± 96. saatlerde ve 7. günde yama testi okumaları yapılır. Bunların tümü negatifse ve kontrendikasyon yoksa, ilaç provokasyon testleriyle devam edilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Bkz. genel öneriler)<sup>[36,130,134]</sup>.

**İlaç allerjilerinde deri testlerinin değeri**

- Genel olarak deri testleri, iritan olmayan konsantrasyonlarda kullanılırsa, ilaç allerjilerinin tanısında düşük duyarlılık, yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak, özgüllüğü düşürmek pahasına duyarlılığı artırmak önerilmez<sup>[141]</sup>.
- İlaçların çoğu için vücuttaki aracı metabolit ve reaksiyondan esas sorumlu immünojen(ler) bilinmediği için bunlarla yapılan deri testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri optimal değildir.

- İlaçla deri testlerinin irritatif olmayan dozunda elde edilen pozitiflik, anlamlı olarak kabul edilir.
- Testlerin negatif olması allerjiji ekarte ettirmez ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleriyle devam edilmesi önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Uygun teknikler kullanıldığında dahi pozitif deri testi her zaman doğru tanıyı göstermeyebilir. İlaçla karşılaşma sonucu klinik semptomların ortaya çıkışının gösterilmesi gerekir. Ancak, deri testi pozitif hastayı ilaçla karşılaştırmak çoğunlukla etik bir yaklaşım olmadığından deri testlerinin pozitif prediktif değerleri belirsizdir. Gelişen reaksiyonun tipi, test öncesi tanı olasılığı, ilaç molekülü, reaksiyonla test arasındaki süre, kontrol grubu kullanılıp kullanılmaması ve yama testinde taşıyıcının niteliği gibi faktörler tanıda testlerin değerini etkileyen faktörlerdir<sup>[128,129,137]</sup>.
- Genel olarak, erken tip reaksiyonlarda testlerin duyarlılığı, geç tip reaksiyonlara göre daha yüksektir<sup>[64,127,136]</sup>.

**Prik ve İntradermal Testler**

- İlaç allerjisi tanısında prik testler en güvenli ancak orta derecede yararlı yöntemlerdir. İDT ise daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte bu test yüksek konsantrasyonlarda iritatif, yanlış pozitif reaksiyon oluşturma riski taşır.
- Prik testi, İDT'nin erken ve geç okuma ve yama/foto-yama testlerinin tümünün birlikte ilaç allerjisi kesin tanısı için NPD %80-100 arasında, genellikle de %80-90 civarında bulunmuştur<sup>[142-145]</sup>. Bu nedenle, tüm deri testleri negatif bile olsa söz konusu ilacın sorumluluğu tamamen ekarte edilemeyeceğinden kontrendikasyon yoksa provokasyon testleriyle devam edilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[64,129,130,134,135]</sup>.
- Prik testi ve İDT özellikle BL antibiyotikler, bazı non-beta-laktam antibiyotikler, kas gevşeticiler, heparin, platin tuzları, lokal anestezipler, steroidler ve RKM ile gelişen erken tip reaksiyonlarda orta-yüksek derecede duyarlılığa sahiptir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[128-130,141]</sup>.
- Penisilin allerjenlerinin BL allerjisi tanısında duyarlılığı PPL ve MDM için %22.1-77.7 arasında, sefalosporin deri testinin duyarlılığı ise %30.7-69.7 arasında değişmektedir. PPL ve MDM'nin erken tip BL allerjisi için NPD %67.1-82.5 arasındadır<sup>[127,136,146]</sup>.

- Beta-laktam dışı antibiyotiklerin çoğu için testlerin tanı değeri daha düşük veya belirsizdir<sup>[131,141,143,144]</sup>.
- Antihipertansif ilaçlar, hormonlar, platin tuzları dışındaki kemoterapötikler, pirazolon dışı NSAİİ'ler, opioidler, biyolojik ajanlar ve makromoleküller için deri testlerinin yararı çok net değildir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[69,141,144-148]</sup>.

#### Yama Testi ve İntradermal Testin Geç Okunması

- Geç tip reaksiyonların tanısında pek çok ilaç grubu için yama testleriyle ve İDT geç okumasında pozitif reaksiyon bildirilmiştir ancak çoğu olgu bildirimleri şeklidir, geniş ölçekli standardize çalışmalar yoktur.
- Geç tip ilaç allerjilerinde İDT de geç okuma ve/veya yama testlerinin değerini araştıran çalışmalarda bu testlerin birlikte negatif prediktif değerlerinin %80-97.8 arasında değiştiği saptanmıştır.<sup>[43,131,139,143,144]</sup> Duyarlılık özellikle şiddetli büllöz erüpsiyonlarda (TEN, SJS) daha düşüktür.
- Yama testleriyle en sık pozitiflik saptanan ilaçlar antibiyotikler (özellikle aminopenisilinler, sefalosporinler, trimetoprim-sülfametoksazol, klindamisin), karbamazepin ve diğer antiepileptikler, kortikosteroidler, heparin türevleri, diazepam, psödoefedrin ve kalsiyum kanal blokerleridir.
- Yama testinde en sık pozitiflik saptanan klinik tablolar MPE, kontakt dermatit, fotodermatoz, AGEP ve FİE'dir.<sup>[128,149,150]</sup>
- İDT'de geç okuma ise özellikle MPE, kontakt dermatit, gecikmiş ürtiker ve FİE'de yararlı olup en sık BL ve bazı BL dışı antibiyotikler, heparin derivelere, steroidler, RKM ile pozitiflik bildirilmiştir<sup>[73,134]</sup>.
- Heparinlere bağlı gecikmiş reaksiyonlarda en duyarlı test geç okumalı İDT'dir. Ancak heparine bağlı nekroz veya trombositopeni varsa deri testi kontrendikedir.<sup>[135]</sup>
- Değişik ilaçlarla reaksiyon öyküsü olan ancak testi öncesi tanı olasılığının belirsiz olduğu hastalarda pozitif yama testi sıklığı ortalama %10.8 bulunmuştur. Farklı ilaç grupları için bu değerler %0.4 ile %40 arasında değişmektedir.<sup>[144]</sup>
- Buna karşılık, olasılığın güçlü olduğu hasta grubunda yama/foto-yama testleri pozitifliği %43 ile 50 arasında bildirilmiştir.<sup>[134,149]</sup>
- DRESS'de yama test pozitifliği %10.8-43.6 arasında değişmektedir; antiepileptik grubunda bu oran %51.5 iken, allopürinol ve salazopirin için %0 bulunmuştur.<sup>[150]</sup>

- DRESS, AGEP veya SJS/TEN gelişen 134 olguyu içeren geniş birçok merkezli çalışmada yama testleri pozitifliği DRESS için %64, AGEP için %58 ve SJS/TEN için %24 oranında pozitif olup, en sık BL antibiyotikler, antiepileptikler, pristinamisin ve PPI ilaçlar için saptanmıştır.<sup>[122,151]</sup>
- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İDT geç okuma testinin duyarlılığı %2.6 ile %37.8 arasında değişmektedir. Uygun yöntemle yapıldığında bu testlerin geç tip BL allerjileri için özgüllüğünün %90'ın üzerinde olduğu saptanmıştır.<sup>[75,152,153]</sup>
- Geç tip RKM allerjisi için bu testlerin hastaların %47'sinde pozitif olduğu, duyarlılığının %97-100 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>[43]</sup>
- Genel olarak, geç tip reaksiyonların tanısında yama testi duyarlılığı geç okunan intradermal testlere göre daha düşüktür.<sup>[75,130,136,152]</sup>
- Geç tip reaksiyon öyküsü olan ve sorumlu ilaçlarla yama testi negatif bulunan hastaların %58'inde İDT pozitif bulunmuştur.<sup>[134]</sup> Başka bir çalışmada ise tüm hastaların %36'sında hem yama testi hem geç İDT pozitif, %8'inde ise yama testi negatif ancak geç İDT pozitif bulunmuştur.<sup>[152]</sup> Buna karşılık, seyrek de olsa, İDT negatif olmasına rağmen sadece yama testleri pozitif bulunabilmektedir.<sup>[154]</sup>
- Bu nedenle, geç tip reaksiyonların tanısında duyarlılığı artırmak için yama ve intradermal geç okuma testlerinin her ikisinin de yapılması önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[128,130,152]</sup>.

#### İlaç Allerjileri Tanısında Deri Testlerinin Uygulama Yöntemleri

##### Prik ve intradermal deri testleri

###### Genel yaklaşım ve önlemler:

İlaç antijenleriyle yapılan deri prik testi İDT, IgE aracılı reaksiyonların tanısında oldukça yararlı testlerdir. İntradermal testin 48-72. saatlerde geç okuması ise T hücre aracılı gecikmiş reaksiyonların tanısında kullanılır. Testlerin uygulanması konusunda farklı gruplar (ENDA ve ESCD) tarafından yayınlanan protokoller oldukça benzer olup ufak tefek değişiklikler söz konusudur.<sup>[130,134]</sup>

- Testlerin reaksiyondan sonra altı hafta ile altı ay arasında (ESCD) veya üç hafta ile üç ay arasında yapılması önerilir. Bu sürelerin dışında yapıldığında yalancı negatif sonuç alınabilir.

- Testler, elektif bir zamanda veya tedavi endikasyonu olduğunda tedavi öncesi yapılabilir. Elektif testin bir sakıncası resensitizasyon olasılığıdır (yaklaşık %2-10 olguda).
- Bazı ilaçlar test sonuçlarını etkileyebileceği için testler öncesi kesilmelidir (Tablo 11).
- Çok acil durumlar dışında, test sırasında ateş, infeksiyon, ciddi egzema, ürtiker/anjiyoödem bulgusu, aktif inflamasyon veya astım atağı vs. gibi bir klinik tablo olmamalıdır.
- Gebelik test için kontrendikasyon, beta-bloker kullanımı kısmi kontrendikasyon oluşturmaz.
- Sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden, anafilaksi, AGEP, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlarda İDT yapılması önerilmez.
- AGEP, SJS, TEN ve DRESS'de öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Eğer negatifse, AGEP'de yüksek sulandırıcıda İDT ile devam edilebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) ancak diğerlerinde İDT kontrendikedir.
- Dermografizm varlığı sonuçların değerlendirilmesini bozabilir.
- İşlem, hastane ortamında ve resüsitasyon için uygun şartlarda yapılmalıdır.
- Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Hasta işlem süresince ve sonrasında en az 1-2 saat yakın gözlemlenmelidir.
- Standardize olmayan antijenlerle yapılan testler için yeterli sayıda (en az 20) kontrol grubu kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Prik deri testinin yapılması ve erken reaksiyon değerlendirilmesi

- Deri prik testi cildin perkütan olarak bir damla allerjen solüsyonu içinden delinmesiyle yapılır.
- Test materyalleri önkol volar yüze uygulanır.
- Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/mL) ve negatif kontrol olarak sulandırıcı kullanılır.
- İşlemden 15-20 dakika sonra değerlendirme yapılır.
- Allerjen cevaplarından önce histamin cevabının yeterli olduğundan emin olunmalıdır; eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı olmalıdır.
- Negatif kontrolün ödem çapı ve ilaç allerjeni için hem eritem hem ödem çapı ölçülür.
- Allerjen uygulama yerinde ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm'nin üstündeyse ve eritem buna eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir.
- Ortalama çapın bulunması için en geniş çapla, buna ortasından dik olan çapın ortalaması alınır. Bütün olgularda prik test yapıldıktan 24 saat sonra bir ekstra okuma daha yapılması da önerilir.<sup>[73,128,130,134]</sup>

#### Intradermal deri testinin yapılması ve erken reaksiyonun değerlendirilmesi

Intradermal test, prik testten daha duyarlı bir testtir ancak yanlış pozitif/irritan reaksiyonlara ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Prensipte önce prik testler uygulanır, prik testler negatif ise intradermal testlere geçilir.

- İDT seri dilüsyonlar halinde mümkünse laminar akım altında steril ortamda hazırlanır ve iki saatten fazla bekletilmez.

**Tablo 11. Deri testlerinde reaktiviteyi azaltan ilaçlar ve önerilen kesilme süreleri<sup>[73,134]</sup>**

	Erken tip reaksiyon testleri (deri prik testi ve intradermal test)	Geç tip reaksiyon testleri (yama testi ve intradermal testte geç okuma)
H <sub>1</sub> antihistaminikler, imipramin, fenotiyazin	5 gün	Gerekmez
Beta-adrenerjik ilaçlar	5 gün	Gerekmez
Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavi (> 10 mg)	3 hafta	3 hafta
Kısa süreli yüksek doz (> 50 mg) sistemik steroid tedavi	1 hafta	1 hafta
Kısa süreli (< 50 mg) sistemik steroid tedavi	3 gün	3 gün
Test alanında topikal steroid tedavisi	7 gün	2 hafta

- Kullanılacak en yüksek konsantrasyon iritan olmayan maksimum konsantrasyon olmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Ek tablo 1a, 2a, 3a, 4a, 5, 6, 7a, 8, 9a).
- Önkol volar yüzü tercih edilir, ancak sırt veya üst kol bölgesine de yapılabilir.
- Önce negatif (ilacın çözücü solüsyonu, %0.9 SF) ve pozitif (histamin 1 mg/mL) kontroller konulur.
- Test edilecek en düşük dilüsyondan başlanarak ilaç allerjenleri uygulanmaya başlanır.
- Uygulama için 1 mL'lik tüberkülin enjektörü ve 0.5 mm x 16 mm'lik iğnesi kullanılır.
- Sadece uygulanacak miktarda allerjen solüsyonu enjektöre çekilir.
- İğne ucu yukarı bakar şekilde 0.02-0.05 mL steril allerjen solüsyonu 3 mm çapta bir baloncuk (bleb) oluşturacak şekilde intradermal olarak verilir.
- Enjeksiyonla oluşturulan bleb alanın sınırları çizilir ve çapı ölçülüp kaydedilir.
- Test alanı 20. dakikada değerlendirilir. Pozitif kontrolde reaksiyonun yeterli olduğundan emin olunmalıdır.
- Değerlendirme için ilaç allerjeni ile gelişen reaksiyonun ödem ve eritem sınırları çizilir (istenirse şeffaf banda geçirilir), çaplar ölçülür ve ortalama ödem çapı hesaplanır.
- ENDA grubu kriterlerine göre ortalama ödem çapı enjeksiyon alanının (bleb) ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir (negatif kontrol sonucu negatif olmalıdır).
- ESCD grubuna göre ise ortalama ödem çapı enjeksiyon alanının (bleb) ilk çapının en az iki katı artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir (negatif kontrol sonucu negatif olmalıdır).
- Reaksiyon negatifse bir üst İDT konsantrasyonuna geçilir<sup>[73,128,130,134]</sup>.

#### **Intradermal deri testinde geç reaksiyonun değerlendirilmesi**

- Yapılmış olan İDT(ler)'nin 24, 48, 72. saatlerde değerlendirilmesi yapılır. Yedinci günde bir değerlendirme daha yapılması önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- İlk 72 saatteki değerlendirmelerde negatif olup 6-7. günlerde deri testi pozitifliği gösteren olgular olabilmektedir<sup>[135,152]</sup>.

- Eritem ve papülyasyon/endürasyonun çapının değerlendirilmesinin yanı sıra morfolojik tanımlama da yapılmalıdır: Lezyon morfolojisi "sadece eritem", "eritematöz şişlik", "eritematöz endürasyon", "papül ve/veya vezikülasyonla birlikte egzema" şeklinde belirtilmelidir.

Intradermal test geç okumasında pozitiflik kriteri olarak iki farklı yaklaşım vardır:

- a. Palpabl endürasyonla birlikte eritem varlığı (ESCD) veya<sup>[135]</sup>
- b. Endüre eritem çapının 5 mm'den fazla olması (ENDA)<sup>[130]</sup>.

- Halen, pozitiflik tanımı için genel kabul gören bir standart yaklaşım yoktur, foto-dokümantasyonun da yapılması mutlaka önerilir<sup>[122,130,135]</sup>.

#### **Test allerjenleri ve konsantrasyonları**

- Pek çok ilaç preparatı sulandırılmadan intradermal uygulandığında hem hasta hem kontrollerde iritan yanıtı yol açabilir, bu durum prik testlerde daha nadirdir. Optimal test konsantrasyonu bir ilacın kontrol grubunda herhangi bir iritan reaksiyona yol açmadığı en yüksek konsantrasyondur.
- Beta-laktam antibiyotikler, beta-laktam dışı antibiyotikler, perioperatif ilaçlar, bazı NSAİİ'ler ve diğer bazı ilaçlar için intradermal testlerde iritasyon yapmayan maksimum konsantrasyonlar önerilmiştir (Ek Tablo 1b-4b, Tablo 9b) (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[127,130,132,141]</sup>.
- Bunlar dışında kalan bazı antibiyotikler için literatürde yayınlanmış iritan olmayan test konsantrasyonları mevcuttur ancak bunlar daha küçük olgu serilerine dayanmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[129,154,155]</sup>. Tablolarda yer alan bu konsantrasyonların kullanılması testin özgüllüğünü artırır, ancak duyarlılıkları değişkendir.
- Standardize olmayan deri testi allerjenleri kullanılacaksa, öncesinde yeterli sayıda kontrolde (kontrol grubu tanımı: İlacı daha önce kullanmış ve tolere eden en az 10 kişi ve hiç kullanmamış en az 10 kişi) giderek artan konsantrasyonlarda prik ve intradermal testler yapılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[73,134]</sup>. Bu şekilde iritan reaksiyona veya intrensek histamin deşarjına neden olmayan en yüksek optimal test konsantrasyonu belirlenmeli ve hastalarda kullanılacak en yüksek konsantrasyon bu olmalıdır. Hedeflenen özgüllük %95'in üzerinde olmalıdır<sup>[141]</sup>.



- Testlerin tanısal özgüllüğü açısından bu yaklaşım ideal olmakla birlikte etik nedenlerle kontrol grubu oluşturmak güç olup etik kurul onayı gereklidir. Ancak, daha önce allerji şüphesi nedeniyle test yapılan ve negatif bulunan kişiler kontrol olarak alınabilir<sup>[134]</sup>. Öte yandan, uygun teknik ve ilaç konsantrasyonu kullanıldığında pozitif deri testi tanı koydurur ve riskli olan provokasyon testi yapılmasına gerek kalmaz.
- Beta-laktam allerjisi şüphesi olan hastalarda optimal test duyarlılığı için prik ve intradermal testlerde majör antijenik determinant (Majör AD) olan BPO-PPL, minör antijenik determinant (Minör AD), benzil penisilin (BP), amoksisilin, ampisilin ve şüphe edilen diğer BL allerjisi birlikte kullanılmalıdır<sup>[127,131,141,146,156]</sup>. Ayrıca, şüphe edilen hastalarda klavulanik asit ile de test yapılmalıdır (Ek Tablo 1a ) **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**<sup>[157]</sup>.
- Spesifik standardize deri testi kiti sadece penisilinler için mevcuttur (DAP®, Diater Laboratories, İspanya)<sup>[158-160]</sup>. Penisilinler dışındaki ilaçlar için deri testlerinde piyasada bulunan ticari preparatlar kullanılmak zorundadır<sup>[161]</sup>. Deri prik testi her çeşit ilaç formu ile yapılabilirken İDT için söz konusu ilacın sadece steril parenteral, özellikle de intravenöz formu kullanılabilir. Intradermal test solüsyonları mümkün olduğu kadar steril koşullarda hazırlanmalı ve uygulanmalıdır.
- DPT ve İDT için kullanılacak allerjenler taze olarak testlerin yapılacağı gün hazırlanmalıdır.
- Parenteral (IV) ilaçlar %0.9 NaCl ile sulandırılır. Suda çözünür olmayan ilaçlar için dimetil-sülfoksit (DMSO) ile stok solüsyon hazırlanıp daha sonraki sulandırmalar %0.9 serum fizyolojik ile yapılabilir. Bu durumda negatif kontrol olarak aynı konsantrasyonda DMSO kullanılır<sup>[134]</sup>.
- İlaç tablet, kapsül veya topikal formda mevcutsa sadece DPT ve/veya yama testi yapılabilir. Bunların hazırlanması için standardize bir protokol olmamakla birlikte genel uygulamada prik test için tablet veya kapsül içeriği iyice ezilip toz haline getirildikten sonra %0.9 serum fizyolojik içinde çözündürülüp maksimum konsantrasyon elde edilmeye çalışılmalı ve yöntemin kaydı yapılmalıdır. Test konsantrasyonları mg ilaç/mL sulandırıcı şeklinde hesaplanmalıdır<sup>[130,134]</sup>. Çözücüler ve konsantrasyonlar için evrensel kabul gören bir yaklaşım henüz yoktur.

- Enjekte edilen formu olmayan ilaçlarla intradermal test yapılması mutlaka gerekiyorsa ilaç toz haline getirildikten sonra laminar flow altında solüsyon hazırlanıp tek kullanımlık araçlarla (Minisart®, Almanya) filtre edilerek sterilize edilebilir<sup>[45]</sup>. Ancak bazı araştırmacılar bu yöntemi önermemektedir<sup>[135]</sup>.
- Erken tip reaksiyonların tanısında önce prik testi, negatifse intradermal deri testi yapılır. Hastada giderek artan konsantrasyonlar kullanılarak pozitif reaksiyon saptanana kadar titrasyon yapılır.
- Deri prik testine o ilaç için iritan olmayan en yüksek konsantrasyonun 1/10-1/100'ü ile başlanır, negatifse konsantrasyonda 10 kat artırmalar yapılarak pozitif reaksiyon elde edilene veya maksimum konsantrasyona ulaşana kadar devam edilir. DPT ile herhangi bir reaksiyon saptanmadıysa intradermal testlere geçilir. Kullanılacak en yüksek konsantrasyonun 1/10.000-1/100'ü (veya DPT için kullanılan başlangıç konsantrasyonunun 1/100'ü) ile başlanır, negatifse 10 kat artan konsantrasyonlarla pozitif reaksiyon saptanana veya en yüksek nonirritan konsantrasyona ulaşana kadar artırılır **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**<sup>[73,74]</sup>. Geç reaksiyonlar için uygulanan intradermal testlerin 24, 48, 72 ve 96. saatlerde ve 7. günde geç okuması yapılır.

#### **Prik ve intradermal testlerde yanlış pozitiflik ve negatiflik nedenleri**

- Test sonuçları değerlendirilirken yanlış negatiflik ve pozitifliğe yol açabilecek nedenler de akılda tutulmalı ve hem uygulamada hem de sonuçların değerlendirilmesinde göz önünde tutulmalıdır<sup>[64,74,75,127,130,135]</sup>.

#### **Prik ve intradermal test için yanlış pozitiflik nedenleri**

1. Hasta duyarlanmıştır ve düşük afiniteye sahip IgE antikorlarına sahiptir ancak klinik olarak reaksiyon vermez.
2. İlaç spontan mast hücre degranülasyonuna neden oluyordur (örn. opiyatlar ve kinolonlar).
3. Test solüsyonu gereğinden fazla konsantredir ve mast hücrelerinin nonspesifik uyarımına neden olarak reaksiyon oluştuyordur.
4. Dermografizm veya kronik ürtikeri olan hastada cilt travmasına bağlı reaksiyon geliyordu.
5. Çözücü, prezervatif (fenol, gliserol, vs.) veya kontaminantlara karşı reaksiyon vardır.
6. Sonuçlar yanlış değerlendiriliyordu (örn; ödem yerine eritem).

7. Standardize olmayan antijen için kontrol grubu kullanılmamıştır.

#### **Prik ve intradermal test için yanlış negatiflik nedenleri**

- Antijen gereğinden az miktarda uygulanmıştır (fazla sulandırma, depolanma sırasında potens kaybı vs.).
- Test uygulama tekniği yanlıştır.
- Önerilen antijen serisinin tümü kullanılmamıştır (şüphelenilen ilaç dahil).
- Kullanılan ilaçlarla reaksiyon baskılanmıştır.
- Reaksiyon yanlış değerlendirilmiş veya yanlış skorlama sistemleri kullanılmıştır.
- İlaç reaksiyonu gelişirken var olan önemli kofaktörler (viral infeksiyonlar, ilaç-ilaç etkileşimleri vs.) deri testleri yapılırken ortadan kalkmıştır.
- Reaksiyonu oluşturan ana ilaç değil metabolitiye ve metabolizma karaciğerde gerçekleşiyorsa veya 20 dakikalık süre yetersizse test negatif bulunur.
- Söz konusu antijenin immün sisteme sunumu epikutanöz, oral veya parenteral uygulamalarda farklı şekillerde gerçekleşiyordu.
- Deri testi mast hücrelerinin degranüle olduğu ve henüz toparlanamadığı süreçte yapılmıştır.
- Gelişmiş olan ilaç reaksiyonuyla test arasındaki süre gereğinden uzundur (IgE aracılı reaksiyonlar için penisilin, amoksisilin ve sefalosporin deri testlerinin %50-100'ü negatifleşebilir).

#### **İlaçlar ile Yama (Patch) ve Foto Yama Testi**

##### **Yama testi için genel yaklaşım ve önlemler**

- Yama testleri geç tip T hücre aracılı ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Bkz. genel öneriler) (Ek tablo 1b, 2b, 3b, 9b)<sup>[130,135,149]</sup>.
- Yama testlerinin gelişen ilaç reaksiyonu düzeldikten en az bir ay sonra yapılması, tercihan altı ayı aşmaması önerilmektedir.
- DRESS tanılı olgularda her inflamatuvar stimulus virüs reaktivasyonuna yol açabileceğinden DRESS tablosu düzeldikten en az altı ay sonra yama testi yapılması önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Ağır reaksiyonlarda uzun süreli sistemik steroid kullanımı söz konusu olduğundan reaksiyondan sonraki 12 ay içinde test yapılabilir<sup>[135]</sup>.
- Testler öncesi belli ilaçlar, özellikle kortikosteroidler kesilmelidir (Tablo 11).

- Çok acil durumlar dışında hastada o esnada ateş, infeksiyon, ciddi egzema veya aktif inflamasyon olmamalıdır.
- Hasta en az son dört haftadır güçlü UV ışını almamış (örn. deniz kenarında tatil) olmalıdır.
- Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Özellikle BL antibiyotikler ve NSAİİ ile gelişen ve mekanizması net olmayan reaksiyonlarda yapılan yama testi sonrası ilk bir saat içinde ani reaksiyonlar ve anafilaksi gelişebileceğinden hasta test sonrası en az bir saat gözlemlenmelidir<sup>[162]</sup>.
- Standardize olmayan antijenlerle yapılan testlerde nonspesifik, iritan reaksiyonların gerçek pozitiflikten ayırt edilebilmesi için yeterli sayıda (en az 20) kontrol grubu kullanılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

##### **Yama testinin uygulanması ve değerlendirmesi [73,130,134,135,149]**

- Yama testlerinde potansiyel ilaç allerjenleri ve kontrol materyali alüminyum (Finn chamber, Epitest, Tuusula, Finlandiya) veya inert polietilen plastik (IQ Chamber, Chemotechnique, İsveç) odacıklar içinde ve iritan olmayan konsantrasyonlarda hastanın cildine hipoallerjenik bir bantla yapıştırılır.
- Bazı hastalarda alüminyum metale karşı reaksiyon gelişebileceğinden inert polietilen plastik daha avantajlı olabilir.
- İlaç allerjenlerine ek olarak ilacın karıştırıldığı taşıyıcı (vehicle) materyal (örn. vazelin, alkol, su) negatif kontrol olarak konulmalıdır<sup>[163]</sup>. Pozitif kontrol kullanılmaz.
- İşlem yeri üst sırt bölgesi olup temiz, lezyonsuz ve tedavi uygulanmamış olmalı ve alkolle temizlik yapılmamalıdır.
- Yamaların sırt orta hattına veya skapulalar üzerine uygulanmasından kaçınılmalıdır. Üst sırt bölgesi kullanılmıyorsa üst kola da uygulanabilir.
- Fiks ilaç erüpsiyonunda test uygulaması lezyonlu alana da yapılır.
- Diğer cilt tutulumlarında da (örn. TEN, SJS, MPE) önceden etkilenmiş alana uygulama daha iyi sonuç verebilir<sup>[149]</sup>.

İşlem sırasıyla şu şekilde uygulanır:

- Yama testi ünitesi (odacıklar içeren yapışkan bant ("Finn chamber", "IQ chamber" vb.) masa üzerine konulup koruyucu sağ veya sol köşesinden kaldırılır.



- Koruyucu aşağıya doğru kıvrılarak ve bant geriye doğru çekilerek bütün odacıkların uygun konuma gelmesi sağlanır.
- Test materyalleri (uygun taşıyıcı içindeki allerjenler ve negatif kontrol), sağ üst köşeden başlanarak, test ünitesindeki siğ odacıkların içlerine dikkatli bir şekilde konulur.
- Test ünitesi hastanın sırtına uygulandığı zaman sağ üst köşenin sol üst köşe olacağı unutulmamalıdır.
- Herhangi bir karışıklığı tümüyle ortadan kaldırmak için, yama testi ünitesinin sol üst köşesi, henüz koruyucu tabakasından ayrılmadan işaretlenebilir.
- Sıvı formdaki allerjenler uygulanırken, odacık içine (odacığın biçimine göre yuvarlak ya da kare biçiminde olan ve test materyalleri içinde bulunan) filtre kağıdı yerleştirilir ve üzerine bir damla allerjen (yaklaşık 20-25 µL) damlatılır<sup>[164]</sup>. Filtre kağıdı önce allerjenle ıslatılıp, daha sonra zımba ucuyla odacık içine de konulabilir. Kağıdın aşırı ıslanmamasına dikkat edilmelidir.
- Vazelin içinde hazırlanmış allerjenler uygulanırken odacık içine, orta kısma, etraftan taşmayacak şekilde 20 mg (veya 40 µL) materyal konulur<sup>[164]</sup>.
- Test materyali sırt bölgesine yapıştırılır.
- Hastanın derisi (çok) yağlı ise test uygulanacak bölge, işlem öncesinde etanolle hafifçe temizlenir.
- Kullanıma hazır ilaç allerjen testi ("AllergEAZE, Chemotechnique Diagnostics") uygulanacaksa, standart zarf açılarak içindeki hazır test materyali doğrudan deriye yapıştırılır.
- Odacıklar sırt yapıştırıldıktan sonra avuç içleriyle beş saniye kadar üzerine bastırılır, uygulanan basınç ve ısı yapışmayı artıracaktır.
- Uygulama sonrası test materyalinin çevresi işaretlenip odacıklar numaralandırılır. Ayrıca, kayıt formuna da allerjen numaraları ve isimleri sırasıyla kaydedilir.
- Test uygulandıktan sonra erken reaksiyonlar açısından hasta en az bir saat gözlenir.
- Test bölgesinin ıslanmaması (banyo, terleme, aşırı fiziksel aktivite vb.) ve bantların yerlerinden ayrılmasına neden olabilecek etkinliklerde bulunulmaması gerektiği konusunda hasta uyarılır.
- Çok sıcak, tropikal bölgelerde bantların ayrılma olasılığı yüksektir. Gerekirse hipoallerjenik bantlarla materyaller iyice sabitlenebilir. Bu tip hastalarda daha iyi yapışan özel "IQ Ultra, Chemotechnique Diagnostics" odacıkları da tercih edilebilir.
- Test uygulandıktan 48 saat sonra test materyali çıkarılarak test alanı kalemle işaretlenir ve 15-20 dakika sonra değerlendirilir (48. saat değerlendirmesi).
- Test bölgesi allerjen uygulamasından sonraki 72. ve 96. saatlerde ve 7. günde yeniden değerlendirilir<sup>[135,151]</sup>.
- Test değerlendirme işlemleri bitene kadar hasta yıkanmamalı ve sırt bölgesi travmatize edilmemelidir.
- Sonuçların değerlendirmesinde uluslararası ve Avrupa kontakt dermatit araştırma gruplarının (ICDRG ve EECDRG) standart skorlama sistemi kullanılır (Tablo 12)<sup>[73,134]</sup>.

#### Foto yama testi için genel yaklaşım ve önlemler

- Fotoallerjik reaksiyonlara neden olabilecek şüpheli ilaç allerjenlerinin belirlenmesinde kullanılan modifiye bir yama testidir. Yama testi uygulamasında sözü edilen tüm önlemler bu test için de geçerlidir.
- Test önceki kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri yama testine göre biraz farklılık göstermektedir (Tablo 13)<sup>[165]</sup>.

#### Foto yama testinin uygulanması ve değerlendirme:

- İlaç allerjenleri, konsantrasyonları ve taşıyıcı seçimi için yama testinde anlatılan prensipler uygulanır<sup>[134]</sup>.

**Tablo 12. Geç tip ilaç allerjilerinin tanısında yama testi sonucunun değerlendirilmesi (ICDRG/EECDRG)<sup>[73,134]</sup>**

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

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

**Tablo 13. Foto yama testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri**<sup>[73,134]</sup>

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

- Yama testinden farklı olarak, aynı test seti iki ayrı grup olarak sırtın farklı bölgelerine yerleştirilir. Yirmi dört (veya 48) saat sonra her iki test seti çıkarılır. Bir test bölgesine geniş spektrumlu bir UVA kaynağı yardımıyla, tercihan PUVA (psoralen plus UVA) floresan lambalarıyla, 5 J/cm<sup>2</sup> UVA verilir. Diğer test setine ışık verilmez ve UVA geçirmeyen bir materyalle kaplanır. Işık uygulamasından önce, hemen sonra, 24 saat, 48 saat, 72 saat ve 96 saat sonra cilt reaksiyonları değerlendirilir<sup>[130,149,165]</sup>.
- Sonuçların değerlendirmesinde yama testinde kullanılan ICDRG standart skorlama sistemi kullanılır (Tablo 14). Işınlanmış ve ışınlanmamış alanlardaki reaksiyon durumları karşılaştırılarak hastanın duyarlılığına karar verilir<sup>[165]</sup>.

#### Yama ve foto yama testi için test allerjenleri, konsantrasyonları, taşıyıcılar ve hazırlanması

- İlaçlarla yama testi için standardize ilaç allerjenleri genellikle mevcut değildir; ancak bir firmanın bazı

**Tablo 14. Foto yama testinde test sonucunun yorumlanması**<sup>[73,134]</sup>

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

ilaçların saf formuyla standardize yama testi preparatları mevcuttur (CAD-1000<sup>®</sup>, Chemotechnique Diagnostics, İsveç). Bu test serisinde nonirritan optimal konsantrasyonda antibiyotikler, analjezikler, antiepileptikler ve başka pek çok ilaç yer almaktadır.

- Hazır kit dışında pek çok ilacın değişik formlarıyla (oral, parenteral, topikal) yama testi yapılabilir<sup>[73,134]</sup>.
- İlaç doğal formunda veya bazı taşıyıcı maddelerle [vazelin = petrolatum (pet), su, alkol, DMSO] seyreltilerek uygulanır. Test konsantrasyonları sıvı seyreltiler için "mg ilaç/mL taşıyıcı", vazelin için "gr ilaç/gr vazelin" şeklinde hesaplanmalıdır. En çok kullanılan beyaz vazelin (petrolatum = pet) ve su (water = w) ile seyreltmedir<sup>[73,149]</sup>.
- İlaç allerjisi tanısında farklı taşıyıcıların tanınal öngörü değerini karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Yeterli deneyim olmayan ilaçlarda düşük penetrasyona bağlı yanlış negatif sonuçları engellemek için farklı taşıyıcılarla test yapılması önerilmektedir<sup>[149]</sup>.
- Geç tip BL allerjilerinde benzil penisilin, ampisilin, amoksisilin ve şüphe edilen beta-laktamla yama testi yapılır. Majör AD ve minör AD ile yama testi yoktur<sup>[127,152,153]</sup>.
- Yama testleri için henüz yeterince deneyim ve standardizasyon olmadığı için şüpheli ilaçların tümüyle aşağıdaki genel prensipler çerçevesinde ve kontrol grubu kullanılarak yama testlerinin yapılması en doğru yaklaşımdır.
- Optimal taşıyıcı madde ve konsantrasyonlar pek çok ilaç için henüz belirsiz olmakla birlikte bazı ilaçlar için önerilen maksimum nonirritan yama testi konsantrasyonları mevcuttur (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Ek Tablo 1b-4b, Tablo 9b)<sup>[128,135,141]</sup>.
- Araştırma amaçlı olarak seri dilüsyonlar kullanılabilirceği gibi, pratik uygulamada sadece ilacın maksimum nonirritan konsantrasyonuyla yama testi yapılması uygundur.

İlaç yama testinde kullanılacak konsantrasyonlar ve taşıyıcılar için önerilen genel prensipler şunlardır<sup>[73,122,128,130,134]</sup>:

- Saf halde temin edilebilen ilaçlar için hem vazelin hem su ile seyreltmede maksimum %10'luk derişim kullanılır.
- Piyasada satılan ilaçlar için vazelin, su veya alkol ile seyreltmede bazı istisnalar hariç (bk. c şıkkı) maks-

- mum %30'luk derişim kullanılır. Diğer bir yöntemde ise; ticari formun içindeki aktif ilaç ve yardımcı maddelerin ağırlığı biliniyorsa, aktif ilacın son konsantrasyonu %10 olacak şekilde seyreltme yapılmasıdır.
- c. İstenmeyen etki riskinin yüksek olması ve alevlenmeye neden olmaları veya iritan etkilerinden dolayı bazı ilaçların gerek saf formları gerek ticari formları için şu yama testi konsantrasyonları aşılmamalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[135]</sup>:
- Asiklovir, karbamazepin, selekoksib, hidrokizin ve psödoefedrin için önce %1, en fazla %10 pet
  - Desloratadin %1 pet
  - Kolsişin %10 pet de yanlış pozitiflik, nonirritan konsantrasyon bilinmiyor
  - Misoprostol %1 pet
  - Kaptopril %1 ve %5 pet
- d. SJS ve TEN öyküsü olan hastalarda yama testine hem vazelin hem su ile seyreltmede ticari formun %0.1'lik konsantrasyonla başlanır ve negatifse %1 ve maksimum %10 konsantrasyona çıkılır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). DRESS ve AGEp'te ticari formun %1 konsantrasyonu ile başlanıp artırarak %30 konsantrasyona kadar güvenle yükseltilebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[151]</sup>.
- e. En çok kullanılan beyaz vazelin (petrolatum = pet) ve su (water = w) ile seyreltmedir. Beta-laktam antibiyotikler için vazelinle seyreltme, suyla seyreltmeye göre daha duyarlıyken, steroid hormonlar için alkol ile seyreltme diğerlerinden daha duyarlı bir yöntemdir. Trimetoprim-sülfametoksazol içinse DMSO ile seyreltme önerilmektedir<sup>[73,134,166]</sup>.
- f. Tablet şeklindeki ilaç ile test yapılacaksa dışındaki kaplama çıkartıldıktan sonra dövülerek çok ince toz haline getirilir. Daha sonra istenen taşıyıcıyla ve konsantrasyonlarda test materyali hazırlanır (Ek Tablo 1b-4b, 9b).
- g. Kapsül şeklindeki ilaçlar için kapsül içindeki toz vaze- lin veya su ile seyreltilir. Kapsülün jel kısmı da ıslatılıp olduğu gibi teste konulur.
- h. Sıvı şeklindeki ilaçlar için seyreltme yapılmadan veya maksimum %30'luk derişimde su ile seyrelterek uygulama yapılır.
- i. Allerjen ve taşıyıcı çok iyi karıştırılarak homojen bir karışım elde edilmelidir.

- j. Uygun durumlarda ilacın içindeki koruyucu, renklen- dirici ve diğer katkı maddeleriyle de seyreltmeden veya %10 vazelinle seyreltilmiş olarak test yapılması önerilir.
- k. Ticari formdaki ilaçla test materyali hazırlanmışsa tek bir hasta için hazırlanır ve en geç 24 saat içinde kulla- nılmalıdır.
- l. Hazır halde satılanlar hariç yama testleri için en az 10 (ideal olarak  $\geq 20$ ) kişilik kontrol grubu kullanılmalı ve maksimum nonirritan konsantrasyon belirlenmelidir.

#### Yama ve foto-yama testleri için yanlış pozitiflik ve negatiflik nedenleri

- DPT ve İDT'de olduğu gibi yama ve foto-yama testleri için sonuçlar değerlendirilirken yanlış pozitiflik ve ne- gatiflik nedenleri göz önünde tutulmalıdır<sup>[135]</sup>.

#### Yanlış pozitiflik nedenleri:

- Negatif kontrol olarak taşıyıcı maddenin test edilme- mesi ve taşıyıcı maddeye duyarlılık,
- Saf ilaca değil ilacın içerdiği yardımcı diğer maddelere duyarlılık olması (iyodin, sodyum sülfat, benzil alkol vs.),
- İlaca veya yardımcı maddelere karşı kontakt allerji varlığı,
- İçerikte sodyum lauril sülfat varlığı,
- İrritan potansiyeli yüksek ilaçlarla test yapılması ve önerilen konsantrasyonların üzerine çıkılmaması (Ek Tablo 1b-4b, 9b),
- Diğer ilaçlar için önerilen standart konsantrasyonların üzerinde ilaç kullanımı,
- Kontrol grubu kullanılmaması.

#### Yanlış negatiflik nedenleri:

- İlacın epidermise yetersiz penetrasyonu (taşıyıcı bu nedenle önemlidir),
- Gereğinden düşük konsantrasyonda ilaç uygulama,
- İlacın kendisi değil metabolitinin reaksiyondan so- rumlu olması,
- Eşlik eden diğer faktörlerin ortadan kalkmış olması (örn. viral infeksiyon).

#### Testlerin tekrarı gerekir mi?

- IgE aracılı reaksiyonlarda bazı ilaçlara, özellikle de be- ta-laktamlara karşı IgE antikor düzeyleri ve deri testi duyarlılığı zaman geçtikçe azalabilmekte (yaklaşık %10 yıl), 10 yıl içinde negatifleşme oranı %80'i bula- bilmektedir<sup>[167-169]</sup>.

- Bu immün zayıflama esnasında yapılan test ve/veya ilaçla karşılaşma "booster" etkisi oluşturup duyarlılık artışına ve testlerin tekrar pozitifleşmesine neden olabilir (resensitizasyon)<sup>[127,170-172]</sup>.
- Beta-laktamlara karşı erken tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda; özellikle öykü ve test arasındaki süre uzunsa (> 1 yıl), hasta erişkinse, indeks reaksiyon şiddetliyse ve/veya testi negatif bulunan hastaya sonrasında yüksek doz parenteral penisilin verilmişse, deri testleri ve provokasyon negatif bulunsunsa bile bir kür tedavi verilip 4-6 hafta sonra deri testlerinin tekrarı (retest) önerilmektedir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[127,129,130]</sup>.
- Yama testi reaktivitesi zaman içinde değişkenlik gösterebilir<sup>[173]</sup>. İlaç yama testlerinde saptanan pozitif reaksiyon sıklığı veya şiddetinin aylar veya yıllar içinde artıp azalabileceği, nadiren de kaybolabileceği gösterilmiştir ancak yama testinde saptanan ilaç duyarlılığının prognozu net değildir<sup>[174,175]</sup>.

#### **İlaç Deri Testlerinde Güvenlik ve Yüksek Riskli Hastada İlaç Deri Testleri Uygulaması**

- Hem erken tip hem de erken olmayan ve geç tip reaksiyonu olan bazı hastalarda DPT ve İDT sonrası sistemik reaksiyonlar olabilmektedir.
- Beta-laktam antijenleriyle prik ve intradermal deri testleri sonrası sistemik reaksiyon sıklığı tüm işlemler için %1.3, test öncesi tanı olasılığı güçlü olan kişilerde %10, testi pozitif bulunan ve öncesinde anafilaksi öyküsü olanlar için %8.8 ile %20 arasında bulunmuştur<sup>[176,177]</sup>.
- İntradermal testlerle reaksiyon alevlenmesi prik testlere göre çok daha siktir<sup>[178]</sup>. İlaç yama testleriyle de test sonucu negatif bile olsa reaksiyonda alevlenme gelişen olgular bildirilmiştir<sup>[179]</sup>. Hatta bu reaksiyonlar anafilaksi şeklinde hızlı reaksiyon bile olabilir<sup>[162]</sup>.
- Bütün testler öncesinde bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.
- Acil tedavi olanakları kontrol edilmeli ve öncesinde şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda damar yolu açılmalıdır.
- Hasta yama testi dahil tüm testler süresince ve sonrasında en az bir saat yakın gözlemlenmelidir<sup>[73,134]</sup>.
- Aşağıdaki gruplar ilaç deri testleri için yüksek riskli hastalar olup deri testlerinin yapılması tehlikelidir ve özel bir yaklaşım gerektirir.
  - Hayati tehdit edici ilaç reaksiyonu olanlar;

- Anafilaksi,
- Ağır cilt reaksiyonları (SJS,TEN, vaskülit),
- Sistemik reaksiyonlar (DRESS).

- Gebelik (test ertelenir),
- Beta-bloker tedavi alan hastalar (anafilaksi tedavisine direnç olur),
- Testler bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır<sup>[64,73,129]</sup>.

- Yüksek riskli hastalarda test kararı için risk/yarar analizi yapılmalıdır.
- Gerekli tüm acil önlemler alınmalıdır, damar yolu mutlaka açık olmalıdır.

- Anafilaksi öyküsü olan hastada;

- Bu hastalarda deri testinden önce ilaç slgE çalışması yapılması önerilir, pozitifse deri testleri yapılmaz (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

- Prik teste yüksek sulandırma (en az 1/1000 dilüsyon) ile başlanıp negatifse bir sonraki basamağa geçilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

- İDT daha risklidir, yapılmayabilir veya çok kontrollü ortamda yapılmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

- Geç tip ilaç reaksiyonu SJS, TEN, DRESS, AGEP gibi ağır bir tabloya;

- Ağır reaksiyon öyküsü olan (DRESS, SJS/TEN vs.) veya riskli hastalarda öncelikle yama testleri konulmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

- Yama testlerine rutinde kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda başlanır ve negatifse artırılır. SJS/TEN'de %10 konsantrasyon aşılmaz. DRESS ve AGEP'te %30 konsantrasyona kadar çıkılabileceği bildirilmiştir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[151]</sup>.

- Yama testi basamakları arasındaki süre uzatılır.

- Bu hastalarda genellikle İDT yapılması önerilmez ancak AGEP'te yama testi 48-72 saatte negatifse, yüksek sulandırmada İDT denenebilir<sup>[134,135]</sup>.

#### **İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ**

##### **Tanım**

- İlaç provokasyon testi (İPT), test edilecek ilacın tek seferde tam doz olarak değil kontrollü bir şekilde bölünmüş olarak verilmesi işlemidir<sup>[77,78,180]</sup>. İşleme hedef dozun belirli bir oranında başlanır ve reaksiyon

gözlenmedikçe doz artışı yapılarak hedef doza ulaşıncaya kadar devam edilir.

- İPT, günümüzde ilaç allerjilerinin tanısı için "altın standart" olarak kabul edilir ancak testler sırasında ciddi reaksiyonlar gelişebileceği ve gelişen reaksiyonların kontrolü güç olabileceği için kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle testler deneyimli allerji/klinik immünoloji merkezlerinde yapılmalıdır<sup>[78,180]</sup>.

### Genel Prensipler

- İlaç allerjisi şüphesinin doğrulanması için uygun test yöntemi, hastadan alınacak detaylı bir öykü ve klinik bulgular ışığında, altta yatan patogenetik mekanizma göz önüne alınarak belirlenmelidir<sup>[126]</sup>.
- Tanısal amaçlı yaklaşımlarda öncelikle in vitro ve geçerli deri testi varsa deri testlerinin yapılması gerekir. Sorumlu ilaç ile altta yatan patogenetik mekanizmaya göre yapılan deri testi ya da in vitro test pozitif bulunduğu bu sonuç aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir. Saptanan pozitiflik hastanın öyküsüyle uyumlu olmalıdır. Ancak bu testlerin duyarlılığı düşüktür ve negatif deri testi ya da in vitro test ilaç allerjisi tanısını dışlayamaz. Bu nedenle klinik şüphe olduğunda tanı da son basamak olarak İPT yapılmalıdır.
- İPT, ilaç allerjisi öyküsü olan, deri ve in vitro testleri negatif bulunan hastaların %80'inden fazlasında tanıyı dışlayabilir<sup>[23,69]</sup>.
- Patogenezi tam anlaşılammış ilaç reaksiyonlarında ya da deri testi için optimal ilaç konsantrasyonlarının belirli olmadığı durumlarda in vitro test ya da deri testi yapılmaksızın ilaç provokasyon testi ilk basamak olarak yapılır.
- Eğer daha az tehlikeli ya da daha az emek isteyen test yöntemleri kesin sonuç vermekte yetersiz kalıyorsa reaksiyona yol açan ilaç alternatiflerden daha etkiliyse ya da yerine başka ilaç bulunamıyorsa ilacın kendisiyle İPT yapılmalıdır. Daha az tehlikeli testler yapılamıyorsa, diğer testler bir ilaca ADR'yi dışlamakta yetersiz kalıyorsa ve ilaçla yapılacak test kesin tanıyı koyduracaksa İPT yapılmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[181]</sup>.
- İPT her hasta için risk/yarar oranı belirlendikten sonra uygulanmalıdır<sup>[78]</sup>.

### Endikasyonlar (Öneri düzeyi B)<sup>[1]</sup>

- Test sonucu negatif bulunan ya da kesin tanı koyduramayan veya testi yapılamayan bir ilaçla aşırı duyarlılığı düşündüren öyküsü olan hastada, tanıyı doğrulamak/dışlamak için.

- Öyküsü ilaç allerjisini düşündürmeyen veya non-spesifik belirtileri olan hastalarda (örnek lokal anesteziye bağlı vagal semptomlar gibi) aşırı duyarlılığı dışlamak için<sup>[182,183]</sup>.
- Farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkisiz ilaçların aşırı duyarlılık açısından güvenli olduğunu göstermek için (örn. BL allerjisi olan hastalarda). Bu endikasyon, allerjisi olmadığı kanıtlanmadan ilaç almayı kabul etmeyen endişeli hastalara yardımcı olabilir.
- Kanıtlanmış aşırı duyarlılığı olan hastada ilişkili ilaçla çapraz reaksiyonları dışlamak için; örneğin penisiline allerjik hastada sefalosporin ya da ASA'ya duyarlı astımlı hastada alternatif NSAİİ ile test yapılması gibi.

Özet olarak İPT sıklıkla;

- Deri ve in vitro testler yeterli olmadığında (NSAİİ allerjisi gibi),
- İn vitro testler yapılmadığında ya da deri testleri lokal irritasyondan dolayı yapılmadığında (kinolonlar gibi),
- Testlerin duyarlılık oranı düşük olduğunda (heparinler ve glukokortikoidler gibi),
- NPD'si yüksek olan diğer allerji testleriyle negatif test sonucu olan BL ilaçlarla erken ya da geç aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde yapılabilir<sup>[181]</sup>.

### Kontrendikasyonlar (Tablo 15)<sup>[184]</sup>

- Hamile kadınlar: Bu hastalarda şüpheli ilacın kullanılması zorunluysa veya geçerli bir deri testi yoksa İPT yapılabilir (Örn. nörosifiliz ve penisilin tedavisi). Lokal anesteziklerle şüpheli aşırı duyarlılık öyküsü olan ve epidural anestezi ya da doğum süresince analjezi planlanan hastada doğum odasında yapılan intradermal deri testi negatif olduğunda lokal anesteziyle İPT yapılabilir. Lokal anesteziyle İPT epidural kateter takılmadan önce yapılmalıdır<sup>[77,183]</sup>.
- Akut infeksiyonlarda, kontrol altında olmayan astımın varlığında, kardiyak, hepatik, renal ya da diğer hastalıklar gibi riski artıran komorbid durumların varlığında, İPT ile ortaya çıkacak olası reaksiyonun kontrol altındaki hastalığın alevlenmesine yol açabileceği durumlarda İPT yapmak kontrendikedir.
- Daha önce ciddi reaksiyon geçiren hastalarda İPT yapılmamalıdır (Tablo 15).
- Bazı deri reaksiyonlarında İPT yapılmasıyla ilgili literatür verileri tartışmalıdır. Fiks ilaç erüpsiyonlarında eğer hastada bir veya birden fazla lezyon varsa İPT çocuklarda bile güvenilir olarak kabul edilmekte-

**Tablo 15. İlaç provokasyon testi için kontrendikasyon oluşturan durumlar<sup>[77-79]</sup>**

Gebelik
Otoimmün hastalıklar
Büllöz pemfigoid
Pemfigus vulgaris
Sistemik lupus eritematozus
Ciddi eksfoliyatif deri reaksiyonları
AGEP
DRESS/"Drug-induced hypersensitivity syndrome"
Eksfoliyatif dermatitis
SJS
TEN
Ciddi vaskülitik sendromu
Spesifik organ tutulumları
Sitopeniler
Hepatit
Nefrit
Pnömonitis

dir<sup>[185]</sup>. Anafilaksi gibi tedavi edilebilen reaksiyonlar oluşmuşsa seçilmiş olgularda İPT yapılabilir<sup>[77]</sup>.

### Özel Risk Gruplarında İPT

- HIV enfeksiyonu olan kişilerde fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi gerekmektedir. İlaç yan etkileri morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu ilaç yan etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamadığından özellikle yanlış negatif test olasılığı yüksek olduğu için İPT yerine desensitizasyon protokolü uygulanabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[186]</sup>.
- Sıklıkla uzun süreli antibiyotik kullanımı gereken kistik fibrozis ya da tüberküloz hastalarında kullanılması gereken ilaç, alternatif ilaçtan daha etkili olduğundan detaylı allerji testlerinden çok desensitizasyon başlangıçta uygulanmalıdır. "Test dozu" uygulaması ikisi arasında yer alan bir yöntem olarak seçilebilir<sup>[187]</sup>.
- Kanserli hastalarda taksanlar gibi antineoplastik ilaçlarla direkt olarak erken reaksiyon geliştiğinde hızlı desensitizasyon yöntemi tercih edilebilir. Çünkü bu hastalar sıklıkla allerji testlerine yanıt vermezler<sup>[188]</sup>.
- Eğer orijinal reaksiyon geç reaksiyonsa ya da tehlikeli değilse İPT poliklinikte yapılabilir ancak ciddi reaksiyon öyküsü olan hastalarda İPT hastaneye yatırılarak yapılmalıdır<sup>[189]</sup>.

### İPT ile Desensitizasyon ve "Test Dozu" Arasındaki Farklar (Tablo 16)

- Tanı amaçlı yapılan İPT ile tedavi amaçlı yapılan desensitizasyon ya da "test dozu" yöntemlerini birbiriyile karıştırmamak gerekir.

- İPT; hasta sağlıklıyken, aktif hastalığı yokken gelecekte hastanın yarar göreceği ilacın güvenilir olup olmadığını bulmak için yapılan tanısal amaçlı bir testtir. "Test dozu" ve desensitizasyon ise, hastanın o ilaçla hemen tedavi edilmesi gereken durumlarda uygulanır<sup>[77,181]</sup>.
- Desensitizasyon, hasta duyarlı olduğu ilacı almak zorunda olduğunda ve alternatifi bulunmadığında yapılan bir işlemdir. Bu yöntem ilaç alındığı sürece hastanın ilacı tolere edebilir bir duruma gelmesini sağlar fakat ilaç kesildikten birkaç gün sonra duyarlılık geriye döner<sup>[190]</sup>.
- "Test dozu" "Graded challenge" olarak tanımlanan işlemdir. İlaça karşı gerçekten allerjik olma olasılığı bulunmayan/beklenmeyen hastaya, ilacın uygulanması demektir. Desensitizasyonun aksine kişinin allerjik olduğu ilacı vücudun kabul etmesi için immün sistemi değiştirmez<sup>[191]</sup>. "Test dozu", sıklıkla kullanılan tanı testleri allerjiyi dışlamada yetersiz kaldığında ve klinisyen hastanın allerjik olduğunu düşünmediğinde kullanılır. Genellikle tam dozun 1/100 ya da 1/10'uyla başlanır, her 30-60 dakikada bir terapötik doza ulaşmaya kadar 10 kat artan dozlarla uygulanır.
- Desensitizasyon sırasında orta şiddette reaksiyon geliştiğinde bile devam edilmelidir ancak İPT ve "Test dozu" yöntemleri sırasında objektif olarak saptanan istenmeyen reaksiyonlar geliştiğinde işlem sonlandırılmalıdır<sup>[181]</sup>.

### İPT Öncesinde Yapılması Gerekenler

**1. Adım: detaylı öykü:** Reaksiyonun tam olarak tanımlanması, ilaç alımı ve reaksiyon arasındaki sürenin belirlenmesi ve diğer risk faktörlerinin tespit edilmesi gerekir. Erken ve geç reaksiyon ayırımı yapılmalıdır<sup>[192]</sup>.

**2. Adım: in vivo deri testi veya in vitro allerji testleri:** Tip 1 reaksiyonların tanısında geçerli bir in vitro test varsa önce o test yapılır bu negatif ise prik ve intradermal testin erken okunması gerçekleştirilir. Geç tip reaksiyonların tanısında, intradermal deri testinin geç okunması ve yama testleri kullanılmaktadır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[73,134,193]</sup>. Bu testler negatif ise kontrendikasyon da yoksa İPT'leri planlanır (Tablo 15).

### 3. Adım: ilaç provokasyon test

- Onam formu: Hasta İPT'nin riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmalıdır<sup>[77,78]</sup>.



**Tablo 16. Test dozu, desensitizasyon ve ilaç provokasyon testi arasındaki farklılıklar<sup>[77-79]</sup>**

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

- Güvenlik tedbirleri: İPT uzman ekip tarafından yapılmalıdır. Ciddi durumlar için resüsitasyon malzemeleri hazır olmalıdır. Oluşacak erken belirtileri tespit etmek için monitörizasyon yapılmalıdır. Önceki reaksiyon ciddiye provokasyondan önce hastanın damar yolu açılmalıdır<sup>[77]</sup>. İlaç provokasyon testi tıbbi gözlem altında yapılmalıdır<sup>[77]</sup>.
- İPT öncesi kesilmesi gereken ilaçlar (Tablo 17): Hastanın kullandığı bazı ilaçlar İPT sırasında ortaya çıkabilecek allerjik reaksiyonların şiddetini artırıp tedavisini güçleştireceğinden işlem öncesinde kesilmeli ya da uygun alternatifle değiştirilmelidir. Beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) bu grup ilaçlardandır<sup>[194,195]</sup>. İlacın tam olarak elimi-

**Tablo 17. İlaç provokasyon testi öncesi kesilmesi gereken ilaçlar<sup>[77-79]</sup>**

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

\* Uzun süreli (> 5 gün) kullanımı yama testi yanıtını baskılayabilir.

\*\* ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.



ne edildiğinden emin olmak için ilaç eliminasyon yarılanma süresinin en az beş katı süre geçmelidir. Kontakt allerji tedavisinde kullanılan topikal steroidler için bu süre dört haftayı aşabilir<sup>[134]</sup>. İPT öncesi kesilmesi gereken ilaçlar Tablo 17’de gösterilmiştir.

- Reaksiyon ile İPT arasında geçmesi gereken süre: İPT yapmadan önce, allerjik reaksiyonun tamamen düzelmiş olması gerekir. Genel kural olarak reaksiyonun üzerinden en az dört hafta geçtikten sonra İPT yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[77,78,172,196]</sup>.
- Kayıt tutma: İPT ciddi reaksiyon gelişme riski olan bir yöntemdir. Bu nedenle hastanın kişisel bilgilerini, anamnezini ve kullandığı ilaçları İPT’den önce kaydetmek gerekir. Provokasyondan önce ve sonra tüm ilişkili fiziksel bulgular, laboratuvar parametreleri, SFT değişiklikleri ve eğer ilişkili bir hastalığı varsa EKG değişiklikleri kaydedilmelidir.

## İLAÇ PROVOKASYON TESTİ YÖNTEMLERİ

### Test için Kullanılacak İlaçlar

- İPT plasebo kontrollü, tek-kör olarak yapılmalıdır. Bazı durumlarda psikolojik faktörler ön planda ise çift-kör yapılabilir. Sağlıklı öğrenciler ve sağlık çalışanlarında plasebo ile yapılan çalışmada %41 oranında çoğunlukla subjektif (sedasyon, iritasyon) semptomlar bildirilmiş, üç gün içinde burun tıkanıklığı, ateş, egzantem ve ürtiker bile ortaya çıkmıştır<sup>[197]</sup>.
- Genellikle, ticari preparatlar kullanılır. İlaç kombinasyonları söz konusuysa tek bileşikler ayrı ayrı test edilmelidir. Aktif bileşik ve katkı maddeleriyle ayrı ayrı testler yapılmalıdır (Ek tablo 1c, 2c, 3c, 3d, 4b, 7b)<sup>[198]</sup>.

### İlaçların Uygulama Yolu

- Test ilaçları oral, parenteral (intravenöz, intramusküler veya subkütan) ya da topikal (nazal, bronşiyal, konjunktival veya cilt) yolla uygulanabilir<sup>[199-202]</sup>. İlacın tedavide kullanılan uygulama yolu tercih edilmelidir. İlaç yan etkileri parenteral yolla yapılan İPT ile karşılaştırıldığında daha erken tedavi edilebildiğinden İPT’de genelde oral yol tercih edilir<sup>[78]</sup>.

### İlaçların Test Dozları ve Dozlar Arasındaki Zaman Aralıkları

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

- İlacın özellikleri (farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri),
- Sorumlu ilaç ile önceki aşırı duyarlılık reaksiyonunun şiddeti,

- Uygulama yolu,
- İlacın verilmesi ve reaksiyon arasında geçmesi bekleme süresi
- Hastanın sağlık durumu, eşlik eden komorbid hastalıkları,
- Kullandığı diğer ilaçlar,
- İPT sırasında veya sonrasında gelişecek reaksiyonun şiddeti önceden bilinemez bu nedenle test dozlarının çok dikkatle belirlenmesi gerekir. İlaça düşük dozla başlanması, doz artışlarının dikkatli yapılması ve ilk objektif semptom geliştiğinde testin sonlandırılması önerilir. Eğer reaksiyon yoksa ilacın tek kullanımlık dozuna kadar test sürdürülür<sup>[77]</sup>. Tanımlanmış günlük doz uygulanır.
- Önceki reaksiyon erken tip reaksiyonsa, reaksiyonun şiddetine bağlı olarak İPT’nin başlangıç dozu tedavi dozunun 1/10.000 ile 1/10’u arasında değişir. Doz aralığı en az 30 dakika olmalıdır. Ancak bazı özel durumlarda ve bazı ilaçlar için süre daha uzun olabilir<sup>[203]</sup>.
- Önceki reaksiyon geç tip reaksiyonsa başlangıç dozu tedavi dozunun 1/100’ü olmalıdır. Geç tip reaksiyonlar için yapılan İPT’de doz aralıkları standart değildir. İlaça ve hastanın yanıtına bağlı olarak İPT birkaç saat, gün ya da nadiren hafta içinde tamamlanır. İlacın farmakokinetiğine göre belirlenmelidir<sup>[122]</sup>.
- Genel kural olarak araştırılan erken tip reaksiyonlar için daha kısa, geç reaksiyonlar için daha uzun gözlem süresi gerekebilir ancak bu konuda özel bir protokol yoktur<sup>[78]</sup>.
- Çeşitli ilaçlar için İPT’de uygulanması önerilen doz basamakları Ek Tablo 1c-3c, 4b, 7b’de gösterilmiştir.

### Test Sonrası Gözlem Süresi

- İPT sırasında hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir. Bu reaksiyonlara ciddiyeti değişkendir.
- Test sırasında hafif reaksiyon gelişirse stabilize edildikten sonra hasta en az iki saat gözlenmelidir.
- Ciddi reaksiyon geçiren hastalar uygun tedavi verildikten sonra bifazik reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle mutlaka hastaneye yatırılmalıdır.
- Hastaneden taburcu edildikten sonra ürtiker gibi semptomlar için antihistaminik, glukokortikoidler ve beta-mimetikler gibi ilaçların verilmesi gerekir. Genellikle önce güvenlik politikası uygulanmalı ve hasta 24 saat gözlem altında tutulmalıdır<sup>[77,78]</sup>.

### Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Test sırasında yalnızca allerjik reaksiyonlar değil aynı zamanda ilaca bağlı diğer yan etkiler de gözlemlenebilir. Bu nedenle bu yanıtlar aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilmelidir.

#### Pozitif Yanıt

- Eğer orijinal belirtiler (aşırı duyarlılık reaksiyonuyla uyumlu) oluşmuşsa ya da en az bir objektif bulgu saptanırsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir.
- Eğer orijinal belirtiler subjektifse ve test sırasında da subjektif belirtiler olmuşsa plasebo ile provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer plasebo testi negatifse önceki ilaç provokasyon test dozu tekrarlanmalıdır<sup>[77,78]</sup>.
- Objektif test sonuçları kayıt altına alınmalıdır. Deri belirtilerinin fotoğrafları, solunum sistemi belirtileri için PEFR ya da SFT kayıtları, anafilaksi belirtileri için kardiyovasküler parametreler önem taşımaktadır.
- İPT pozitifliğini değerlendirmede hemogram, kanda histamin, idrarda metilhistamin, eozinofil katyonik protein (ECP) ve serum triptaz düzeyleri gibi laboratuvar yöntemleri çok nadiren yardımcı olabilir.

#### Negatif Yanıt

- Gözlem süresi bitiminde herhangi bir reaksiyon olmadığında sonuç "negatif" olarak kabul edilir.
- İlaç allerjisi öyküsü güçlü olan bir hastada test sonucu negatifse ya da öykü ilaç allerjisini düşündürmemekle birlikte test sonucu pozitifse test sonucunu yorumlamak problem olmaktadır. Bu durumda testin plasebo kontrollü olarak tekrarlanması yararlı olabilir<sup>[77]</sup>. Yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri Tablo 18'de verilmiştir.
- Negatif İPT, bu ilacın gelecekte emniyetle alınabileceğini %100 göstermez. Test zamanında ve koşullarında reaksiyon gelişmeyeceğini gösterir. İlaçla geçmişte reaksiyon geliştiğinde eşlik eden gıda maruziyeti, egzersiz veya viral infeksiyonlar gibi reaksiyon gelişme olasılığını artıran faktörlerin test sırasında olmadığı gerçeği göz ardı edilmemelidir<sup>[127]</sup>.
- Birçok ilaç grubu için negatif İPT'nin NPD net bilinmemekle birlikte bazı ilaçlar için daha net veriler söz konusudur. Beta-laktam İPT için NPD %94-98 oranında olarak bildirilmiştir. İlacın tekrar kullanımıyla gelişen

**Tablo 18. İlaç provokasyon testinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri<sup>[77-79]</sup>**

Yanlış pozitiflik nedenleri	Yanlış negatiflik nedenleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psikolojik belirtiler</li> <li>• Önceden var olan semptomlar (örn. ürtiker)</li> <li>• İlacın önceki hastalığı alevlendirmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiallerjik ilaçlar</li> <li>• Gözden kaçırılan kofaktörlerin bulunmaması (ışık, alınan diğer ilaçlar, viral infeksiyon, fiziksel egzersiz gibi)</li> <li>• Maruziyet ya da gözlem süresinin çok kısa olması</li> <li>• Reaksiyon ve test arasında geçen sürenin çok kısa ya da çok uzun olması</li> <li>• Dozun düşük kalması</li> <li>• Basamak sayısının 5'in üstünde olduğu durumlarda test sırasında desensitizasyon gelişme olasılığı</li> </ul>

reaksiyonlar da genellikle geç ortaya çıkan ve hafif reaksiyonlardır<sup>[204,205]</sup>. BL antibiyotiklerle İPT nin NPV %96 düzeyindedir<sup>[205]</sup>.

#### "Booster" ya da "Amnestik" Yanıt

- Başlangıçta allerji testleri negatif olan hastalarda tekrarlayan deri testlerinde yanıtın pozitif dönüşmesi "booster" ya da "amnestik" yanıttır. Genellikle re-sensitizasyonla karıştırılır. Bu durum esas olarak beta-laktamlarla erken reaksiyon öyküsü olan hastalarda görülür. En az bir yıl sonra yeniden testleri yapılan hastalarda deri testi ya da sIgE'nin negatifleştiği gözlenmiştir<sup>[169]</sup>. Pozitif öykü ve negatif testi olan hastaların iki hafta sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmekle birlikte bazı çalışmalarda bu görüş kabul edilmemiştir<sup>[77,79,127]</sup>. Beta-laktamlarla geç reaksiyon nedeniyle yapılan provokasyon testi negatif olduğunda tekrar test yapılması önerilmektedir<sup>[122]</sup>.
- Sonuç olarak, ilaç provokasyon testlerinin hem tıbbi (endikasyon/kontrendikasyon), hem teknik (test yöntemi) hem de hastanın yaklaşımı (test yaptırma isteği, NPV) gibi bileşenleri vardır. Bu testlerin sonucu hastanın tedavisini düzeltebilir. Bu yeni yaklaşımların hangisinin zaman içinde kalıcı olacağı ve geçerlilik kazanacağı büyük çalışmaların sonunda görülecektir<sup>[180]</sup>.



### 3

## İlaç Gruplarına Göre Spesifik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

### NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

- Asetilsalisilik asit (ASA) yani aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) tüm dünyada en sık kullanılan ilaç grupları içinde yer alır. İlk NSAİİ, 1883 yılında sentezlenen antipirindir ve bunu 1887 yılında ASA'nın sentezlenmesi izlemiştir. Bundan sonra da benzer antiinflamatuar aktivitesi olan bir dizi NSAİİ sentezlenmiş ve bu ilaçlar hem ağrı hem de inflamasyon tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur.
- NSAİİ'lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonudur. COX enzimi arasıdönik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder ve COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ayrı izoformu vardır. Bunlardan COX-1 enzimi yapısal olarak pek çok hücre üzerinde bulunur ve koruyucu fonksiyonu vardır. COX-2 enzimi ise ya yapısal olarak vardır ya da sitokinler, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar uyarılar altında sentezlenir ve inflamasyonda rol alan prostaglandinlerin sentezlenmesine aracılık eder<sup>[206]</sup>.
- Günlük kullanımda 30'dan fazla NSAİİ mevcuttur. Kimyasal yapılarındaki farklılıklara karşın tümünün COX enzimlerini inhibe etme özelliği vardır ve antiinflamatuar etkilerini bu yolla gösterir. Mevcut NSAİİ, COX-1 ve COX-2 enzimi üzerindeki etkileri temelinde, kimyasal ve farmakolojik yapılarına göre iki alt grupta tanımlanmaktadır (Tablo 19, 20)<sup>[35,206-208]</sup>. Ülkemizde bulunan NSAİİ ilaçlar Tablo 21'de izlenmektedir.

### SINIFLAMA

- NSAİİ'ler diğer tüm ilaçlar gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarına yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ta-

rafından ilaç allerjisi geneline önerilen sınıflama NSAİİ aracılı istenmeyen reaksiyonlar için de kullanılabilir (Şekil 1)<sup>[1,209]</sup>.

- Uzun yıllarca ASA en sık kullanılan NSAİİ olduğu için NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları geçmişte "ASA" ile tetiklenen (indüklenen) reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda, diğer NSAİİ'lerin ASA'dan daha sık kullanılmasının yanı sıra özellikle çapraz reaksiyon mekanizmasıyla ortaya çıkan gruplarda reaksiyonun birçok NSAİİ ile meydana gelmesi nedeniyle yeni sınıflamalarda reaksiyonları "ASA" yerine "NSAİİ" ifadesiyle ilişkilendirme önerilmektedir<sup>[35,207,208]</sup>.
- Geçmiş yıllarda NSAİİ ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamada ortaya çıkış zamanına göre (erken/geç), hedef organa göre (deri, hava yolu veya diğer organlar) ya da reaksiyonun ciddiyetine göre (hafif dispneden anafilaksi ve ölüme kadar giden) yapılan sınıflamalar söz konusuydu<sup>[207,210,211]</sup>. 2001 yılında Stevenson tarafından önerilen; NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarını; klinik özellikleri, alta yatan hastalık, çapraz reaksiyon olup olmamasına göre değerlendiren sınıflama güncel sınıflamalara da dayanak teşkil etmiştir<sup>[212]</sup>.
- Güncel sınıflama, EAACI/ENDA ve GA<sup>2</sup>LEN/HANNA tarafından yapılmış ve burada NSAİİ ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre "erken" ve "geç" olarak ele alınırken, aynı zamanda altta yatan mekanizmaya göre "allerjik" ve "nonallerjik" olarak da tanımlanmaktadır (Tablo 22,23)<sup>[35,208]</sup>.
- Reaksiyonun ortaya çıkış zamanıyla olaya katılan NSAİİ'ler, immün ve nonimmün mekanizmalar hakkında da fikir verir.

**Tablo 19. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması**

Ortak kimyasal bileşen	İlaç etken madde
Salisilik asitler	1. Asetilsalisilik asit 2. Diflunisal 3. Metilsalisilat 4. Sodyum salisilat
Propionik asitler	1. Fenbufen 2. Fenoprofen 3. Flurbiprofen 4. İbuprofen 5. Ketoprofen 6. Naproksen 7. Oksaprozin 8. Pranoprofen 9. Tiaprofenik asit
Asetik asitler	1. Asetmetasin 2. Diklofenak 3. İndometazin 4. Etodolak 5. Ketorolak 6. Nabumeton 7. Sulindak 8. Tolmetin
Fenamatlar (antranilik asitler)	1. Etofenomat 2. Mefenamik asit 3. Meklofenamat 4. Flufenamat 5. Tolfenamat
Oksikamlar (enoloik asitler)	1. Lornoksikam 2. Piroksikam 3. Tenoksikam 4. Meloksikam
Pirazolonlar	1. Azapropazon 2. Fenilbutazon 3. Metamizol 4. Oksifenbutazon 5. Propifenazon
Sülfonanilidler	1. Nimesulid
Diğer narkotik olmayan analjezikler	1. Benzidamin 2. Parasetamol 3. Prokuazon

- Kimyasal olarak benzerliği olmayan ancak ortak özelliği farmakolojik olarak COX-1 enzimini inhibe etmek olan birden fazla NSAİİ'ye karşı reaksiyonlar erken olarak ortaya çıkar ve "çapraz reaksiyon" tipi NSAİİ duyarlılığı olarak adlandırılır.
- Bu sınıflamada, erken reaksiyonların ilk üç tipi COX-1 inhibisyonu ile ortaya çıkan dolayısıyla çapraz reaksiyon grubuna ait olan reaksiyonları tanımlar (Tablo 22,23).

- Bazı hastalarda ise aşırı duyarlılık reaksiyonu tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruba ait NSAİİ ile olur ve diğer NSAİİ'ler hasta tarafından sorunsuz alınabilir. Bu grup reaksiyonlar immün mekanizmalarla ortaya çıkar ve "allerjik" tip aşırı duyarlılık olarak tanımlanır. Reaksiyonlar olaya katılan immün mekanizmaya göre erken (IgE aracılı) veya geç (T lenfosit aracılı) olarak ortaya çıkar.
- Klinik pratikte bu sınıflamalara tümüyle uymayan olgular da bulunmaktadır<sup>[213,214]</sup>.

## NSAİİ'LERLE ORTAYA ÇIKAN AŞIRI DUYARLILIK REAKSIYONLARI

### A. Nonimmünolojik (Çapraz Reaksiyon Tipi) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

#### 1. NSAİİ'lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)

##### Klinik

- ASA veya diğer NSAİİ'lerle karşılaşma, altta yatan hastalık olarak astım/rinit/nazal polipi olan bir grup hastada; burun akıntısı, hapşırık, burunda tıkanıklık, gözlerde sulanma, öksürük, nefes darlığı, ağır bronkospazm gibi solunumsal yakınmalara neden olur. Bazı hastalarda bu tabloya; ürtiker, anjiyoödem, karın ağrısı, bulantı, kusma, tansiyon düşüklüğü gibi solunum sistemi dışı bulgular da katılabilir<sup>[35,208]</sup>.
- Bu klinik durum geçmiş yıllarda "ASA triadı, Samter sendromu, Widal sendromu, ASA ile tetiklenen astım veya ASA'ya duyarlı rinosinüzit/astım sendromu, ASA-intolerant astım, ASA ile alevlenen solunum hastalığı" olarak tanımlanmıştır.
- Kullanılan tanı yöntemi ve çalışılan hasta grubuna göre değişmekle birlikte görülme sıklığı %4.3-20 arasındadır<sup>[215-217]</sup>.

##### Tanı

- Tekrarlayan ve güvenilir ASA/NSAİİ ilişkili reaksiyon öyküsü tanıda değerlidir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- ASA provokasyonu tanıda altın standarttır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- ASA'nın uygulama biçimine göre oral, bronşiyal, nazal ve intravenöz olmak üzere dört tip provokasyon testi vardır. Bu testlerin tümü plasebo kontrollü uygulanmaktadır.
- ASA ile oral veya bronş provokasyonlarının deneyimli kişilerce yoğun bakım olanaklarının ve entübasyon-ventilasyon için eğitilmiş kişilerin bulunduğu allerji/

**Tablo 20. NSAİ'lerin farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması**

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

klirik immünoloji merkezlerinde yapılması gereklidir. Hastalar test sırasında doktor kontrolünde tutulmalı ve gerektiğinde kullanılmak üzere beta-2 agonistler, steroidler, vazopresörler, IV sıvı ve oksijen ortamda hazır bulundurulmalıdır. Hastalar, doktor kontrolünde ve birebir hemşire takibinde yakın gözetim altında tutulmalıdır.

- Oral ASA provokasyonu en duyarlı (%89-90) tanı yöntemidir.
- ASA duyarlılığının değerlendirilmesinde hastalara Szczeklik ve arkadaşları tarafından tanımlanan oral provokasyon protokolü en yaygın kullanılan protokoldür (Ek Tablo 3c)<sup>[218]</sup>.
- Bu uygulamada testin ilk günü plasebo, ikinci günü ASA ile provokasyon yapılır. İkinci gün ASA toplam 500 mg olacak şekilde 1.5-2 saat arayla 10, 17, 44, 117 ve 312 mg gibi geometrik artışlar içinde verilir. Oral ASA provokasyon protokolü Ek Tablo 3c'de özetlenmiştir<sup>[218]</sup>. Bunun dışında ASA ile piyasada bulunan ASA preparatlarıyla doz ayarlaması yapılan provokasyon yöntemi mevcuttur (Ek Tablo 3d).
- Test boyunca hastalar nefes darlığı, hırıltı, göğüste tıkanma hissi gibi alt solunum, burun akıntısı, tıkanıklığı gibi üst solunum ve de gözde sulanma, göz çevresinde şişlik, ciltte kızarıklık, ürtiker plakları gibi

genel yakınmalar açısında gözlenir. FEV<sub>1</sub>'de %20'den fazla düşme olması, solunumsal yakınmaların olması ve/veya buna eşlik eden ekstrasbronşiyal yakınmaların çok yoğun olması durumunda test pozitif kabul edilir. Provokasyon ile görülen reaksiyon tipleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

- ASA ile bronş provokasyonlarında ise lizin ASA'nın artan konsantrasyonları inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır. Dozimetreyle 30 dakika aralarla, 0.18 mg'dan 115 mg'a kadar değişen, toplam 181 mg'lık lizin ASA inhale ettirilip, 10, 20, 30. dakikada FEV<sub>1</sub> ve FVC değerleri ölçülerek FEV<sub>1</sub>'de %20 düşme olduğunda veya total doza ulaşıldığında veya ekstrasbronşiyal yakınmalar ortaya çıktığında test sonlandırılır. Lizin ASA'nın bu yolla uygulanmasının oral yolla uygulamaya göre daha güvenli ve daha hızlı sonuçlar vermek gibi üstünlüğüne karşın semptomların sadece hava yoluna sınırlı kalması gibi kısıtlayıcı tarafları vardır. Nazal provokasyon ise yine lizin ASA ile yapılır ve nazal akımlarda azalma ve semptomların ortaya çıkması pozitif olarak kabul edilir.
- Lizin ASA ile inhalasyon provokasyonu hızlı ve güvenli bir yöntemdir ancak duyarlılığı (%77-90) daha düşüktür. Bu nedenle inhalasyon provokasyonu negatif ise oral ASA provokasyonu yapılması önerilir.

Tablo 21. Ekim 2014 tarihi itibari ile ülkemizde piyasada bulunan NSAİİ'ler

Kimyasal grup	İlaç etken madde	Ticari form
<b>Salisilik asitler</b>	Asetilsalisilik asit	Aspirin tablet, Ecopirin tablet, Coraspin tablet, Sederjin tablet
	Diflunisal	Dolphin tablet
	Metilsalisilat	Antidot pomade, ben-gay pomade, capsı-gel pomade, fantan pomade, kamfolin pomade, nesgarin gargara, rumasin pomade, sadrüd jel
	Sodyum salisilat	Entersal draje
<b>Propionik asitler</b>	Fenbufen	Cinopal kapsül
	Fenoprofen	
	Flurbiprofen	Algopet tablet, Ansaid tablet, Fiera tablet, Flubimak tablet, Flupen tablet, Flurend gargara, Flurflex tablet, Fluridin jel, Fortine tablet, Frolix tablet, Majezik tablet, Maxaljin SR kapsül, Maximus tablet, Merdex SR kapsül, Netfen SR kapsül, Projezik tablet, Unijezik tablet, Zero-p tablet
	İbuprofen	Advil liquigel kapsül, Apireks tablet, Artril tablet, Balafen tablet, Berkofen saşe, Biophen tablet, Brufen tablet, Caldolon flakon, Dolgit krem, Dolven süspansiyon, Gerofen tablet, İbu-600 tablet, İbu-fort tablet, Ibuactive tablet, İbufen süspansiyon, İbutrit tablet, Kidyfen süspansiyon, Nurofen draje, Pedifen süspansiyon, Profen tablet, Repozalet tablet, Rofen tablet, Suprafen tablet, Temsofen draje, Ultrafen süspansiyon, Upren tablet
	Ketoprofen	Arveles tablet-ampul, Darkin tablet, Deksalgin tablet-jel, Dex-forte tablet, Dexdayeff tablet, Dexfullsaşe, Dexiren tablet-ampul, Dexmoleff tablet, Dexofen tablet, Dexpro tablet, Elektra tablet, Justus tablet, Ketavel tablet, Ketesse tablet-ampul, Leodex tablet-jel-ampul, Longdex XR tablet, Rastel tablet, Redagon tablet, Toria tablet, Vanceryl tablet, Varles tablet, Velores tablet, Zirven tablet
	Naproxen	A-nox fort tablet, Aleve tablet, Apraljin forte tablet, Apranax tablet, Apranax forte tablet, Apraxin forte tablet, Aprodent fort tablet, Aprozol tablet, Aprozol fort tablet, Apromed tablet, Aprowell forte tablet, Armanaks fort tablet, Atren tablet, Exvile tablet, İnaprol tablet-jel, Mednap tablet-jel, Naponal tablet-jel, Naprodol fort tablet, Naprosyn CR tablet, Opraks tablet, Relokap fort tablet, Rumazolidin draje, Sodinax fort tablet, Synaxfort tablet
	Oksaprozin	Duraprox tablet
	Pranoprofen	
Tiaprofenik asit	Surgam tablet	
<b>Asetik asitler</b>	Asetmetasin	Asec tablet, biofenac tablet, rantuüil fort tablet
	Diklofenak	Cataflam tablet, Deflamat ampul, Diclofixeff tablet, Dicloflam draje, Diclomec tablet, Difenak tablet, Difenject ampul, Diklojik ampul, Dikloron tablet, Dikloteva tablet, Dolorex draje, Dorado tablet, Kalidren tablet, Miyadren tablet-ampul, Rapidus tablet, Rodinac ampul, Volfenaks ampul, Voltaflam tablet, Voltaren tablet-emulgel
	İndometazin	Endol tablet, Endosetin tablet, Endosetin SR tablet
	Etodolak	Barca SR tablet, Dolarit tablet, Edolar tablet, Esodax tablet, Etodin tablet, Etol tablet, Etopan tablet, Etoteva tablet, Etoxa tablet, Lodine tablet, Maxdol tablet, Tadolak tablet, Tilac tablet, Tilac SR tablet
	Ketorolak	Ketadon tablet, Acular göz damlası
	Nabumeton	Relifex tablet
	Sulindak	
	Tolmetin	Tolectin tablet
<b>Fenamatlar (anthranilik asitler)</b>	Etofenomat	Doline amp-sprey-jel, flexo ampul-jel, painex jel, rheumon ampul-jel-sprey, thermo-rheumon krem, thermo-doline krem, thermoflex krem, etofost amp, fleximat jel
	Mefenamik asit	Ponstan fort tablet, Roladol ampul-kapsül, Rolan kapsül
	Meklofenamat	

**Tablo 21. Ekim 2014 tarihi itibari ile ülkemizde piyasada bulunan NSAİİ'ler (devamı)**

Kimyasal grup	İlaç etken madde	Ticari form
	Flufenamat Tolfenamat	Tolfenak flakon
<b>Oksikamlar (enoloik asitler)</b>	Lornoksikam Piroksikam Tenoksikam Meloksikam	Fixlor tablet, Lorqua tablet, Quando tablet, Xefo tablet-flakon Cycladol tablet, Felden tablet- jel, İnflamex tablet, Meco jel, Oksikam tablet, terapix jel Oksamen flakon, Nobateks tablet-supozituar, Tenoksan kapsül, Tenox kapsül, Tilcotil tablet-flakon, Tilko kapsül, Vienoks tablet, Zikaral kapsül Blithe fort tablet, Exen tablet, Meksun tablet, Melcam tablet, Melox tablet, Melurjin tablet, Meticam tablet, Mone tablet, Romacox tablet, Runomex tablet, Zeloxim tablet
<b>Pirazolonlar</b>	Azapropazon Fenilbutazon Metamizol Oksifenbutazon Propifenazon	Adepiro tablet-ampul, Andolor tablet-ampul, Baralgin, Devaljin tablet-ampul, Geralgine tablet, Geralgine-K tablet, Karmizol ampul, Nogesic ampul-tablet, Novakom ampul, Novalgin tablet-ampul, Novoplan ampul, Novopyrine ampul, Sebon ampul, Sedoral tablet-ampul Optalidon
<b>Sülfonamidler</b>	Nimesulid	Nimes tablet, coxulid tablet, motival tablet, nimelid tablet, sulidin jel, sulidinjel, emulid jel, nimeksil jel, nimelid jel, nimes jel, frenag jel, romasulid jel
<b>Diğer</b>	Benzidamin Parasetamol (asetaminofen) Prokuazon	Andorex, benzidan, farengil, farhex, klodamin, kloroben, oroheks, tanflex, tantum, ternex, perimex, septonat, benifleks, heksaben, geral gargara/sprey Aferin, asomal, avmigran, benical, calpol, cetaflu forte, coldex, comax, corsal, darvolin, deflu, deksan, doladamon P, dorsilon, dristan, efferalgan, ekostel, epidodin, ergafein, forza, gerakon, geralgine ,gribex, gripamol, gripaljin, gripin, kataljin, katapirin, katarintümformları, kongest, kuiflex, kuilil, maxihot, medafein, medicold, medapol, minoset, minafen, molit, muskazon, myorel, nopain, noral, oledro, pacofen, paracold,polmofen, panadol, panaljin, paracet, parafon, paranox, parasedol, parasinus, parakodin, parol, paroma, partemol, pedimat, peditus, peraljin, perfalgan, pharmadol, pir hot, pirofen, pirosoal, remidon, sedalon, seskamol, setakaf, setamol, sifenol,spalt, spazmol, spasma-panalgine, spazmotek, tamifen, tamol, tempo, temsaljin, termacet, termalgine, theraflu, tylo, vermidon, vicksmedinait, volpan, wintus, zaldaks ... tüm formları Biarison kapsül
<b>Kombine preparatlar</b>	Flurbiprofen + tiyokolşikosid İbuprofen + klorfeniramin Tenoksikam + tiyokolşikosid Deksketoprofen + parasetamol Deksketoprofen + asetilsistein Deksketoprofen + tiyokolşikosid Diklofenak + tiyokolşikosid Diklofenak + kodein	Majezik duo tablet-jel-sprey/Multiflex tablet İburamin zero süspansiyon Mixolex tablet, maxcotil tablet Dexpas eff tablet, dexpas tablet Dexnac eff tablet Dexplus eff tablet, Tiyokas saşe-jel, leodex plus tablet Megaflex tablet, cure flex jel Codefen tablet



**Tablo 21. Ekim 2014 tarihi itibari ile ülkemizde piyasada bulunan NSAİİ'ler (devamı)**

Kimyasal grup	İlaç etken madde	Ticari form
	Diklofenak + rebepirazol	Dicorab kapsül, Rabedic MR kapsül
	Naproksen + rebepirazol	Napro-pac tedavi paketi
	Naproksen + kodein	Apranax plus tablet, Apranax semiplus tablet, Cut tablet
	Etodolak + famotidin + tiyokolşikosid	Etoplus tablet
	Etodolak + famotidin	Etofam tablet
	Etodolak + tiyokolşikosid	Etotio tablet
	Parasetamol + propifenazon + kafein	Minoset plus tablet, aljil tablet, panalgine tablet
	Parasetamol + ASA	Afebryl, coldsal, thomapyrin

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç, ASA: Asetilsalisilik asit.

**Tablo 22. NSAİİ'lerle meydana gelen reaksiyonların güncel sınıflaması<sup>[35,208]</sup>**

Reaksiyon zamanı	Klinik bulgular	Reaksiyon tipi	Altta yatan hastalık	Mekanizma
Erken tip reaksiyonlar (İlk birkaç saat-24 saat)	Rinit/Astım (NERD)	Çapraz reaksiyon	Astım/nazal polip/rinit	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem (NECD)	Çapraz reaksiyon	Kronik ürtiker	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem	Çapraz reaksiyon	Yok	COX-1 inhibitörü
	Ürtiker/Anjiyoödem/ Anafilaksi	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Atopi, besin allerjisi İlaç allerjisi	IgE aracılı
Geç tip reaksiyonlar (24 saatten sonra)	FİE, MPE Büllöz deri reaksiyonu Kontakt dermatit Hepatit Pnömonitis Nefrit	Tek NSAİİ ile tetiklenen	Genellikle yok	T lenfosit aracılı

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç.

**Tablo 23. NSAİİ'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonların allerjik/nonallerjik oluşuna göre sınıflama ve isimlendirilmesi<sup>[35,208]</sup>****A. Nonimmünolojik (çapraz reaksiyon tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları**

1. NSAİİ'lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)
2. NSAİİ'lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD)
3. NSAİİ'lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema: NIUA)

**B. İmmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları**

1. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi  
(Single NSAID-Induced Urticaria/Angioedema and Anaphylaxis: SNIUAA)
2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar (Single NSAID-Induced Delayed Reactions: SNIDR)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç.

**Tablo 24. Oral asetilsalisilik asit provokasyon testinde gözlenen reaksiyon tipleri<sup>[218]</sup>**

Reaksiyon tipi	Bulgular
Yanıt yok	Semptom yok, FEV <sub>1</sub> 'de < %15 değişim
Klasik yanıt	FEV <sub>1</sub> 'de > %20 azalma ile birlikte nazo-oküler yakınmalar
Astmatik yanıt	FEV <sub>1</sub> 'de > %20 azalma
Rinit yanıt	Nazo-oküler yakınmalar
Kütanöz yanıt	Eritem ± kaşıntı, ürtiker anjiyoödem
Sistemik yanıt	Kütanöz ve/veya solunumsal yakınmaları olsun olmasın yoğun ekstrapulmoner semptomlar (skor ≥ 12)

- Lizin ASA ülkemizde ruhsatlı değildir.
- İn vitro yöntemler yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir, bu nedenle sadece in vivo testlerin yapılamadığı ya da sonuç vermediği olgularda önerilir (**düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[35,94,108,109,208]</sup>.

#### Tedavi

- ASA ve diğer NSAİİ'den uzak durulmalıdır. Bu durum hastalığın kronik gidişini etkilemez ama ortaya çıkacak akut reaksiyonlardan korur.
- Hastalar yazılı olarak, hem potansiyel olarak reaksiyona yol açabilecek NSAİİ hem de güvenli alternatifler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Trisalisilat ve salsalat gibi nonasetil salisilatlar ve parasetamol (< 1000 mg dozlarda) hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Selektif COX-2 inhibitörleri de hastaların önemli bir çoğunluğu (%98-100) tarafından iyi tolere edilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[81,219-222]</sup>.
- Selektif COX-2 ve/veya ağırlıklı COX-2 enzimi inhibe eden ilaçlar, ilaç provokasyon testiyle hasta tarafından tolere edilebildikleri gösterildikten sonra reçete edilmelidir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[81,219-222]</sup>.
- Alta yatan astım ve rinosinüzit uluslararası rehberlerin önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.
- Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) ilaçlar astım ve rinosinüzit tedavisinde etkilidir ancak NSAİİ'ler ile alevlenen hava yolu hastalığında, ASA duyarlı olmayan hastalardan daha etkili değildir.
- ASA desensitizasyonu hem astım hem de nazal yakınmalar için etkili bir tedavi seçeneğidir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

## 2. NSAİİ'lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD)

### Klinik

- ASA/NSAİİ aracılı kütanöz reaksiyonların ¾'ü bu gruptur. Kronik ürtikeri olan hastalarda görülür. Bu hastaların %10-50'sinde ASA/NSAİİ alımını takiben ürtiker ve/veya anjiyoödem tetiklenir<sup>[35,208,223]</sup>. Bu prevalans, ilaç dozu ve alta yatan ürtikerin aktivitesiyle ilişkilidir.
- İlaç alımını takiben 30 dakika veya birkaç saate kadar uzayan bir süre sonrasında ürtiker ve anjiyoödem ortaya çıkar. Lezyonlar birkaç saat-birkaç gün içinde düzelir<sup>[224]</sup>.
- Bazı olgularda önce ASA/NSAİİ duyarlılığı başlar daha sonra buna kronik ürtiker katılır<sup>[225]</sup>.

### Tanı

- Kronik ürtiker öyküsü olan hastalarda, ASA/NSAİİ alımıyla lezyonların tetiklenme öyküsü yeterince duyarlı olmayabilir. Kesin tanı gerektiği ya da öykünün yeterince güvenli olmadığı durumlarda risk/yarar oranı dikkate alınarak kuşkulu ilaçla provokasyon yapılmamalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Eğer öykü ASA dışı bir ilaçla ve ASA kullanımıyla reaksiyon durumu bilinmiyorsa çapraz reaksiyon durumunu değerlendirmek için oral ASA provokasyonu yapılmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[226]</sup>.
- Provokasyon testleri hastanın ürtikerinin olmadığı ve antihistaminik kullanmadığı bir dönemde ve hastane koşullarında, deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır.
- Provokasyon dozları açısından bir uzlaşma olmamakla birlikte total dozun 1/10 ile başlanarak, iki saat arayla semptomlar ortaya çıkana veya total doza ulaşana kadar 2-3 kat doz artımı önerilir (Ek Tablo 3c, 3d).
- Bazofil aktivasyon testi gibi in vitro tanısal testlerin tanıda yeri sınırlıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[35,108,109,208]</sup>.

### Tedavi

- ASA ve diğer NSAİİ'den kaçınılmalıdır. Bu durum hastalığın kronik gidişini etkilemez ama ortaya çıkacak akut reaksiyonlardan korur.
- Alta yatan kronik ürtiker uluslararası rehberlerin önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.
- Alternatif selektif veya kısmi selektif COX-2 inhibitörleri hastaların büyük çoğunluğunda iyi tolere edilir ancak bu ilaçlar plasebo kontrollü oral provokasyon

testinden sonra önerilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[35,208,227]</sup>. Acil durumlarda antihistaminik tedavi altında provokasyon yapılabilir.

### 3. NSAİİ'lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema: NIUA)

#### Klinik

- Altta yatan kronik ürtikeri olmayan bir grup hastada ASA ve diğer NSAİİ'lerin alımını takiben genellikle ilk bir saatte ürtiker ve/veya anjiyoödem ortaya çıkar. Yakınmaların farklı kimyasal gruptan en az iki NSAİİ ile görülmesi esastır<sup>[35,208,228]</sup>.
- Daha önce "ASA ile tetiklenen ürtiker; çoklu ilaçla tetiklenen ürtiker/anjiyoödem" olarak tanımlanmıştır.

#### Tanı

- Altta yatan kronik ürtikeri olmayan olgularda NSAİİ alımını takiben tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiyoödem öyküsü tanıda önemlidir.
- Farklı kimyasal gruptan en az iki NSAİİ ile reaksiyon öyküsü NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödem, tek ilaçla tetiklenen ürtiker/anjiyoödemden ayırır.
- Ancak oral provokasyon testi olmadan öykünün tanıdaki yeri tartışmalıdır ve öykünün güvenilir olmadığı durumlarda sorumlu ilaçla provokasyon yapılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). ASA sorumlu ilaç ise çapraz reaksiyon varlığını göstermek ya da dışlamak için başka güçlü bir COX-1 inhibitörüyle oral provokasyon yapılmalıdır.
- Deri testleri ve in vitro testlerin tanıda yeri yoktur.

#### Tedavi

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

#### B. İmmünolojik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- ASA/NSAİİ ile ortaya çıkan deri reaksiyonlarının %30'u bu gruptandır. Bu grupta reaksiyonlar tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan olan NSAİİ'lerle ortaya çıkar.
- En sık sorumlu olan NSAİİ'ler; *pirazolonlar, ibuprofen, diklofenak, ASA ve parasetamol*dür. Hastalar bunlar dışındaki NSAİİ'leri tolere eder.
- Bu reaksiyonlar erken tip (IgE aracılı) veya geç tip (T lenfosit aracılı) reaksiyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır<sup>[35,208]</sup>.

### 1. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi

#### Klinik

- Tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan NSAİİ alımını takiben dakikalar içinde hafif ürtiker/ lokalize anjiyoödem veya anafilaksiye kadar giden klinik ortaya çıkar.
- Hastaların altta yatan kronik ürtikeri yoktur ancak besin allerjisi veya diğer ilaçlara allerji öyküsü olabilir.
- Klinik bulgular ve reaksiyonun ortaya çıkış zamanı IgE aracılı mekanizmayı düşündürür. Az sayıda çalışmada ASA, pirazolonlar ve diğer NSAİİ'lere karşı sIgE gösterilmiştir<sup>[35,208,223,229]</sup>.

#### Tanı

- Altta yatan kronik, kütanöz hastalığı olmayan bir hastada tek bir NSAİİ ile erken tip reaksiyon öyküsü tanıda ilk basamaktır.
- Öyküde diğer kimyasal gruptan NSAİİ'lerin tolere edilmesi tanıyı destekler.
- Çapraz reaksiyon tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamak için ASA provokasyonu yapılabilir.
- IgE aracılı duyarlılığı göstermek için deri testleri yapılabilir ancak deri testlerinin sadece pirazolonlar ile reaksiyonların tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir (Ek Tablo 3a) (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[230]</sup>.
- sIgE ölçümü veya bazofil aktivasyon testi tanıda henüz rutin olarak kullanılmamaktadır.

#### Tedavi

- Reaksiyon sadece bir NSAİİ ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ'ler kullanılabilir (Tablo 19) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyona ait veri bulunmamaktadır.

### 2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

#### Klinik

- Tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan NSAİİ alımını takiben 24-48 saat sonra kütanöz semptomlar (kontakt dermatit, MPE, FİE) veya organ spesifik semptomlar (örn. böbrek, pulmoner) veya ciddi kütanöz reaksiyonlar (SJS/TEN, AGEP, DRESS) görülür.
- Klinik bulgular olaya katılan ilaca göre değişebilir. Metamizol, parasetamol ve mefenamik asit sıklıkla FİE'ye, ibuprofen ve naproksen ise MPE'ye yol açar.
- T hücre bağımlı mekanizmaların olaya katılımı gösterilmiştir<sup>[35,149,208,231]</sup>.

**Tanı**

- Tanı temelde öyküye dayanır.
- Yama testlerinde standardizasyon sorunu olmakla birlikte bazı geç tip reaksiyonların tanısında kullanılır (Ek Tablo 3b) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) [35,149,208].

**Tedavi**

- NSAİİ aracılı geç tip reaksiyonlarda ortaya çıkan kliniğe tedavi uygulanır.
- Reaksiyon sadece bir NSAİİ ile ortaya çıktığı için kimyasal olarak farklı diğer NSAİİ'ler kullanılabilir (Tablo 19) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyona ait veri bulunmamaktadır.

**BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER**

- Grubunun ilk örneği olan penisilin keşfinden sonra sayıları giderek artan beta-laktam (BL) antibiyotikler günümüzde birçok infeksiyonun tedavisinde ilk sırada tercih edilen ve dolayısıyla tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılan ilaç grubudur.
- Ancak, öldürücü anafilaksiye kadar uzanan allerjik reaksiyonlara yol açabilmeleri nedeniyle kullanılmaları hekimler ve hastalarda tedirginlik yaratmaktadır. Bu yüzden birçok durumda gerçekten gerektiği halde BL antibiyotikler yerine daha az etkili ve daha pahalı olan başka antibiyotikler kullanılmaktadır.

- BL antibiyotikler dört gruptur (Tablo 25)<sup>[232]</sup>:

- Penisilinler,
- Sefalosporinler,
- Monobaktamlar,
- Karbapenemler.

- Allerjik reaksiyonlar bu dört grubun herhangi bir üyesiyle oluşabilirse de günlük klinik pratikte en sık aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan gruplar penisilinler ve sefalosporinlerdir<sup>[232]</sup>.

**Epidemiyoloji**

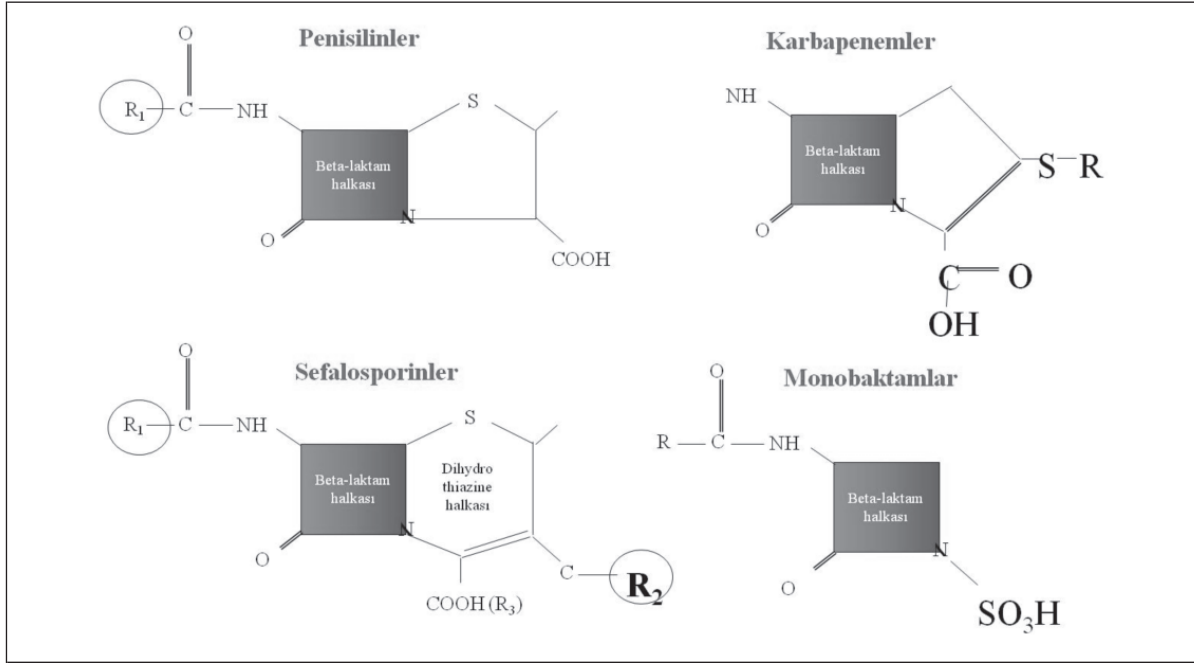
- BL antibiyotik allerjisi sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte gerçek penisilin allerjisi sıklığı tahmin edilenden azdır<sup>[232-234]</sup>. Öykü pozitif olgularda testler yapıldığında, penisilinlere karşı gerçek allerji oranı %10-60 arasında değişmektedir<sup>[232,233]</sup>.

**Patogenez**

- Penisilinler hepsinde ortak bir BL halkası ve bunun çevresinde R yan zinciri mevcuttur (Şekil 8). Penisilin molekülü fizyolojik koşullarda parçalanır ve %95'i *majör antijenik determinanta* (Majör AD) (Şekil 9) ve geri kalan %5'lik kısım ise *benzilpeniloat ve benzilpeniloat* gibi minör antijenik determinantlara (Minör AD) dönüşür<sup>[232]</sup>. Penisilin G de bir minör AD olarak kabul edilir<sup>[232]</sup>. Anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyonların çoğundan minör AD sorumludur<sup>[235]</sup>. Bundan dolayı penisilin allerjisinin tanısında hem majör AD hem de minör AD ile deri testleri yapılmalıdır.

**Tablo 25. Beta-laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması**

<b>Penisilinler</b>	<b>Spektrum</b>	Dar	<i>Beta-laktamaz duyarlı:</i> Benzil penisilin (penisilin G), Benzatil penisilin, Fenoksümetil penisilin (penisilin V), Prokain penisilin <i>Beta-laktamaz dirençli:</i> Kloksasilin, Dikloksasilin, Flukloksasilin, Metisilin, Nafsilin, Oksasilin
		Orta	Amoksisilin, Ampisilin
		Geniş	Amoksisilin-klavulanik asit
		Çok geniş	Mesillinam
	Karboksipenisilin	Karbenisilin, Tikarsilin	
	Üreidopenisilin	Azlosilin, Mezlosilin, Piperasilin	
<b>Sefalosporinler</b>	1. kuşak	Sefazolin, Sefalekssin, Sefadroksil, Sefalotin	
	2. kuşak	Sefaklor, Sefamandol, Sefuroksim, Sefoksitin, Lorakarbef	
	3. kuşak	Sefiksim, Sefotaksim, Seftazidim, Seftriakson	
	4. kuşak	Sefepim, Sefpirom	
	5. kuşak	Seftobiproil	
<b>Monobaktamlar</b>		Aztreonam, Tigemonam, Nokardisin A	
<b>Karbapenemler</b>		Meropenem, İmipenem, Biapenem, Doripenem	

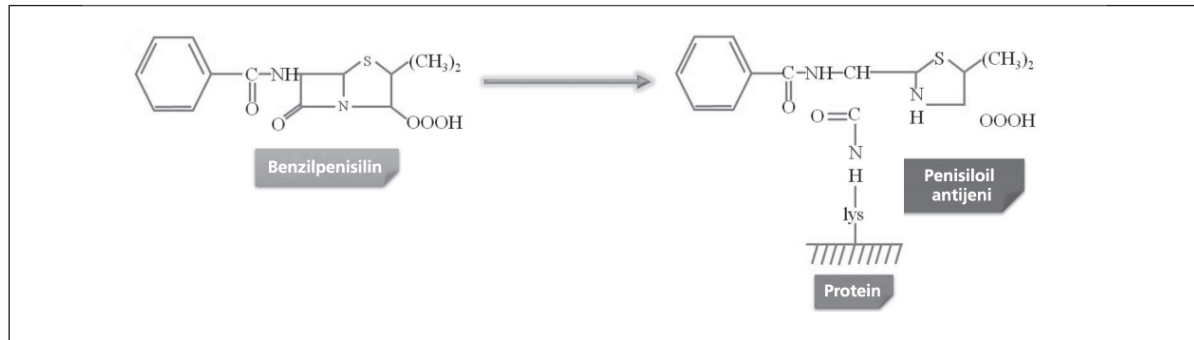


Şekil 8. Beta-laktam antibiyotiklerin yapısal özellikleri.

- Sefalosporinlerin molekül yapıları penisilinlerinkine çok benzer (Şekil 8). Sefalosporinlerin antijenik belirleyicileri bilinmediği için penisilinlerin aksine bu ilaçlarla test için standart solüsyonlar hazırlanamamıştır<sup>[191]</sup>. Bu moleküllerin antijenik özelliğinden molekülün merkez kısmında bulunan yapılardan çok yan zincirler olan "R" grupları sorumlu olduğundan bir sefalosporin molekülüne allerjik olan kişinin yan zincirleri farklı olan diğer sefalosporinlere de duyarlı olma olasılığı düşüktür<sup>[236]</sup>.
- *Monobaktam* grubundan aztreonam, penisilinler ve sefalosporinlere göre çok daha az immünojenik olduğu için klinikte ender olarak allerjik reaksiyonlara yol açarlar<sup>[237]</sup>.

#### BL Antibiyotikler Arasında Çapraz Reaksiyon (Tablo 26)

- Penisilinlerle sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyon sıklığı tam bilinmemektedir. Bu antibiyotiklerin ilk kullanıldığı yıllarda çok sık olduğu rapor edilen çapraz reaksiyonlar esas olarak bu ilaçların içinde eser miktarda penisilin bulunması nedeniyle. Yeni kuşak sefalosporinlerde bu durum artık geçerli değildir ve çapraz reaksiyondan esas olarak "R" yan zincirleri sorumlu tutulmaktadır<sup>[238,239]</sup>. Buna rağmen, penisilin allerjisi öyküsü veren hastalarda sefalosporin kullanılmasından önce mutlaka deri testi yapılmalıdır<sup>[239,240]</sup>.



Şekil 9. Majör antijenik determinantın yapısı.

**Tablo 26. Beta-laktam antibiyotiklerde çapraz reaksiyon**

Penisilin G	Ampisilin	Seftizoksim
Sefoksitin	Amoksisilin	Sefepim
Sefaloridin	Sefaklor	Sefotaksim
Sefalotin	Sefadroksil	Sefpodoksim
	Sefprozil	Seftriakson
	Sefaleksim	
Kimyasal olarak penisilinlerden farklı R-1 yan zincirli sefalosporinler		
Sefamandol	Sefotetan	
Sefazolin	Seftazidim	
Sefdinir	Seftibuten	
Sefksim	Sefuroksim	
Sefonisid	Sefapirin	
Sefoperazon	Moksalaktam	

A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. Pediatrics 2005;115:1048-57.

- Penisilinlerle aztreonam arasında çapraz reaksiyon olmadığı gösterilmiştir<sup>[241]</sup>. Sefalosporinlerden ise yalnızca seftazidim ile aztreonam arasında çapraz reaksiyon saptanmıştır<sup>[242]</sup>. Genel bir yaklaşım olarak, penisilin ve -seftazidim dışında- sefalosporinlere allerjisi olan bireylerde aztreonam güvenle kullanılabilir<sup>[243]</sup>.
- *Karbapenem grubundan meropenem ve imipenem* ile penisilinler arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir. Penisilinlerle allerjik reaksiyon öyküsü olan olguların %6-8'inde imipenemle de reaksiyon saptanmıştır<sup>[244]</sup>. Bundan dolayı penisilinlere allerjisi olan olgulara karbapenemler, karbapenemlere duyarlılığı olan bireylere de penisilinler verilirken deri testleri yapılması gerekir<sup>[245]</sup>.

#### Klinik

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

#### BL Antibiyotik Allerjisine Yaklaşım

- BL antibiyotik allerjisinin tanısında öykü ve fizik muayene yol gösterici olmakla birlikte kesin tanı için deri testleri ve/veya ilaç provokasyon testi yapılması gerekir (Şekil 10,11,12)<sup>[160]</sup>.
- Deri testi değerlendirmesi BL antibiyotik ile önceki maruziyette ortaya çıkan allerjik reaksiyona ve patogeneze bağlı olarak değişir. Erken tip reaksiyon öyküsü varlığında prik ve intradermal testin erken geç tip reaksiyon öyküsü durumunda ise yama testi ve intradermal testin geç okuması yapılır (Şekil 11,12).
- Deri testleri için ortam, gerekli koşullar, kontrendikasyonlar ve dikkat edilecek durumlar genel test prensiplerinde olduğu gibidir.
- Deri testleri, söz konusu ilaçlara bağlı olarak son bir yıl içinde ciddi anafilaksi, SJS, TEN veya interstisyel nefrit gelişmiş olan olgularda yapılmamalıdır<sup>[127]</sup>.
- Bunun yanı sıra son bir yıl içinde BL kullanımı sonrası ciddi anafilaksi tanımlayan veya çok duyarlı olgularda (inhalasyon yoluyla bile semptom tanımlayanlar) deri prik ve İD testler kesinlikle yapılmamalıdır. Çok duyarlı olgularda penisilin testleri sırasında ölüm bildirilmiştir.
- Deri testleri, hastalar semptomsuz iken ve testleri baskılayacak herhangi bir ilaç -antihistaminikler gibi- kullanılmadığı bir dönemde yapılmalıdır<sup>[203]</sup>.

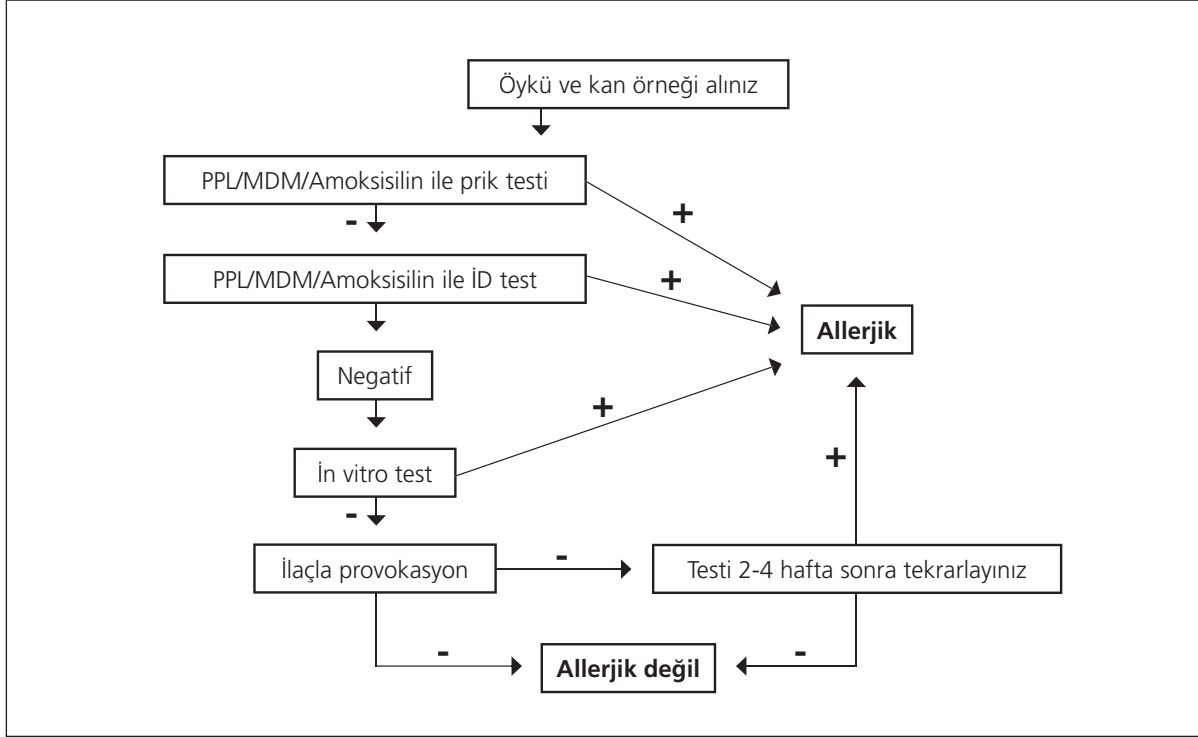
#### Erken Tip Reaksiyona Yaklaşım

##### Prik ve İntradermal Testler

- Spesifik standardize deri testi kiti sadece penisilinler için mevcuttur (DAP®, Diater Laboratories, İspanya). Penisilin testlerinde ticari olarak satılan bu test solüsyonları tercih edilmelidir (Ek Tablo 1a)<sup>[203]</sup>. Bu kitte majör AD (PPL) ve minör AD bulunmaktadır. Bu kitin sonuçları geçmiş yıllarda kullanılan kitlerin sonuçlarıyla benzer bulunmuştur<sup>[158,159]</sup>.
- Majör AD ve minör AD'ı birlikte kapsayan bu kitin dışında sadece majör AD'ı içeren ürünler de bulunmaktadır (Prepen).
- Sulandırılmış veya bekletilmiş penisilin preparatları minör AD yerine kullanılmamalıdır.

##### İdeal Prik/İD Test Materyalleri

- BL antibiyotiklerle erken tip reaksiyon şüphesi olan hastalarda optimal test duyarlılığı için aşağıdaki test materyalleriyle prik ve intradermal testler uygulanmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**):



**Şekil 10. Beta-laktam antibiyotikler ile erken tip reaksiyon tanımlayan olgularda yaklaşım [PPL: Penisilol polizilin (Majör AD) minör belirleyici karışımı (Minör AD), İD: İntradermal]<sup>[203]</sup>.**

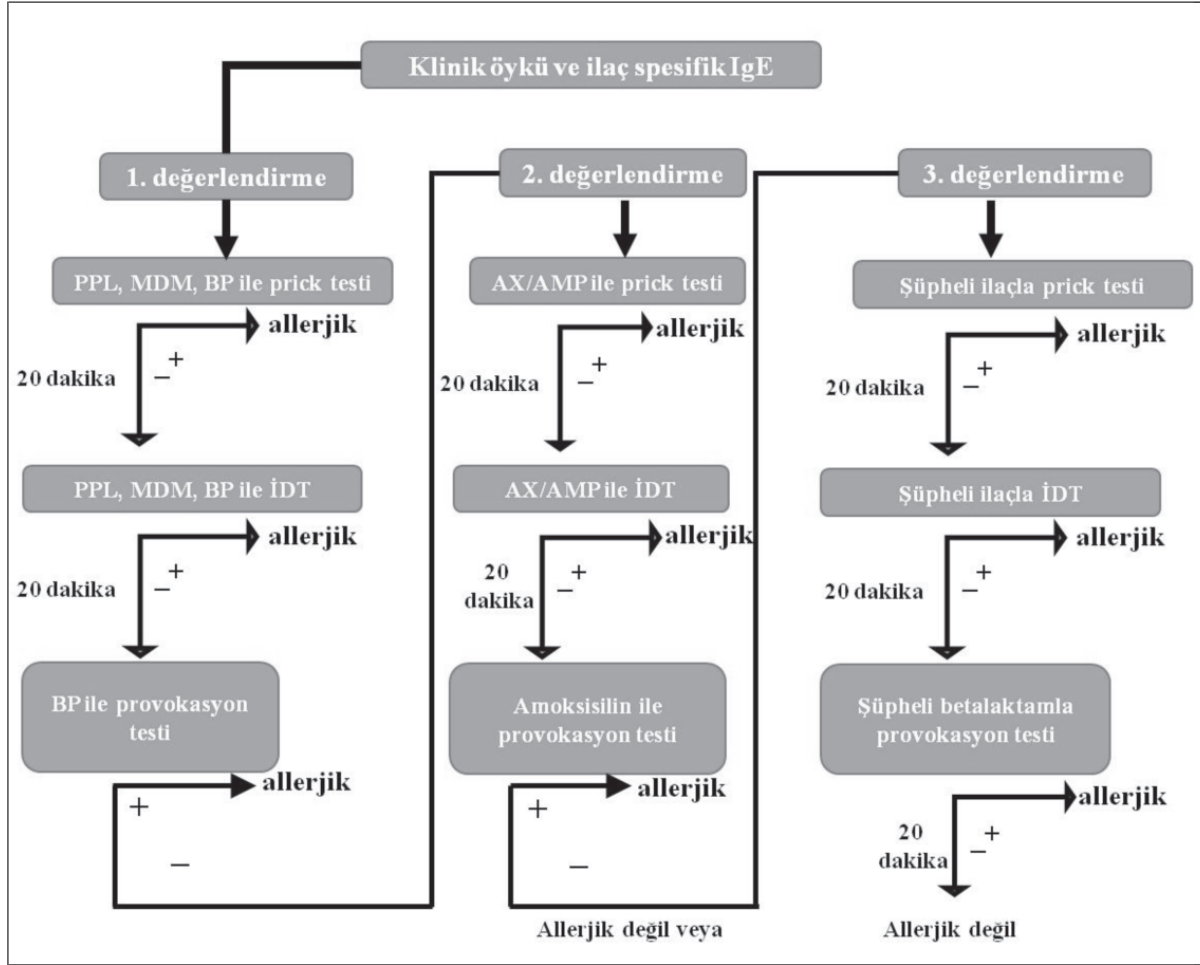
- Majör AD, minör AD, Benzil Penisilin (Pen G)
- Amoksisilin, ampisilin
- Varsa şüpheli edilen diğer beta-laktam allerjenleri<sup>[203,234,237,247]</sup>.
- Ayrıca, şüpheli edilen hastalarda klavulanik asitle de test yapılmalıdır<sup>[157]</sup>.
- Prik ve İD test için iritan olmayan en yüksek konsantrasyonlar Ek Tablo 1a'da görülmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Amoksisilin ve ampisilinle test, bu ilaçların ticari formlarının 20-25 mg/mL konsantrasyonunda olacak şekilde, diğer BL antibiyotiklerle testler ise bu ilaçların ticari formlarının 10-100 kat sulandırılmasıyla yapılabilir (Ek Tablo 1a)<sup>[203]</sup>. Amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonuna allerjisi olan ama amoksisiline allerjik bulunmayan olgularda mutlaka tek başına klavulanik ile de (20 mg/mL) test yapılması gerekir<sup>[247]</sup>.
- BL antibiyotikler için reaksiyonun genel BL yapılarına mı karşı geliştiği, yoksa yan zincirlere karşı selektif bir reaksiyon mu olduğunun belirlenmesi için BL antijenlerinin iki grupta incelendiği, bir hafta aralıklı iki basa-

maklı bir tanı yaklaşımı uygulanması önerilir (Şekil 11) (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[234,237]</sup>.

#### Test İçeriğine Göre Penisilin Deri Testlerinin Tanısal Değeri

- BL allerjisi olan hastalarda en büyük oranda pozitiflik saptanan ilaç allerjenleri majör ve minör AD'dir. Fransa, İtalya ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda BL allerjisi öyküsü olan hastaların %20-70'inde sadece majör ve/veya minör AD duyarlılığı saptanmıştır<sup>[203,248]</sup>. majör ve minör AD'ın kullanılmaması halinde test duyarlılığı oldukça düşüktür.
- Buna karşılık, hastaların %3'ünde sadece BP (Pen G) duyarlılığı vardır<sup>[89]</sup>.
- İdeal test panelinde önerilen tüm ilaçlarla test yapılırsa olguların %96-99'unda allerji tanısı konulabilmektedir. Dolayısıyla %1-4 olguda yalancı negatif sonuç elde edilir.
- Majör AD + Pen G ile test yapıldığında olguların %7.2-12'sinde yalancı negatif sonuç elde edilmiştir.
- Minör AD + Pen G ile test yapıldığında olguların yaklaşık %25-60'ında yalancı negatif sonuç elde edilmiştir.





Şekil 11. Erken tip reaksiyonda testlerin seçimi ve uygulama sırası<sup>[203]</sup>.

#### Minör AD'ın bulunmadığı durumda testlere yaklaşım

- Öncelikle majör AD (PPL) ve Penisilin G ile deri testi yapılır, bu testler negatifse amoksisilin ile oral provokasyon testinin yapılması önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[36]</sup>.

#### Minör ve Majör AD'ın bulunmadığı durumda testlere yaklaşım

- Minör ve majör AD'ların olmadığı durumlarda kontrendikasyonlar çok iyi gözetilerek (çok duyarlı hastada yapmamak gibi) Penisilin G 1 mL'de 10.000 ünite olacak şekilde sulandırılıp epidermal test için kullanılabilir<sup>[246]</sup>.
- Bu durumda sonuç pozitif ise hasta penisilinlere duyarlı kabul edilmeli, sonuç negatif ise diğer minör ve majör belirleyicilere allerjik olabileceği için kesinlikle bu sonuç negatif olarak yorumlanmamalıdır.

- Yanı sıra, ampisilin, amoksisilin ve şüpheli diğer BL'lerin irrite etmeyici dozlarıyla da deri prik/İD testler önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Testler pozitifse sonuç pozitif kabul edilir ve test sonlandırılır.
- Testler negatifse kontrendikasyonlar da değerlendirilerek ilaç provokasyon testi yapılır, negatif bulunursa hastada BL allerjisi olmadığı düşünülür.
- Resensitizasyon oranları çocuk yaş grubunda erişkinlere göre daha düşüktür ve olguların %0.5-2 kadarcında ilk testler (deri ve provokasyon testleri) negatif bulunup, 1-6 hafta sonra testler tekrar edildiğinde pozitif bulunduğu saptanmıştır<sup>[196]</sup>.
- Bazı olgularda testler negatif bulunsalar bile 4-6 hafta sonra testlerin tekrarlanması önerilir. Bu durumlar;

- Özellikle öykü ve test arasındaki süre uzunsa (> 1 yıl), hasta erişkinse, indeks reaksiyon şiddetliyse ve/veya testi negatif bulunan hastaya sonrasında yüksek doz parenteral penisilin verilmişse, deri testleri ve provokasyon negatif bulunsa bile bir kür tedavi verilip 4-6 hafta sonra deri testlerinin tekrarı (retest) önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[234,191]</sup>.

#### Testlerin pozitif prediktif değeri

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

#### Testlerin negatif prediktif değeri

- Penisilin deri testlerinin negatif prediktif değeri yüksektir (%67.1-82.5). Doğru antijenler kullanılarak

test yapıldığında ve sonuç negatif bulunduğu ciddi allerjik reaksiyonların gelişme olasılığı önemli ölçüde ortadan kalkar<sup>[232,234]</sup>.

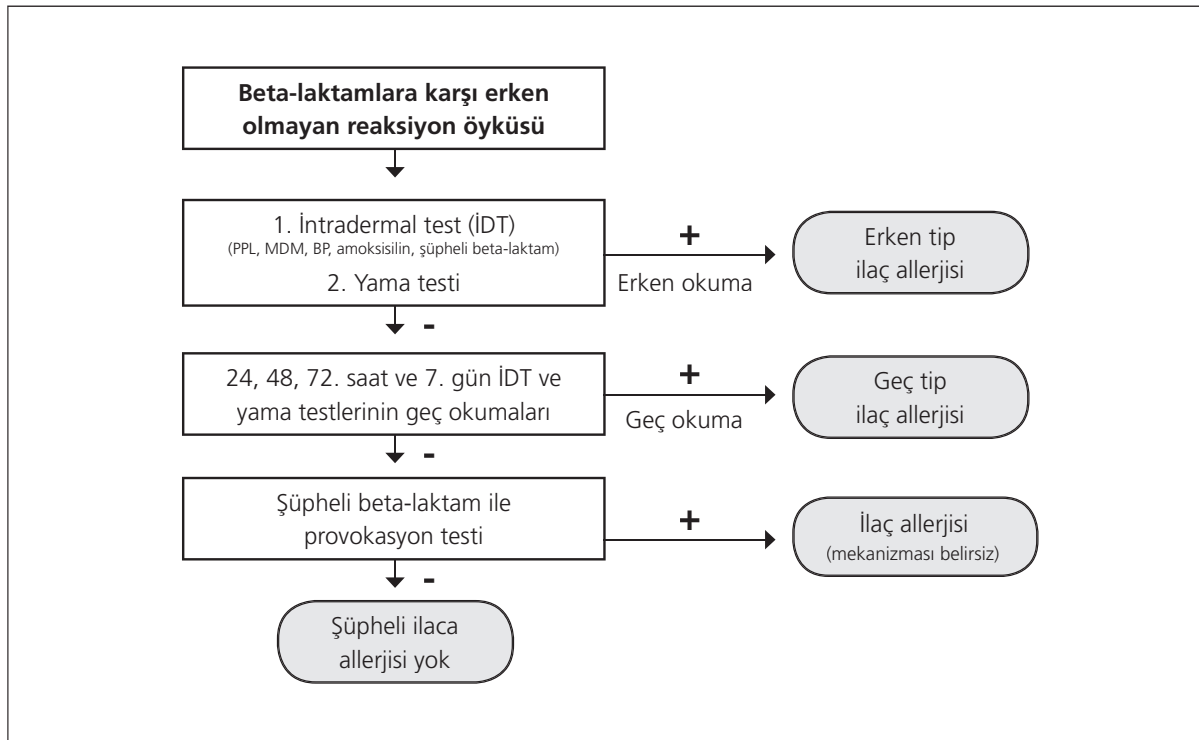
- Öykü pozitif, deri testleri negatif olgularda daha sonraki dönemde penisilin uygulamasıyla reaksiyon gözlenme oranı %1-3 civarındadır. Bu reaksiyonlar da genelde yaşamı tehdit etmeyen boyuttur.
- Yine de daha önce BL antibiyotiklerle allerjik reaksiyon gelişmiş olan, fakat deri testleri negatif olan bireylerde şüpheli antibiyotikle oral provokasyon testi yapılmasında yarar vardır<sup>[191]</sup>.

#### Deri prik/İD testlerin emniyeti

- Doğru yöntemlerle ve doğru endikasyon ile yapıldığı takdirde BL antibiyotiklerle yapılan deri testleri sırasında sistemik reaksiyon oluşması ihtimali çok düşüktür<sup>[232,234]</sup>. Geniş kapsamlı bir çalışmada penisilin deri testi yapılan 1710 hastadan yalnızca 2 (%0.12)'sinde sistemik reaksiyon görülmüş, hiç ölüm olgusuna rastlanmamıştır<sup>[250]</sup>.

#### İn vitro yöntemler

- Allerjen IgE düzeyleri, RAST veya RIA yöntemleriyle ölçülebilir<sup>[26]</sup>. Bu testler ticari olarak *ImmunoCAP*<sup>®</sup> FEIA yöntemi olarak bulunmakla birlikte bu testlerle yalnızca penisilol, amoksisilin, ampisilin ve sefak-



Şekil 12. Beta-laktam antibiyotik allerjilerinde erken olmayan (non-immediate) reaksiyonlarda testlerin uygulanması<sup>[153]</sup>.

lor test edilebilmektedir<sup>[89]</sup>. FEIA'nın duyarlılık oranı %38, özgüllüğü %87'dir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

- Bu testler arasında *CAST*; bazofillerin ilaçla uyarılması sonucu oluşan lökotrien düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanır. Bu testin duyarlılığı %46, özgüllüğü %80'dir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[93]</sup>.
- "Akım sitometrik bazofil aktivasyon testi" (BAT): Bu testte, ilaçla karşılaştırılan bazofil yüzeyindeki CD63 molekülleri ölçülür. Bu testin ise duyarlılığı %50, özgüllüğü %93'tür (**düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[251]</sup>.

#### Geç Tip Reaksiyona Yaklaşım

- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İD testin geç okuması önerilir (Şekil 12) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Ek tablo 2b).
- Geç tip BL allerjilerinde genel BL/yan zincir duyarlılığı ayırımı yapılmak isteniyorsa BL test allerjenleri iki grup halinde ve farklı günlerde uygulanabilir<sup>[153,232]</sup>.
- Penisilinlere karşı gelişen geç tip reaksiyonların araştırılmasında yama testi ve/veya İDT geç okuma testinin duyarlılık oranı %2.6-37.8 arasında değişmektedir. Uygun yöntemle yapıldığında bu testlerin geç tip BL allerjileri için özgüllüğünün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir<sup>[153,232]</sup>.

#### Prognoz

- BL antibiyotiklere duyarlılığı olan bireylerin %80'inde ilaçlardan uzak kalınması durumunda 10 yılın sonunda deri testleri çok yüksek bir oranda negatifleşmektedir<sup>[232]</sup>. BL antibiyotik allerjisi saptanan bireyleri ömür boyu bu ilaçlardan uzak tutmak, gereksiz yere vankomisin ve kinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmaktadır<sup>[252]</sup>.

#### Resensitizasyon ve testlerin yeniden yapılması

- Penisilin duyarlılığının kaybolduğu olgularda yeniden duyarlılık oluşması olasılığı vardır, ancak bu olasılık çok düşüktür<sup>[232]</sup>. BL allerjisi tanısı alan hastaların %15-23'ünde ilk testler negatif bulunup 4-6 hafta sonra testler tekrar edildiğinde in vivo testlerin pozitifleştiği görülmüştür. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından resensitizasyon olarak değerlendirilirken, bazı araştırmacılar ise deri testlerinin tekrar edilebilirliğinin (reproducibility) %100 olmaması (ortalama %90) nedeniyle hastaların test sonuçları arasında tutarsızlık olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>[3,63]</sup>.

- Penisilin deri testi negatif, ancak öykü pozitif olgularda tekrar penisilin kullanılacağına penisilin testinin tekrarı kişisel bazda değerlendirilmelidir. Eğer daha önceki penisilin uygulaması hastanede yatan hastada ve yüksek dozlarda yapılmışsa penisilin verileceğinde tekrar test önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### BL antibiyotik allerjisi olan olgularda alternatif antibiyotik seçimi

- BL antibiyotik kullanımı sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa aynı veya başka bir BL antibiyotik yerine mutlaka farklı gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır<sup>[253]</sup>.
- Penisilin veya bir BL antibiyotikle ateş veya makülopapüler döküntü olmuşsa diğer BL'lerle çapraz reaksiyon olasılığı %5'ten daha azdır. Bu durumda gerçekten gerekliyse başka bir BL antibiyotik verilebilir<sup>[253]</sup>.
- Çok ender durumlarda -nörosifiliz gibi- gerçekten penisilin kullanmak gerekebilir. Bu durumlarda bir allerji-immünoloji uzmanı tarafından "desensitizasyon" yapılması gerekir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[232]</sup>.
- BL antibiyotik allerjisi olan hastalarda makrolid, aminoglikozid, kinolonlar, vankomisin gibi BL dışı antibiyotikler tercih edilebilir. Ancak bu antibiyotikler de ilaç provokasyon testi yapıp tolere edildikleri gösterildikten sonra güvenli alternatif olarak önerilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### BETA-LAKTAM DIŞI ANTİBİYOTİK ALLERJİLERİ

- BL dışı antibiyotikler kinolonlar, makrolid antibiyotikler, sülfonamid grubu antibiyotikler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, imidazol grubu antibiyotikler ve vankomisinidir.
- BL antibiyotiklerin aksine bu gruplarla görülen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler ve yöntemler standardize değildir, validasyonları yapılmamıştır ve bu nedenlerle yaklaşım farklılıkları olabilmektedir.
- Bazı BL dışı antibiyotikler için önerilen prik, intradermal ve yama testi konsantrasyonları Ek Tablo 2a ve 2b'de, örnek kademeli doz artım protokolleri Ek Tablo 2c'de verilmiştir<sup>[73,74,135,154,155,182,255,256]</sup>.
- Yapılacak olan deri testleri ve ilaç provokasyon testleri için kontrendikasyonlar genel ilaç ADR yaklaşımların-dakilerle aynıdır (Tablo 11,15).

## KINOLONLAR

- Kinolonlar, genel olarak iyi tolere edilen ilaçlardır. Görülen yan etkiler sıklıkla hafif düzeydedir; gastro-intestinal ve sinir sistemi yan etkilerinin yanı sıra fototoksikite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmektedir<sup>[255,257]</sup>. En sık kullanılan kinolonlar siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasindir.
- Kinolonlar ile görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları son 10 yılda belirgin artış göstermiştir. İnsidans dört yılda %0.53'ten %5.96'ya yükselmiştir ve kinolonlar, antibiyotik allerjisi açısından, BL antibiyotiklerden sonra ikinci sıraya yerleşmiştir<sup>[258]</sup>.
- Kinolonlar ile hem erken hem de geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilmektedir<sup>[255,257,258]</sup>.

### Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

#### Epidemiyoloji

- Kinolonlar ile sıklıkla erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu görülür. Kinolonlara bağlı anafilaksi oranı 1-5/100.000 düzeyindedir, fatal anafilaksi bildirilmiştir. Farklı serilerdeki anafilaksi olgularının büyük çoğunluğundan moksifloksasin (%54-63.2) sorumludur<sup>[117,259,260]</sup>.
- Kinolonlara bağlı erken tip reaksiyonlarda IgE aracılı reaksiyonların yanı sıra non-IgE aracılı reaksiyonlar da rol oynar<sup>[117,260-262]</sup>. Her iki durumda da hastada görülen semptomlar benzer olduğundan ayrı ayrı insidans bilinmemektedir.
- Kişilerde kinolonlara karşı tespit edilen IgE yanıtının zaman içinde azalabileceği ve hatta bazı olgularda negatifleşebileceği gösterilmiştir<sup>[117,262]</sup>.

#### Çapraz reaksiyon

- Kinolonlar arasında çapraz reaksiyon varlığına işaret eden bulgular vardır. Kinolonlara karşı sIgE tespit edilen olguların %80'inde birden fazla kinolon ile pozitiflik tespit edilmiştir<sup>[262]</sup>. Ancak çapraz duyarlılığın oral provokasyon testiyle araştırıldığı az sayıda olgu sunumunda, çapraz reaksiyonlar için belirli bir patern ortaya konulamamıştır<sup>[220,263-265]</sup>.
- Kinolonlar ile nöromusküler bloke edici ajanlar arasında çapraz reaksiyon tanımlanmıştır<sup>[266]</sup>.

#### Yaklaşım

- Kinolonlara bağlı erken tip aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Değerlendirme ileride tekrar kinolon kullanımı gerekli olabilecek hasta grubu için yapılmamalıdır.

- Beş yıl içinde, güvenilir anafilaksi öyküsü olan olgularda, kinolonlar ile test yapılmamalıdır. Bu olgularda, kinolon kullanımı zorunlu ise direkt desensitizasyon yapılması önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[255]</sup>. Bunun nedeni kinolonlar ile deri testlerinin yeterince güvenilir olmaması ve çapraz reaksiyon olasılığının varlığıdır.
- Tekrar kinolon kullanım ihtiyacı olan ve reaksiyonu anafilaksi olmayan olgular zamandan bağımsız olarak teste alınabilir. Anafilaksi öyküsü olup, reaksiyon süresi beş yıldan uzun olan olgularda da, sIgE'nin zaman içinde azalma ihtimali nedeniyle kinolonlar ile test yapılabilir<sup>[255]</sup>.

#### Prik/İntradermal test

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu değerlendirmede kullanılan prik ve intradermal testler kinolonlar için valide değildir, yeterince standardize edilememiştir. Yanlış pozitiflik ve negatiflikler görülebilmektedir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[267]</sup>.
- Yanlış pozitiflik oranı %50'ler gibi yüksek düzeylerde olabilmektedir. Yanlış pozitiflikler kinolonların direkt mast hücre degranülasyonu yapıcı etkisinden kaynaklanmaktadır<sup>[117,267]</sup>.
- Yanlış negatiflik (deri testlerinin negatif olduğu olgularda, ilaç provokasyonunda pozitiflik bulunması) oranı %5-7'dir<sup>[114,267]</sup>.
- Kinolonlar ile yapılan prik ve intradermal testler için birçok farklı konsantrasyon kullanılmıştır (Ek Tablo 2a). İntradermal test için irritatif olmayan konsantrasyonun belirlenememiş olması dikkate değerdir<sup>[74,114,154,255]</sup>.

#### Deri testi sonuçlarına göre değerlendirme

- Pozitif deri testi varlığında sIgE aracılı reaksiyon ihtimali mevcuttur, bu nedenle şüpheli kinolonlardan ve çapraz reaksiyon ihtimali dışlanamayacağından diğer kinolonlardan kaçınılması, eğer kinolon kullanımı gerekli ise ilacın desensitizasyon ile verilmesi önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[255]</sup>. Ancak bu noktada deri testi pozitif olguların ancak %50'sinde oral provokasyonda reaksiyon gözlemlendiği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>[267]</sup>.
- Deri testi negatifliğinin, ilaç provokasyon testinin negatif çıkacağına iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir<sup>[255,267]</sup>. Ancak bu durum allerjik reaksiyon riskini tam olarak dışlayamaz. Bu nedenle hikayesi pozitif, deri testi negatif olguların kademeli doz artımıyla değerlendirilmesi uygun olacaktır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[255]</sup>.

### **İn vitro testler**

- Kinolonlarla gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmeye yönelik radyoimmünoassay ve bazofil aktivasyon testi kullanılmıştır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[113,114,117,262,268,269]</sup>.

### **İlaç provokasyon testi**

- Kinolonlar ile erken tip aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, provokasyon testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir<sup>[63,77,182]</sup>.
- Kademeli doz artımına 1/100'lük dozdan başlanarak, tam doza kadar 2-5 dozda ulaşılabilir. Doz aralıklarının 30 dakika-1 saat olması ve hastanın test bitiminde iki saat gözlenmesi önerilir. Doz şeması geçmiş hikayenin şiddetine ve reaksiyon üzerinden geçen zamana bağlı olarak düzenlenmelidir<sup>[255]</sup>. Kinolonlara bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi için uygulanabilecek provokasyon örnekleri Ek Tablo 2c'de verilmiştir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

### **Geç Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları**

- Kinolonlara bağlı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına daha az rastlanır. Bu reaksiyonlar arasında MPE, FİE, AGEP, SJS/TEN, serum hastalığı ve ilaca bağlı vaskülit yer almaktadır<sup>[270-276]</sup>.
- En sık görülen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu MPE'dir. Kinolon kullanan olguların %2-3'ünde görülür<sup>[270]</sup>. Genellikle kendi kendini sınırlar ve iyi seyirlidir.

### **Çapraz reaksiyon**

- Makülopapüler ekzantem açısından kinolonlar arasında düşük düzeyde çapraz reaksiyon mevcuttur. Gemifloksasin kullanımı ile makülopapüler ekzantem gelişenlerin %10 kadarında siprofloksasin kullanımıyla benzer reaksiyon geliştiği gösterilmiştir<sup>[277]</sup>.

### **Yaklaşım**

- Makülopapüler ekzantemlerin değerlendirmesi için yama testinin yarı tartışmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) (Ek tablo 2b)<sup>[114,270]</sup>. İntradermal geç okumayla ilgili veri yetersizdir<sup>[267]</sup>. Bu nedenlerle, makülopapüler ekzantem hikayesi olan hastalarda kinolon kullanımı mutlak gerekli ise, güvenli alternatif bulmaya yönelik olarak, şüpheli ilaç dışında bir kinolon ile kademeli doz artımı yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[255]</sup>.
- Diğer hayatı tehdit edici reaksiyonlarda (AGEP, SJS, TEN gibi) ise hastanın ilaca tekrar maruz bırakılması ciddi reaksiyonlarla sonlanabileceğinden test veya kademeli doz artımı yapılmamalıdır.

- Kinolonlara bağlı geç reaksiyonların değerlendirmesine yönelik lenfosit transformasyon testinin kullanıldığı tek bir çalışmada altı hastanın tamamında test pozitif bulunmuştur<sup>[270]</sup>.

### **İlaç provokasyon testi**

- Kinolonlar ile geç tip aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, provokasyon testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir<sup>[63,77,182]</sup>.
- Kademeli doz artımı, ilacın 1/10-1/100'ünün uygulanmasını takiben, bir saat sonra tamamının uygulanması şeklinde yapılabilir. Doz aralığı ve doz sayısı gerekli durumlarda birey bazında değerlendirilerek artırılmalıdır. Geç tip ilaç reaksiyonlarının günler içerisinde ortaya çıkabileceği, geç tip ilaç reaksiyonlarında kademeli doz artımıyla ilgili yeterli verinin olmadığı göz önünde bulundurulmalı, gerekli olduğu düşünülen durumlarda test günlere yayılmalı ve hasta bu konuda uyarılmalıdır<sup>[255]</sup>.

### **MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER**

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

### **Epidemiyoloji ve Klinik**

- Makrolidlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları, BL antibiyotiklere, sülfonamidlere ve florokinolonlara göre daha az sıklıkla görülür (%0.4-3)<sup>[278]</sup>.
- Makrolid antibiyotiklerle hem erken hem de geç tip allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Erken tip allerjik reaksiyonlar daha çok ürtiker/anjioödem şeklinde olmakla birlikte, anafilaksi gelişen olgular da mevcuttur<sup>[278-281]</sup>.
- Makrolidlere bağlı geç tip allerjik reaksiyonlar daha çok olgu sunumları/serileri halinde bildirilmiştir. MPE, kontakt dermatit, FİE, SJS, TEN, vaskülit, pulmoner eozinofili bildirilen reaksiyonlar arasındadır<sup>[282-293]</sup>.

### **Çapraz Reaksiyonlar**

- Makrolidlerin allerjik determinantı iyi tanımlanmamıştır. Ancak bu grup antibiyotiklerin yapısal farklılıklarının belirgin olması nedeniyle ciddi çapraz reaksiyon beklenilmez.
- Çapraz reaksiyon varlığını değerlendiren az sayıda olgu sunumu mevcuttur. Bunların büyük çoğunluğunda makrolidler arasında (erken ve/veya geç reaksiyonlar için) çapraz reaksiyon ortaya konulama-

miştir. Ancak az sayıda olgu sunumunda, erken ve geç tip reaksiyonlar için çapraz reaksiyon bildirilmiştir.<sup>[278,282,286,294-298]</sup>

### Yaklaşım

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

### Deri Testleri

- Makrolid antibiyotikler için deri testleri yeterince valide değildir. İrritan olmayan dozlarda yapılması gerekir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- İntradermal test için iritatif olmayan test konsantrasyonu klaritromisin ve eritromisin için 0.05 mg/mL, azitromisin için ise 0.01 mg/mL olarak bildirilmiştir (Ek Tablo 2a). Ancak deri testlerinin duyarlılık yüzdesi düşüktür ve negatif deri testi varlığında kademeli doz artımı yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[74,154,155,278]</sup>.
- Geç tip reaksiyonlarda yama testi kullanımına dair veriler daha da kısıtlıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) (Ek tablo 2b). Şüpheli ilaçla yama testinin yapıldığı nadir olgular bildirilmiştir. Pozitiflik tespit edilen olgular mevcuttur, ancak diğer birçok olguda da test negatif bulunmuştur.<sup>[282,284-288,290,294,295,298]</sup>

### İlaç Provokasyon Testi

- Geçmiş hikayesi anafilaksi olan olgularda, ilaç kullanımını gerekli ise, kademeli doz artımı yerine desensitizasyon düşünülebilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[299]</sup>.
- Kademeli doz artımları testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir (Ek tablo 2c)<sup>[63,77,182]</sup>.
- Erken tip reaksiyonu olan olgularda kademeli doz artımına 1/100'lük dozdan başlanarak, tam doza kadar 2-5 dozda ulaşılabilir. Doz aralıklarının birer saat olması ve hastanın test bitiminde iki saat gözlenmesi önerilir. Doz şeması geçmiş hikayenin şiddetine ve reaksiyon üzerinden geçen zamana bağlı olarak düzenlenmelidir.<sup>[299]</sup>

- Geç tip reaksiyonlar için kademeli doz artımı, ilacın 1/10-1/100'ünün uygulanmasını takiben, bir saat sonra tamamının uygulanması şeklinde yapılabilir. Doz aralığı ve doz sayısı gerekli durumlarda birey bazında değerlendirilerek artırılmalıdır. Geç tip ilaç reaksiyonlarının günler içerisinde ortaya çıkabileceği, geç tip ilaç reaksiyonlarında kademeli doz artımıyla ilgili yeterli verinin olmadığı göz önünde bulundurulmalı, gerekli olduğu düşünülen durumlarda test günlere yayılmalı ve hasta bu konuda uyarılmalıdır.<sup>[299]</sup>

### SÜLFONAMİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

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

1. Antibakteriyel sülfonamidler: Bu grubun en sık kullanılan üyesi trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)'dür.
2. Nonantibakteriyel sülfonamidler: İçerisinde diüretikleri, hipoglisemikleri, antiinflamatuvarları ve antihipertansif ajanları (furosemid, hidrokloratiazid, asetazolamid, sumatriptan, gliburit, selekoksib, sülfasalazin) barındıran geniş bir gruptur.

### Epidemiyoloji ve Klinik

- Sülfonamid grubu antibiyotiklerle görülen allerjik reaksiyon oranlarında HIV enfeksiyonunun yaygınlaşmasıyla ciddi artışlar görülmüştür.
- HIV pozitifliği olmayan hasta grubunda allerjik reaksiyon oranı %2-3'tür. HIV pozitif/AIDS olgularında ise %50'ye varan allerjik reaksiyon oranları bildirilmiştir.<sup>[300-302]</sup>
- Sülfonamid grubu ilaçlarla dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da görülebilir.
- En sık görülen reaksiyonlar geç tip, T hücre ilişkili, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonların da büyük kısmını makülopapüler erüpsiyon oluşturur. Ancak FİE, eritema multiforme, SJS/TEN ve DRESS de görülebilir.<sup>[303]</sup>
- Sülfonamid grubu antibiyotiklere karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker/anjiyoödem, anafilaksi) gösterilmiştir, ancak sık değildir.<sup>[304]</sup>

### Çapraz Reaksiyon

- Sülfonamidler için standardize edilmiş allerji testlerinin olmaması nedeniyle, sülfonamid grubu ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyona dair bilgiler genellikle gözlemsel çalışma kaynaklıdır.



- Antibakteriyel sülfonamidler arasında içerdikleri ortak sülfonil-arilamin nedeniyle çapraz reaksiyon görülebilir. Antibakteriyel ve nonantibakteriyel sülfonamidler arasında önemli çapraz reaksiyon varlığını düşündüren veriler bulunmaktadır.<sup>[301,304-307]</sup>

#### Yaklaşım

- Sülfonamid grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli yöntemdir. Ancak hastanın sülfonamid grubu ilaç (antibakteriyel veya nonantibakteriyel) kullanımı gerekli ise hasta değerlendirilmeye alınmalıdır.
- Sülfonamid antibiyotiklerle gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirmesi temelde hikaye ve provokasyon testine dayanır. Deri testlerinin kullanılabilirliği kısıtlıdır (Ek tablo 2a). Rutin kullanıma girmiş in vitro test bulunmamaktadır.
- Hastanın değerlendirmesinde izlenecek yöntem konusunda hastanın geçmiş reaksiyonlarına göre karar verilmelidir.

#### Sülfonamid Grubu Antibiyotiklerle Makülopapüler Döküntü Öyküsü Olan Olguda Tekrar Sülfonamid Kullanımı

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise;
  - Çapraz reaksiyon ihtimalinin çok düşük olması göz önüne alınarak ilacın direkt kullanımı bir seçenek olabilir.<sup>[305]</sup>
  - Ancak özellikle çoklu ilaç duyarlılığı sendromu olan olgularda çapraz reaksiyon ihtimali tamamen dışlanamayacağından ilacın kademeli doz artımıyla uygulanması daha uygun olacaktır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[305]</sup>.
- Aynı gruptan (antibakteriyel sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise, örn. TMP-SMX allerjisi olan olguda ilacın tekrar kullanımı gündemde ise; desensitizasyon işlemi uygulanmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[305]</sup>.

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

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımını gerekli ve hayati önemi varsa;
  - Yavaş desensitizasyon uygulanabilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[305]</sup>.
- Aynı gruptan (antibakteriyel sülfonamid) ilaca veya şüpheli ajana tekrar maruz bırakmak (deri testi, kademeli doz artımı veya desensitizasyon) kontrendikedir.<sup>[305]</sup>

#### Sülfonamid Grubu Antibiyotiklerle Anafilaksi Öyküsü Olan Olguda Tekrar Sülfonamid Kullanımı

- Farklı gruptan (nonantimikrobiyal sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise;
  - Sülfonamid grubu ilaçlarla erken tip reaksiyon gelişimi nadir olduğundan bu konuda yeterli veri yoktur. Mutlak kullanım gerekli ise hasta kademeli doz artımıyla değerlendirilebilir.<sup>[305]</sup>
- Aynı gruptan (antibakteriyel sülfonamid) ilaç kullanımı gerekli ise, örn. TMP-SMX allerjisi olan olguda ilacın tekrar kullanımı gündemde ise;
  - Desensitizasyon düşünülmelidir.<sup>[305]</sup>

#### Deri Testleri ve İn Vitro Testler

- Sülfonamid grubu ilaçların önemli antijenik determinantları, ilacın metabolizmasıyla oluşur. Bu nedenle yapılacak deri testlerinin yararı belirgin değildir. TMP-SMX için irritatif olmayan prik ve intradermal test konsantrasyonları sırasıyla 80 mg/mL ve 0.8 mg/mL olarak bildirilmiştir (Ek tablo 2a) (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Rutin kullanıma girmiş in vitro test bulunmamaktadır.<sup>[74,154,155,302]</sup>

#### İlaç Provokasyon Testi

- Sülfonamidler ile kademeli doz artımı için özel tanımlanmış protokoller yoktur. Kademeli doz artımları testleri genel ilaç provokasyon testi kuralları içerisinde gerçekleştirilmelidir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[63,77,182]</sup>.
- Başlangıç dozu geçmiş hikayenin şiddetine ve üzerinden geçen zamana bağlı olarak 1/1000 ile 1/10 arasında değişebilir. Her basamakta 3-10 katlık artışlar yapılabilir. Dozlar arasındaki süre, geçmiş reaksiyonların özellikleri göz önüne alınarak, reaksiyon gelişmesi için yeterli zamanı tanıyacak şekilde ayarlanmalıdır.<sup>[305]</sup>

#### AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler özellikle hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde kullanılan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır.

#### Epidemiyoloji ve Klinik

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Topikal kullanıma bağlı reaksiyonlar ön plandadır.
- Topikal olarak kullanılan aminoglikozidler ile, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları azımsanmayacak düzeyde görülür. Neomisin ile %1.2-5.4, streptomisin ile %2 gentamisin ve amikasin ile %0.1-2 ve kanamisin ile %0.1-0.5 oranında reaksiyon bildirilmiştir.<sup>[66]</sup>



- Lokal reaksiyonların yanı sıra makülopapüler döküntü, FİE, TEN, DRESS bildirilmiştir<sup>[309,310]</sup>.
- Erken tip reaksiyonlar olgu sunumları düzeyindedir, az sayıda olguda anafilaksi bildirilmiştir<sup>[311,312]</sup>.

#### Çapraz Reaksiyon

- Hem erken hem de geç tip reaksiyonlarda, ilaçlar arasında önemli düzeyde çapraz reaksiyon mevcuttur.
- Kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, neomisin arasında %50'lere varan çapraz reaksiyon ihtimali mevcuttur. Bu grupta streptomisin arasındaki çapraz reaksiyon oranı ise %1-5 düzeyindedir<sup>[313]</sup>.

#### Yaklaşım

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

#### Deri Testleri

- Aminoglikozid aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde deri testlerin kullanımıyla ilgili ancak nadir olgu sunumları mevcuttur. Test konsantrasyonları valide edilmemiştir.
- Gentamisin ve tobramisin için irritatif olmayan en yüksek konsantrasyonlar sırasıyla 0.4 mg/mL ve 4 mg/mL'dir<sup>[278]</sup>. Streptomisin ile deri testi esnasında anafilaksi bildirilmiş olması nedeniyle teste 1 ng/mL gibi düşük konsantrasyonlardan başlanılmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[312,314]</sup>.
- Geç reaksiyonların değerlendirilmesi için yama testi kullanımı önerilmektedir (Ek tablo 2b). Neomisin, gentamisin ve tobramisin için %20'lik konsantrasyon, streptomisin için %1-5'lik konsantrasyon önerilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[256]</sup>.

#### TETRASİKLINLER

Bu grup ilaç içinde en sık kullanılanlar minosiklin ve doksisiklidir.

#### Epidemiyoloji ve Klinik

- Tetrasiklinlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir, hem erken hem de geç tip reaksiyonlar görülebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük çoğunluğu minosiklin ile görülmektedir<sup>[315]</sup>.
- Erken tip reaksiyonlar olgu sunumları düzeyindedir, ancak anafilaksi bildirilmiştir<sup>[316,317]</sup>.
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da nadir olmakla birlikte fiks ilaç erüpsiyonunun yanı sıra, ilaca bağlı lüpus, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, SJS, DRESS, eozinofilik pnömoni görülebilir<sup>[318-320]</sup>.

- Tetrasiklinlere bağlı ototoksik ve fotoallerjik reaksiyonlar görülebilir. Fotoallerjik reaksiyonlar genellikle ilaç kullanımından beş gün sonra görülmekle birlikte, saatler içinde de gelişebilir.

#### Çapraz Reaksiyon

- Tetrasiklinler arasında çapraz reaksiyon varlığına ilişkin kesin bilgi yoktur.

#### Yaklaşım

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

#### Deri Testleri

- Doksisiklin için, prik ve intradermal testlerde maksimum irritatif olmayan konsantrasyon 20 mg/mL ve 2 mg/mL olarak bildirilmiştir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[73]</sup>. Tetrasiklin hidroklorid ve minosiklin ile görülen iki anafilaksi olgusunda ise "prik to prik" olarak yapılan deri testinde pozitiflik tespit edilmiştir<sup>[317,322]</sup>.
- Tetrasiklinler ile görülen geç tip reaksiyonların ciddiyeti nedeniyle olgulara yama testi uygulaması sıklıkla yapılmamıştır. Bu nedenle yama testlerinin kullanımı konusunda kesin veriler yoktur.
- Fotoallerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde, fotoyama testi için hazırlanmış kılavuzlar takip edilmelidir<sup>[323]</sup>.

#### İMİDAZOL GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Anaerop mikroorganizmalara ve protozoalara karşı etkili önemli bir ilaç grubudur. Bu grup antibiyotikler arasında en sık kullanılanlar metronidazol, albendazol, ketokonazol ve mikonazoldür.

#### Epidemiyoloji ve Klinik

- İmidazol grubu antibiyotikler ile aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Olgu sunumlarında erken ve geç reaksiyonlar bildirilmiştir<sup>[324-331]</sup>.

#### Çapraz Reaksiyon

- Çapraz reaksiyonu değerlendirecek yeterli veri yoktur. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için olgu bazında bilgiler mevcuttur. Çapraz reaksiyon gösterilen olguların yanı sıra gösterilemeyen olgular da bildirilmiştir<sup>[328,330,331]</sup>.

### Yaklaşım

- Tetrasiklin grubu antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü olan olgularda, bu ilaç grubundan kaçınmak en güvenli ve basit yöntemdir. Çapraz reaksiyon ihtimali nedeniyle öyküsü olan olgularda tüm tetrasiklinlerin kısıtlanması önerilir.
- Eğer ilacın kullanımı mutlak gerekli ve geçmiş reaksiyon hayatı tehdit edici bir reaksiyon değilse, olgu önce deri testleriyle değerlendirilebilir. Ancak bu testlerin validasyonlarının olmaması nedeniyle, ilacın kullanım öncesinde kademeli doz artımı yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

### Deri Testleri

- Olgu sayısındaki azlık nedeniyle deri testlerinin yararı konusunda yorum yapmak güçtür (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Prik testlerin genel olarak duyarlılık yüzdesinin düşük olduğu söylenilebilir. Yapılan prik testler daha çok negatif olma eğilimindedir<sup>[327,328]</sup>. Ancak metronidazol ile anafilaksi olan bir olguda, 125 mg/mL konsantrasyonda deri testi pozitif bulunmuştur<sup>[324]</sup>.
- Bir olguda etkilenen bölgeye konulan yama testinde pozitiflik tespit edilmiştir<sup>[329]</sup>.

### VANKOMİSİN

Vankomisin glikopeptid antibiyotiklerin bir üyesidir. Glikopeptid antibiyotikler metisiline dirençli gram-pozitif organizmaların tedavisi için önemli ilaçlardır. Vankomisin filebit, nefrotoksisite, ototoksisite ve nötropeni gibi yan etkilerin yanı sıra aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir<sup>[332]</sup>.

### Epidemiyoloji ve Klinik

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

### Kırmızı Adam Sendromu

- İnsidansı, tedavi amaçlı kullanımlarda %3.7-47, sağlıklı gönüllülerde %30-90 gibi yüksek düzeydedir<sup>[332]</sup>.
- Ciddi reaksiyonlar daha çok 40 yaş altında özellikle çocuklarda görülür<sup>[333]</sup>.
- Kırmızı adam sendromu, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir. Sıklıkla vücudun üst kısmı, boyun ve baş bölgesini kapsar. Baş ağrısı, döküntü, ateş ve ağız çevresinde parestezi eşlik edebilir. Daha az sıklıkla anjiyoödem, sırt ve göğüs ağrısı, nefes darlığı, hipotan-

siyon görülebilir. Nadiren hayatı tehdit edicidir, ancak ciddi kardiyovasküler toksisite ve hatta kardiyak arrest bildirilmiştir<sup>[334,335]</sup>.

- Reaksiyon, vankomisin direkt mast hücre aktivasyonuna yol açmasından kaynaklanır. Genellikle infüzyon hızı ile ilişkilidir. Infüzyon hızının 1 g/saat'in altında tutulduğu durumlarda insidans %5-13'e düşer<sup>[333]</sup>.
- Diğer direkt mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanların (opioidler, radyokontrast madde, bazı kas gevşeticiler gibi) birlikte kullanımı reaksiyon için predispozan olabilir. Bu nedenle eş zamanlı veya yakın zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.
- Reaksiyonun önlenmesi veya şiddetinin azaltılması için;
  - Infüzyon hızının 1 g/saat'in altında olması önemlidir.
  - Infüzyon öncesinde antihistaminik uygulanmasına yönelik veriler mevcuttur. Hızlı vankomisin uygulamasında (infüzyon hızı > 1 g/saat olan durumlarda) H<sub>1</sub> antihistaminik ile premedikasyon önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kombinasyonunu (difenhidramin, simetidin gibi) öneren gruplar da vardır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[336,337]</sup>.
  - Yavaş infüzyon uygulamasında profilaksi gerekliliği netleşmemiştir. Profilaksi verilecekse H<sub>1</sub> reseptör antagonisti yeterlidir.

### Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Vankomisin ile IgE aracılı reaksiyonlar nadirdir. Ancak anafilaksi bildirilmiştir<sup>[338,339]</sup>.

### Geç Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında en çok makülopapüler ekzantem görülür. DRESS, SJS, TEN, FİE, lökoklastik vaskülit ve ilaç ateşi olguları bildirilmiştir<sup>[340-347]</sup>.

### Çapraz Reaksiyon

- Glikopeptid antibiyotiklerin diğer üyesi olan teikoplanin, vankomisin kadar etkin, ancak daha az yan etkiye sahiptir. Genellikle vankomisine bağlı ciddi yan etkiler görüldüğünde alternatif ilaç olarak düşünülür<sup>[324]</sup>.
- Vankomisin ile aşırı duyarlılık olan olgularda teikoplanin kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Ancak mevcut bulgular çapraz reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir<sup>[340-342]</sup>.
- Vankomisin kullanımı ile ilaç ateşi, döküntü, nötropeni gelişen hastalarda, teikoplanine geçildiğinde yal-

nız %10 hastada ateş, döküntü tekrarlamıştır. Ancak vankomisinle nötropeni gelişenlerin %50'sinde teikoplanin ile de nötropeni olduğu görülmüştür<sup>[340]</sup>. Olgu bazında her iki ilaçla DRESS ve vaskülit gelişimi bildirilmiştir<sup>[341,342,348]</sup>.

- Teikoplanin ile kırmızı adam sendromu ve tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sık değildir

#### Yaklaşım

- Vankomisin ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde in vivo ve in vitro testlerin kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle reaksiyon görülen olguda vankomisin uygulaması tekrar gerekliyse;
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, tekrar vankomisin uygulaması desensitizasyonla yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Premedikasyon ve hız azaltımına rağmen kırmızı adam sendromu görülen olgularda da, tekrar vankomisin uygulamasının, desensitizasyonla yapılması düşünülebilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Anafilaksi ve ağır kırmızı adam sendromlarının ayrımı hastanın daha sonraki tedavisini yönlendirmek açısından önemlidir. Bu konuda serum triptaz düzeylerinin yararlı olabileceğine dair yayınlar vardır ancak bu konu netlik kazanmamıştır<sup>[349]</sup>.

#### Deri Testleri ve İn Vitro Testler

- Deri testleri valide edilmemiştir. Ancak olgu sunumları şeklinde bildirimler mevcuttur. Prik ve intradermal test için irritatif olmayan konsantrasyon sırasıyla 50 mg/mL ve 0.005 mg/mL'dir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) (Ek tablo 2a).
- Yama test konsantrasyonları için de bilgi oldukça kısıtlıdır. Bir olguda %0.005'lik konsantrasyonda pozitiflik tespit edilmiştir (Ek tablo 2b)<sup>[350]</sup>.

#### GENEL ANESTEZİKLER

- Anesteziye hasta işlemin başından sonuna kadar ilaç, antiseptik madde, lateks gibi hasta için risk taşıyan pek çok madde ve işlemler karşı karşıya kalmaktadır. Önemli olan hastanın bu süreçten zarar görmeden çıkmasını sağlamaktır.
- Perioperatif dönemde en sık karşılaşılan reaksiyonlar ilaç (ağrı kesici, antibiyotik), lateks, genel anestezi, damar genişletici serum ve nadir de olsa sterilizan maddelere karşı gelişen istenmeyen reaksiyonlardır<sup>[36,132,351,352]</sup>. Genel anestezi sırasında pek çok ilaç kullanılmakta olup, bunların pek çoğu da allerji riski taşımaktadır (Tablo 27)<sup>[56]</sup>.

**Tablo 27. Genel anestezi sırasında kullanılan ajanlar**

#### İnhalasyon dışı uygulanan genel anestezi ajanları

##### İndüksiyon fazı ajanları

##### Barbitüratlar

- Tiopental
- Sekobarbital
- Metoheksital

##### Benzodiazepinler

- Diazepam
- Lorazepam
- Midazolam

##### Opioidler

- Meperidin
- Morfin
- Fentanil
- Sulfentanil
- Alfentanil

Ketamine

Etomidate

Propofol

Droperidol

##### Kas gevşetici ajanlar

Depolarizan (kısa etkili) ajanlar

- Süksinil kolin
- Dekametonyum

Depolarizan olmayan ajanlar

Uzun etkili

- Tubokurarin
- Metokurarin
- Doksakurium
- Pankuronium
- Pipekuronium
- Gallamin

Orta etkili

- Atrakurium
- Vekuronium
- Rokuronium

Kısa etkili

- Mivakurium

##### Kolinesteraz inhibitörleri

- Neostigmin
- Piridostigmin
- Edrofonium
- Fisostigmin

##### Antikolinergik ajanlar

- Atropin
- Glikopirolat

### Anestezi Sırasında Gelişen Allerjik Reaksiyonlar

- Anestezi sırasında görülen reaksiyonların %60-70'i IgE aracılığıyla oluşur<sup>[132]</sup>.
- IgE'ye bağlı olmayan reaksiyon sıklığı da küçümsenmeyecek orandadır.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonuyla ilişkili ölüm, anoksik serebral hasara bağlıdır ve ülkeden ülkeye değişmekle birlikte sıklığı %6-9 arasında değişmektedir<sup>[132]</sup>. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları 1/10.000 ila 1/20.000 arasındadır.
- Anestezi sırasında erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu olan ajanlar sırasıyla nöromusküler bloke ediciler %63, lateks %14, hipnotikler %7, anti-biyotikler %6, plazma yerini alan maddeler %3, morfin benzeri maddelerle %2 olarak bildirilmiştir. Halojenli ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu şimdiye kadar bildirilmemiştir. Aprotinin, klorheksidin, papain, heparin, patent ya da metilen blue ve NSAİİ'ler yine perioperatuar dönemde erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilecek ajanlardır<sup>[353]</sup>.

### Klinik Özellikler

- IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti, nonallerjik reaksiyonlara göre daha fazladır<sup>[353]</sup>.
- Anestezi sırasında cilt reaksiyonunun olmaması anafilaksiyi dışlamaz.
- Anestezi almış hastadaki taşikardi, hipotansiyon, hava yolu direncinde artma gibi belirtiler ilaç yan etkisi gibi yanlış algılanabilir, ancak allerjik reaksiyon mutlaka akıldan tutulmalıdır.
- IgE bağımlı ya da IgE bağımlı olmayan reaksiyonları anafilaksi sırasında ayırt etmek mümkün değildir. Ancak IgE aracılı reaksiyonlar daha şiddetlidir<sup>[353]</sup>. Reaksiyonlar anestezinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabileceği gibi genellikle indüksiyon fazının ilk aşamasında ortaya çıkar ve ilerler<sup>[353]</sup>.
- Anesteziklerle geç tip reaksiyon sık değildir.

### Kas Gevşetici Ajanlar

- En sık aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan genel anestezik ajanlar kas gevşeticilerdir ve aralarında çapraz reaksiyon vardır<sup>[353,354]</sup>.
- Çapraz reaksiyondan quaterner ya da tersiyer amonyum iyonları sorumludur. Folkodin içeren antitüssif kullanılan ülkelerde sıklık daha fazladır<sup>[355]</sup>.
- Madde ile ilk temasta dahi reaksiyon ortaya çıkabilir. Kas gevşeticilerle oluşan IgE'ye bağlı reaksiyonlar oldukça şiddetlidir<sup>[353]</sup>.
- Bunların arasında en sık reaksiyona neden olan ajan süksametyumdur.

### Opioidler

- Opioidler doğrudan histamin salınımına neden olarak cilt testlerinde yanlış pozitifliğe neden olur<sup>[356]</sup>.
- Yanlış pozitif sonuçları önlemek için şüpheli ajan testine en dilüe hali ile başlanması önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[356]</sup>.
- Opioidler için optimal cilt testi konsantrasyonu tam olarak belli değildir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Fentanil ve morfin için test dozları Ek Tablo 4a'da verilmiştir.
- On altı sağlıklı kontrolde 0.01 µg/mL kodein, 0.5 µg/mL petidin, 1.7 µg/mL tardamol iritan olmayan cilt testi dozları olarak bulunmuştur.
- Geç tip allerjik mekanizmayla gelişen reaksiyonlarda yama testi kullanılabilir. Test için kullanılacak bileşim (su, petrolatum ya da etanol gibi) standart değildir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). %3 ya da %5'lik petrolatum ile hazırlanan diasetil morfin iritan değildir.

### Perioperatuar Dönemde Aşırı Tip Duyarlılık Reaksiyonu Geçiren Hastalarda Yaklaşım

#### Ortaya çıkan klinik tablonun tedavisi

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

#### Tanıya yönelik uygulamalar

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

#### Triptaz düzeyi ölçümü

- Serum triptaz düzeyi 25 µg/L'nin üzerindeyse IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürür. Düzeylerin normal olması reaksiyonu dışlatmaz.

- Serum triptaz düzeyleri zaman ve reaksiyon şiddetiyle ilişkili olup hafif ve orta şiddetteki reaksiyonlarda 15-60 dakika arasında, 3 ve 4. derecedeki reaksiyonlarda 30 dakika-2 saat arasında serum örnekleri alınması gerekir. Eğer reaksiyon çok şiddetliyse triptaz yüksekliği altı saate kadar devam eder.
- Eğer reaksiyon sadece cilt ve mukozaya sınırlıysa ya da hafif sistemik reaksiyonsa triptaz düzeyi normal olabilir.
- Triptaz bazal seviyelerini öğrenebilmek ve altta yatan mastositoz gibi hastalıkları dışlamak için klinik tamamen düzeldikten sonra da seviyeleri ölçmek gerekir.

#### Histamin düzeyi ölçümü

- Plazma histamin konsantrasyonuna reaksiyon başlar başlamaz bakılması gerekir, yarılanma ömrü 15-20 dakika arasındadır. Şiddetli reaksiyonda yükseklik 2 saate kadar devam edebilir<sup>[132]</sup>.
- Histamin tayininde yanlış pozitif sonuçlanabilecek durumları engellemek için eğer örnekler daha sonra bakılacaksa, kan santrifüj edilip serum aspire edilmeli, aspirasyon sırasında bazofil içerebilecek örnek alınmamalı ve -20°'de saklanmalıdır. Altı aydan büyük gebeliği olanlarda ve heparin kullanan hastalarda diamin oksidaz düzeyi yüksek olacağından yanlış pozitif sonuç alınabilir.

#### Diğer mediyatörler

- İdrar lökotrien düzeyi ölçümünün henüz anestezi sırasında geçirilen reaksiyonda belirleyici olup olmadığı kesin değildir. Total IgE ölçümününse yeri yoktur<sup>[132]</sup>.

#### slgE ölçümü

- Quaterner amonyum iyonlarına karşı slgE tayini nöromusküler blokan ajanlar, lateks, tiopental, BL antibiyotikler ve klorheksidin duyarlılığını yansıtmaya açısından yararlı olabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[132]</sup>. slgE ölçümü cilt testlerinin yerini alamaz. Nöromusküler blokan ajanlarla yaşanan reaksiyondan yıllar sonra bile quaterner amonyum iyonlarına karşı slgE pozitifliği devam eder.
- *Spesifik antiquaterner test (SAQ)* ya da *P-aminophenylphosphoryl-choline radioimmünosay (PAPPC-RIA)* gibi güncel ve daha spesifik teknikler de kullanılabilir.

#### Hücresel analizler

- Bazofil aktivasyon test, histamin salınım testi, lökotrien release testleri kullanılacak analizlerdir.

- Eğer şüpheli ajan belliyse ve cilt testi negatifse bu durumda hücresel testlerden faydalanılabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Dermografizm, yaygın atopik dermatit, yaşlılık, anti-depresan ya da antihistaminik kullanma gereği varlığında hücresel testler faydalı olabilir.

#### Deri testleri

- Allerjik mediyatörlerin yenilenebilmesi için cilt testlerini reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapmak daha uygun olur (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Ancak daha önce yapmak gerekirse yanlış negatif sonuç olabileceği hatırlanmalı, sonuç pozitifse kabul edilmelidir. Diğer ilaç testlerinde alınması gereken önlemler ve uyulması gereken prosedürler genel anestezi testleri için de geçerlidir (Tablo 11).
- Temel prensip, genel anestezi sırasında kullanılan anestezi, lateks, antibiyotik vb. tüm ajanlarla test yapılmasıdır. Anestezi uzmanı ve allerjistin olguya ortak yaklaşımı ile hangi testlerin uygulanacağına karar verilir. Pek çok anestezi ajanı için güvenilir ve deri testlerinde irrite etmeyen test dozları belirlenmiştir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Ek Tablo 4a).
- Erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan birçok ajanın hazır cilt ve intradermal test (IDT) solüsyonları vardır. Ancak ticari şekilleri elde edilemiyorsa Ek Tablo 4a'da verilen konsantrasyonlarla testler yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Prik test

1. Prik testte mutlaka negatif kontrol (salin) ve pozitif kontrol (histamin 10 mg/mL ya da %9 kodein fosfat) kullanılmalıdır.
2. Test edilen ilacın sulandırılmamış şekli ile prik testler yapılır. Ciddi öykü tanımlayan olgularda prik testler daha sulandırılmış ilaç solüsyonuyla yapılır.

#### Intradermal testler (IDT)

Intradermal testlerin duyarlılığının prik teste göre daha fazla olduğu söylenebilir.

- a. Cilt prik testi negatifse intradermal teste nöromusküler blokan ajanlarla 1/1000, morfinle 1/10.000 konsantrasyonla başlanır.
- b. Eğer IDT negatifse her defasında 10 kat konsantre solüsyon kullanılarak 20 dakika aralarla testlere devam edilir.
- c. IDT'de, ciltte 4 mm ya da daha fazla kabarıklık oluşturacak şekilde 0.02-0.05 mL ilaç solüsyonu uygulanır.

- d. İDT'de negatif ve pozitif kontrollerle de test yapılmamıştır.
- e. Test yapılacak dozlar Ek Tablo 4a'da belirtilen dozları aşarsa yanlış pozitiflik söz konusu olabilir, o nedenle bu dozlara dikkat edilmelidir.
- f. Nöromusküler blokan ajanlarla pozitiflik saptanırsa çapraz reaksiyon açısından diğer nöromusküler blokan ajanlarla da test yapmak gerekir. Cilt testlerinin duyarlılığı zaman içinde azalabilir. Ancak nöromusküler blokan ajanlarda duyarlılık daha uzun devam eder.

#### Provokasyon testleri

- İlaç allerji testlerinde en geçerli olan bu yöntem genel anesteziğin doğal etkilerinden dolayı kullanılmaz.

#### LOKAL ANESTEZİKLER

- Lokal anesteziğin pek çok cerrahi, dental ve dermatolojik girişimin etkin analjezi sağlanarak yapılmasını sağlar. Kimyasal yapılarına göre lokal anesteziğin "esterler" ve "amidler" olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 28)<sup>[357-359]</sup>.
- Allerjik olduğunu ifade eden hastanın gerçekten allerjisi olup olmadığı araştırılmadığı takdirde ya cerrahi işlem anestezi yapmadan gerçekleştirilecek ya da hasta gereksiz olarak genel anestezi alacaktır<sup>[357]</sup>.

#### Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

- İngiltere'de ve Fransa'da büyük olgu örnekleriyle yapılan çalışmalar sonunda çok az sayıda hastada allerjik etyoloji kanıtlanmıştır.

- Lokal anesteziğe karşı IgE aracılığıyla gelişen Tip 1 reaksiyonlar çok nadirdir ve %1'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları ve özellikle IgE dışı mekanizmalarla ortaya çıkan olaylar ise daha sık görülür<sup>[56,360-364]</sup>.
- Amino-ester grubu daha fazla allerjenik olmakla birlikte amid grubu ilaçlar klinik pratikte daha fazla kullanıldığı için bu grup ile daha fazla reaksiyon bildirilmiştir<sup>[358-360,365]</sup>. En sık mepivakain, lidokain, bupivakain, artikain, levobupivakain ve ropivakain ile Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır<sup>[359,365]</sup>.
- Topikal olarak sık kullanılan bir ajan olan benzokaine karşı olguların %5'inde duyarlılık gelişir; bu ajan kokain ve tetrakain ile de çapraz reaktivite gösterebilir<sup>[362]</sup>.
- İlaç allerjisi öyküsü olan ve daha önce anestezi ile reaksiyon yaşamış kişiler daha fazla risk taşır<sup>[56]</sup>. Sağlık çalışanlarında özellikle cerrahi branş hemşirelerinde ve diş hekimlerinde lokal anestezi ilaçlarına allerjilerin normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır<sup>[366]</sup>.
- Genel olarak amidler arasında grup içi çapraz reaktivite gösterilmiş olup amid ve esterler arasında çapraz duyarlılaşma bildirilmemiştir<sup>[359,361,366,367]</sup>. Amid grubu içinde de özellikle lidokain ve mepivakain arasında çapraz duyarlılık mevcuttur<sup>[368]</sup>.

**Tablo 28. Lokal anesteziğin sınıflaması ve ülkemizde bulunan lokal anesteziğin ajanları**

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



### Patogenez ve Klinik

- Lokal anesteziyelere karşı Tip I ve Tip IV reaksiyon tanımlanmıştır<sup>[358-360]</sup>. Nadiren immün kompleks reaksiyonlarının da görülebileceği bildirilmiştir.<sup>[360]</sup>
- Lokal anesteziyelere ilaçlar klinik olarak immünolojik orijinli olaylardan ayırt edilmesi gereken anafilaktoid reaksiyonlar da yaratabilir. Ayrıca, IgE aracılı olmayan reaksiyonlar da sık görülür.<sup>[358-361,369]</sup>
- Tip 1 reaksiyonlarda kaşıntı, ürtiker, komşu olmayan dokularda anjiyoödem, bronkospazm ve anafilaksi görülebilir.<sup>[359]</sup>
- Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu ile gelişen allerjik kontakt dermatit ilaç uygulanmasından sonraki 48-72 saat içinde temas bölgesine lokalize ekzematöz, kaşıntılı raş, veziküller ve sıvıyıyla ortaya çıkar. Nadiren iki saate kadar erken gelişebilir.<sup>[362]</sup> Kontakt dermatit oluşumunda lokal anesteziyelere ilaçların önemli rol oynadığı görülmüştür.<sup>[370]</sup>
- Esterlerin amino ester yapısı para amino benzoik asit (PABA) ile yapı benzerliği gösterir; bu madde losyon, kozmetik, güneş kremi gibi birçok ürün içinde mevcuttur. Bu şekilde lokal anesteziye kullanılmadan da duyarlılaşma gelişebilir. Metilparaben hem ester, hem amid grubu anesteziyelere eklenen antimikrobik bir koruyucudur ve PABA'ya metabolize olur.<sup>[359,367,371]</sup>
- Sülfidler ise epinefrin ve benzeri vazokonstriktör içeren preparatlarda bulunur.<sup>[359,371]</sup> Teorik olarak duyarlı astımlı kişilerde adrenalinli lokal anesteziyelere preparatların sülfid içermelerine bağlı paradoks bronkokonstriksiyon yaratabileceği düşünülebilir; ancak pratikte bu etki pek görülmez.<sup>[362]</sup>

### Tanı

- Lokal anesteziyelere bağlı duyarlılık tanısı anamnez, klinik bulgular, deri testleri, laboratuvar incelemeleri ve provokasyon testleriyle konur.<sup>[4,64,358,359,367]</sup>
- Anamnezde daha önce reaksiyon öyküsü olan kişilerde hikaye ile provokasyon testlerinin uyumu ancak %20 kadardır.<sup>[369]</sup> Buna rağmen öyküdeki detaylar, kullanılan özel preparat, ilaç içindeki katkıları, reaksiyona ilişkin tüm ayrıntılı bilgi ve varsa kayıtlar elde edilmelidir.

### Ayrırcı Tanı

- Tip 1 reaksiyonlarda ortaya çıkan dispne, hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop hem allerjik hem de nonallerjik reaksiyonlarda görülebilmektedir. Her zaman net ayırım olmasa da vazovagal senkop daha ziyade

bradikardi ve solukluk eşliğinde oluşur. Anafilakside ise taşikardi, flaşing, kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem görülür. Baş dönmesi ve paresteziler farmakolojik toksisite ile ilişkili olabilir. Ancak anksiyete ve panik varlığı klinik tabloyu daha abartılı hale getirebilir ve ciddi allerjik reaksiyonlarla karışmaya sebep olabilir. Psikomotor reaksiyonlarda hiperventilasyon, paresteziler, baş dönmesi, çarpıntı, taşikardi ve bulantı görülür. Sempatik sinir sistemi uyarısıyla taşikardi, hipertansiyon, anksiyete ve çarpıntı görülebilir. Lokal anesteziyelere preparatlarına eklenen adrenalin küçük dozlarda olsa da bazı kişilerde özellikle kalp hastalığı bulunanlarda, hipertansif ve hipertiroidili hastalarda, feokromositoma varlığında, antidepresan alanlarda daha fazla istenmeyen etkilere yol açabilir.<sup>[358,372-375]</sup>

- Epinefrin lokal vazokonstriksiyon yaparak ilaç etkisinin daha uzun sürmesini sağlarken kanamayı ve ilacın absorpsiyonunu azaltır.<sup>[357]</sup> Büyük lezyon nedeniyle yüksek dozda lokal anesteziye gerektiğinde epinefrine bağlı toksik etkiler artar. Sistemik toksisitenin en fazla görüldüğü grup bupivakaindir. Özellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle ilgili toksik etkiler görülür.<sup>[357,371]</sup> Prilokoinin metaboliti o-toluidinin hemoglobin molekülündeki Ferro (Fe<sup>2+</sup>) atomunu Ferrik (Fe<sup>3+</sup>) haline oksitlemesi sonucu gelişen met-hemoglobinemi, anafilaksi ile karışabilen hayati bir tablodur.<sup>[371,375]</sup>
- Tip IV reaksiyonların ayrırcı tanısında diğer temas yoluyla etkili olabilecek allerjenlerin dikkatle sorgulanması gerekir (topikal antibiyotikler, sütür materyalleri gibi). Daha önce kullanılmış olan lokal anesteziyelere, rektal, vajinal, cilt yoluyla uygulanan preparatların ve ortaya çıkmış reaksiyonların değerlendirilmesi gereklidir.<sup>[362,367]</sup>
- Ayrırcı tanıda akla gelmesi gerekenler perioperatif travmaya bağlı lokal şişme, solüsyonun iritan özelliği, yüksek volüm uygulanması, sert bir zeminle komşuluk nedeniyle gelişen iskemik nekroz, anesteziyelere ilacın veya pansumanın lokal toksik etkisi veya allerjik kontakt dermatiti ve nadir de olsa sülfid veya paraben gibi katkı maddelerine bağlı reaksiyonlardır.<sup>[359,371]</sup>

### Lokal Anesteziyelere ile Allerji Testlerinin Planlanması

- Lokal anestezi sırasında kullanılmayan herhangi bir ilaca allerjisi olan kişiye anestezi ilaçları için test yapmak gerekmez.<sup>[56]</sup>
- Lokal anesteziye kullanımı ile IgE aracılı olması muhtemel, anafilaksi, rinit, konjunktivit, astım, ürtiker,



anjioödem, flaşing ve eritematöz erüpsiyon gelişen olgularda deri testi önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[56,361]</sup>.

- Tanısal yaklaşım yapılmak isteniyorsa ve sorumlu lokal anestezi adı biliniyorsa erken tip reaksiyon öyküsü durumunda prik/intradermal testler, geç tip reaksiyon öyküsü durumunda yama testleri önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[64 359,361,362]</sup>.
- Uyumlu anamnez olmadıkça düşünülen ilaçla deri testi tarama amaçlı yapılmamalıdır<sup>[64]</sup>.
- Tanısal yaklaşım yapılmayacaksa, reaksiyonu uyaran ilaç biliniyorsa alternatif ilaç amid grubunun bir diğeri üyesinden seçilmelidir. Reaksiyona neden olan ilacın adı bilinmiyorsa lidokain ile test önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[359]</sup>.

#### Deri Testleri

##### Prik ve intradermal testler

- Hasta onamı alındıktan sonra hekimin gözlem ve önerilerine uygun ilaçla, hastanın eşzamanlı kullandığı ilaçlar kontrol edilerek ve gerekenler uygun zamanda kesilerek teste başlanır (Tablo 11)<sup>[56]</sup>.
- Testin aşırı duyarlılık reaksiyonundan en az 2-4 hafta sonra yapılması uygundur<sup>[56,74,359,369,376]</sup>.
- Prik ve yama testleri için dilüe edilmemiş ilaç uygun olup İD test için 1/10 dilüsyon irritasyon yaratmaz<sup>[36,359]</sup>. Bu nedenle prik testi önce dilüe edilmiş preparatla yapılır. Bu test negatif ise 1/10 dilüsyon ile İD test uygulanır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Prik ve İD testlerde seçilecek ilaç reaksiyonu maskeleyememesi açısından adrenalin gibi bir vazokonstriktör içermemelidir (Tablo 29)<sup>[36,77,360]</sup>.
- Ağır reaksiyon öyküsü olan daha duyarlı hastada, ayrıca yalancı pozitif reaksiyon olasılığını önlemek için daha dilüe konsantrasyonlarla teste başlanabilir, 15-20 dakikada bir 10 kat artan konsantrasyonda teste devam edilir<sup>[64,74]</sup>.
- Lokal anestezi ile yapılan prik ve intradermal deri testlerinin duyarlılığı ve prediktif değeri sınırlıdır veya net bilinmemektedir<sup>[36,56,362,376]</sup>. Provokasyon testi ile kanıtlanmış olgularda İD testin duyarlılığı %43, prik testin ise %14 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir. Ancak prik testin negatif prediktif değerinin %97 olarak bildirildiği raporlar da vardır<sup>[360,362]</sup>.
- Pozitif bir deri testi muhtemel allerjii düşündürür; negatif sonuç o ilaçla IgE aracılı reaksiyonun tolere

**Tablo 29. Ülkemizde bulunan adrenalinli ve adrenalinli lokal anestezi**

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

edilebileceğini garanti etmez<sup>[362]</sup>. İntradermal testte irritasyona bağlı %8-15 (bazı serilerde %0-27) yanlış pozitiflik riski vardır<sup>[360,362]</sup>.

- Parabenlerin geç faz duyarlılıkla ilgisi iyi bilinmekle birlikte erken aşırı duyarlılığa neden oldukları konusundaki veriler çok azdır. Paraben içeren bir preparat kullanılmışsa test parabensiz ilaçla tekrarlanmalıdır. İlaçların içindeki sülfidlerin net etkileri iyi bilinmemektedir<sup>[367,374]</sup>.

##### Yama testi

- Kırk sekiz saat sonra okunan İD test yama testiyle birlikte gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunu değerlendirmede yararlıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[369]</sup>.
- Yama testinde potansiyel kontakt allerjenin irritan olmayan uygun konsantrasyonları sırtta uygulanıp 48-96 saat sonra reaksiyon değerlendirilir (Ek Tablo 4b)<sup>[64,359,361,367]</sup>.
- Yama testi sonuçlarına göre benzoik asit esterleri kendi aralarında çapraz reaksiyon gösterirken amid grubu ile çapraz reaktiviteleri yoktur<sup>[361]</sup>.
- Katkı olarak sülfid içeren preparatlarda sülfidler için yapılacak deri testinin değeri yoktur; kuşku durumlarda metabisülfid provokasyon testi gerekir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[36,362]</sup>.

##### Provokasyon testi

- Tanı için altın standart olmakla birlikte potansiyel riskleri nedeniyle risk-yarar oranı düşünülüp alternatif testlerle tanıya ulaşılamayan olgulara saklanmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**) (Ek tablo 4b)<sup>[77,180]</sup>.

- İlaç provokasyon testleri için geçerli genel kurallar göz önüne alınarak yapılır (Tablo 15).
- Test, bu konuda eğitilmiş uzman tarafından yakın gözlem altında ve olası bir ciddi reaksiyonu tedavi edilecek şartlarda yapılmalıdır.
- Prik ve intradermal test negatifse ardından provokasyon testi yapılır.
- Daha önceden ilaçla ortaya çıkan reaksiyonun anksiyeteye ilişkili olduğu düşünülüyorsa ilk önce plasebo olarak salin ile teste başlanabilir.
- Daha sonra 0.1 ve ardından 0.5 ve 1 mL dilüe edilmiş lokal anestezi ajanı ön koldan subkütan verilmek suretiyle teste devam edilir<sup>[56,359,369,376,378]</sup>.
- Bir gruba duyarlılık düşünülen durumda diğer gruptan ilaç ile prik testi negatif ise 20 dakika sonra 0.5-2 mL adrenalin ve dilüe edilmemiş ilacın subkütan verilmesiyle hızlı ve emin bir provokasyon testi yapılabilir. Yarım saat içinde istenmeyen bir reaksiyon gelişmezse test negatif olarak kabul edilir<sup>[56,360,361]</sup>.
- Her bir basamaktan sonra 15-20 dakika ara olmalıdır. Yirmi dört saat boyunca hastanın başka bir ilaç almaması reaksiyonların karışmaması açısından uygundur<sup>[378]</sup>.
- İlaç uygulamasının herhangi bir basamağından sonra 20 dakika içinde enjeksiyon yerinde eritem ve endürasyon oluşması veya başka bir alanda raş ortaya çıkması, arteriyel kan basıncının %15 azalması, hırıltılı solunum veya FEV<sub>1</sub> değerinde %15 düşme olması halinde test pozitif kabul edilir<sup>[359]</sup>.
- Negatif bir test ilerde bu ilacın emniyetli olacağına garantisizdir; ancak o zaman dilimi ve mevcut koşullarda kullanılabileceğini telkin eder. Zamanla reaksiyon şekli değişebilir ve eş zamanlı diyet, egzersiz, infeksiyonlar gibi pek çok faktöre bağlı olarak duyarlılık farklı şekilde ortaya çıkabilir<sup>[180]</sup>. Hasta test bittikten sonra reaksiyon görülmesi de en az bir saat daha gözlem altında tutulmalıdır. Hafif reaksiyonlarda stabilize olduktan sonra en az iki saat, ciddi reaksiyonlarda bir gün gözlem altında kalmalıdır. Standart provokasyon testinin günlük pratikte kullanılan ve katkı içeren ilaçlarla yapılmasını önerenler vardır<sup>[379]</sup>.

#### in vitro testler

- Lokal anestezi için total ve slgE testlerinin değeri sınırlıdır<sup>[369]</sup>.
- Anafilaksi/anafilaktoid reaksiyon durumunda hem ilacın toksik serum düzeyinde olup olmadığını ara-

tırmak hem de reaksiyonun allerjik kökenli olma olasılığına karşı triptaz, histamin gibi maddelerin ölçülmesi amacıyla uygun zamanlarda kan örneği alınmalıdır<sup>[365,369,378]</sup>.

- Tip I reaksiyonların tanısı için lökosit histamin salınım testi, CD63 testi, gecikmiş tip ilaç duyarlılığının araştırılmasında T hücre aktivasyon belirteçlerinin [İnosit transformasyon testi (ITT), CD 69 testi, sitokinlerin ölçülmesi, Granzim B ELISPOT] ölçülmesi gibi in vitro testler yararlı olabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[367,369,376,380]</sup>.
- Bazofil aktivasyon testi lokal anesteziye karşı allerji tanısı için valide edilmemiştir<sup>[381]</sup>.

#### Tedavi

- Lokal anestezi ilaç reaksiyonları açısından en uygun yöntem kaçınma ve reaksiyon olduğunda ilacın kesilmesidir<sup>[132]</sup>.
- Uygun alternatif seçimi için çapraz reaktivite göz önüne alınmalıdır.
- Anafilaksi ortaya çıkarsa adrenalin, klinik tablonun özelliğine göre antihistaminik ve steroidler kullanılır<sup>[64,373,374,376]</sup>.
- Sorumlu ajan saptanırsa hastaya kaçınması gereken ve çapraz reaktivite oluşturan ajanlar liste halinde verilmelidir<sup>[373,376]</sup>.

#### Geçmişte allerjik reaksiyon yaşamış kişide lokal anestezi kullanımı

- Ester grubundan bir ilaçla Tip 1 reaksiyon geçirmiş kişide amid grubu, bir amid ile reaksiyon geçirilmişse başka bir amid seçilmelidir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Allerjik olduğu düşünülen bir reaksiyon geçirmiş hastada olayı netleştirecek zaman ve olanak yoksa vazopresör içermeyen bupivakain veya prilokain kullanımı ya da lidokain seçilmesi uygun olabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[357,359]</sup>.
- Acil durumlarda test yapma olanağı yoksa difenhidraminin %1'lik solüsyonu ile emniyetli bir şekilde lokal anestezi sağlanabilir<sup>[382]</sup>.
- Acil durumlarda özellikle dermatolojik prosedürlerde %0.9 salin içinde benzil alkol kullanılması da yeterli analjezi ile işlemin yapılmasını sağlayabilir<sup>[383]</sup>.
- Acil olmayan durumlarda allerji uzmanına gönderilen hastaya gerekli testler yapılarak uygun ajan seçilir<sup>[359]</sup>.
- Anestezi öncesi steroid ve antihistaminik kullanılması immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonları önlemede yararı gösterilememiştir<sup>[56,132]</sup>.

### Geçmişte allerjik olmayan bir reaksiyon yaşamış hastalara yaklaşım

- Psikomotor reaksiyonlar ve sempatik sinir sistemi uyarılmasına bağlı anksiyete için hastaya güven verilmesi, başka bir lokal anestezi kullanılması ve anksiyolitiklerle premedikasyon yapılması yararlı olur.
- Toksik nedenlere bağlı reaksiyonların önlenmesi için hastanın supin pozisyonunda yatırılması, kümülatif dozun mümkün olduğu kadar düşük tutulması, yanlışlıkla damar içi ilaç verilmesinden kaçınılması uygundur<sup>[375]</sup>.

### RADYOKONTRAST MADDELER

- Radyokontrast maddeler (RKM) yapılarına göre "iyonik" ve "noniyonik" olarak iki ana grup içerir. Günümüzde yan etkilerinin azlığından dolayı noniyonik olanlar daha çok tercih edilmektedir. Belli başlı RKM grupları Tablo 30'da görülmektedir.
- RKM'lerle oluşan reaksiyonlar da iki grupta incelenir<sup>[36,384]</sup>:
  - İlacın kimyasal yapısına bağlı gelişen reaksiyonlar: Daha çok santral sinir sistemi, böbrek ve miyokard etkileniminin olduğu reaksiyonlardır. Bunlar doza, enjeksiyon yerine bağımlı ve kişide bulunan sistemik hastalıklarla kolaylaşabilen reaksiyonlardır.
  - Allerjik etkiler: Doz ve enjeksiyon yerinden bağımsız olarak gelişir.
- RKM'lere bağlı allerjik reaksiyonlar başlangıç süresine göre iki grupta incelenir:
  - Erken tip reaksiyonlar: İlacın alımından sonra sıklıkla ilk bir saat içinde gelişen reaksiyonlardır. Bu re-

aksiyonlar kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, karın ağrısı, rinit semptomları, yutkunma güçlüğü, ses kısıklığı, nefes darlığı, solunum arresti, hipotansiyon, şok ve kardiyak arrestle sonuçlanan klinik tablolara neden olabilir. Erken reaksiyonların %70'i ilk beş dakikada gelişir. Ciddi ve ölümcül reaksiyonların %96'sı da ilk 20 dakikada gelişmektedir. Bu nedenle şüpheli durumlarda bu sürelerin beklenmesi zorunludur<sup>[385]</sup>.

- Geç reaksiyonlar: Bir saatten-10 saate kadar gelişebilen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar en sık kaşıntı ve ekzantem olarak ortaya çıkar. Bunun dışında ürtiker, anjiyoödem, eritema multiforme, FIE, SJS, TEN, graft-versus-host reaksiyonu ve DRESS gibi durumlar ortaya çıkabilir<sup>[386]</sup>.

### Epidemiyolojik Veriler

- RKM'lerle ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları kullanılan ajana göre farklılık göstermektedir. Hafif erken reaksiyonlar iyonik monomerik RKM kullanımında %3.8-12.7 oranında görülürken noniyonik RKM kullanımında %0.7-3.1 arasında oluşmaktadır<sup>[385]</sup>.
- İyonik ve noniyonik maddelerle yapılan araştırmalarda geç tip reaksiyonların her iki ajanla da aynı sıklıkta geliştiği, ancak erken tip reaksiyonların iyonik ajanlarla daha fazla geliştiği ortaya konulmuştur<sup>[387,388]</sup>.
- Ciddi erken tipte reaksiyonlar noniyonik RKM'lerle %0.02-0.04 arası sıklıkta görülürken iyonik ajanlarla %0.1-0.4 arasında rastlanmaktadır<sup>[385]</sup>.
- Geç tip reaksiyonlar %0.5-23 gibi geniş bir sıklık yelpazesine sahiptir<sup>[386]</sup>. Ciddi ölümcül reaksiyonlar

**Tablo 30. Radyokontrast maddeler ve özellikleri**

Tipi	Bileşim	İyot (mg/mL)	Osmolalite (mOsmol/kg)
İyonik yüksek osmolar monomer	Sodyum iyotalamat %54	325	1843
	Meglumin diatrizoat %65	306	1530
İyonik düşük osmolaliteli dimer	Meglumin iyoksaglat %39.5	320	580
	Sodyum iyoksaglat %19.6	320	580
Noniyonik monomer	İopamidol %61.2	300	616
	İoheksol %64.6	300	640
	İoversol %63.6	300	645
	İopromid %62.3	300	610
Noniyonik dimer	İotrolan %64.1	300	320
	İodiksanol %65.2	300	290

RKM'nin cinsinden bağımsız olarak 3/100.000 oranında bildirilmektedir<sup>[387]</sup>.

- Her iki grup ile ortaya çıkan ölüm olguları son derece nadir olup, ölümlerle sonuçlanan reaksiyon oranları iyonik ve noniyonik RKM'ler açısından farklı değildir. Ancak ölümcül olmayan ciddi tipte allerjik reaksiyonlar iyonik RKM'lerle daha sık görülmektedir<sup>[387]</sup>.
- Kullanılan RKM'nin değişen osmolalitesi de reaksiyonlar açısından fark yaratmaktadır. Noniyonik RKM'ler arasında osmolalitesi daha yüksek olan ajanlarla daha fazla erken tipte allerjik reaksiyon gelişmekte, geç tipte reaksiyonlar ise her ikisinde benzer sıklıkta ortaya çıkmaktadır<sup>[389]</sup>.

#### RKM Reaksiyonlarında Risk Faktörleri

- RKM reaksiyonları için en önemli belirleyici daha önce bu maddelerle reaksiyon gelişimidir. Diğer risk faktörü ise atopik oluşturmaktır. Özellikle geç ortaya çıkan reaksiyonlar için ilaç allerjisi ve kontakt allerji de risk faktörleridir<sup>[390]</sup>.

#### RKM Reaksiyonlarında Mekanizmalar

RKM reaksiyonlarının net ortaya konmuş mekanizması yoktur. Çalışmalarda reaksiyonların değişik mekanizmalarla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalar aşağıda belirtilmiştir:

- a. İlacın osmolalitesi veya kimyasal yapısı nedeniyle direkt membran parçalayıcı etkisi,
- b. Kompleman sistemini aktive edici etkisi,
- c. Bradikinin oluşturucu etkisi,
- d. IgE aracılı etkisi,

Erken reaksiyonlarda IgE aracılı mekanizma daha olasıdır. Geç reaksiyonlarda ise T hücre aracılı mekanizma daha sık gözlenir<sup>[43]</sup>.

#### RKM Reaksiyonlarında Allerji Değerlendirmesi

- Değişik mekanizmalar söz konusu olduğundan erken ve geç reaksiyonlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- Allerji değerlendirme geçiren bir reaksiyondan 2-6 ay sonra yapılmalıdır. IgE cevabını belirleyecek sIgE ticari kiti yoktur.
- Allerji testleri kullanılabilir bir RKM belirlemek amacıyla yapılır. Erken reaksiyon geçirenlerde ilgili ajanla deri testi cevabı, sulandırılmamış ilaç ile önce prik test ile değerlendirilir. Bu test negatif ise 1/10 dilüe edilmiş ilaç ile intradermal test yapılması önerilir (Ek Tablo 9a) (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[43,391-393]</sup>.

- Geç reaksiyonların değerlendirilmesinde intradermal teste verilen geç cevap ve yama testi cevabı önemlidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[394]</sup>. Ancak geç tipte reaksiyonlarda deri testinin duyarlılığı düşük olduğundan ajanla uygulanan ilaç provokasyon testi uygulaması ve güvenilir ajanın bu yolla seçilmesi önerilmektedir<sup>[390]</sup>.

#### Test sonucuna göre RKM belirlenmesi ve yaklaşım<sup>[390-394]</sup>

- Yukarıda tanımlanan aşamaların tümünde pozitif test cevabı alınan RKM'nin kullanılmaması önerilir.
- Negatif test cevabında da yine tolerans olduğunun garantisiz olmadığı için ajanın uygulanmasından önce başlanan profilaksi önerilebilir.
- Profilaksinin reaksiyonları önlemediği olgular olduğundan uygulanması tartışmalıdır. Hekimin tercihinine bağlı olarak kullanılabilir. Optimum premedikasyon rejimini araştıran bir çalışma mevcut değildir.
- Bu nedenle daha önce reaksiyon tanımlayan hastalarda RKM uygulaması sırasında;
  1. Noniyonik-düşük osmolaliteli preparatlardan birinin seçilmesi önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
  2. Müdahale edilebilecek ortam hazırlanarak işlem yapılır.
  3. Reaksiyon gelişebileceği şüphesi varsa profilaksi ile girişim yapılır: Prednizon 50 mg: 13-7-1 saat önce, difenhidramin 50 mg IM 1 saat önce, kliniğe göre efedrin 25 mg veya albuterol 4 mg 1 saat önce verilir. Premedikasyonda prednizolon ve difenhidramin, efedrin ve H<sub>2</sub> reseptör blokleri ilaçların eklenmesinin ek etkisi gösterilmemesine rağmen uzman görüşü olarak hepsinin birlikte kullanılmasını önerenler vardır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[395]</sup>.
- Daha önce RKM ile geç reaksiyon görülen bir olguda yapılan testlerle diğer RKM'lerle de duyarlılık tespit edilmiş, bu olguda immünsüpresif tedavi ile duyarlılıkların kaybolduğu gözlenmiştir. RKM kullanılmadan bir hafta önce başlanıp, kullanımdan sonra iki hafta devam edilen günde iki kez 100 mg siklosporin ile 40 mg metilprednizolonun RKM reaksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu tür sorunlu olgularda da zarar-yarar oranı gözetilerek immünsüpresif ile profilaksi önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[396]</sup>.

Görüntüleme işlemi yapılacak hastalara tarama testi olarak kullanımı önerilmez<sup>[397]</sup>.

## KEMOTERAPÖTİKLER

Günümüzde farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 31). Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR bu ilaçların bilinen toksisitelerinden farklı belirti ve bulgularla ortaya çıkan nispeten beklenmedik reaksiyonlardır. Ancak klinik pratikte bu ilaçların kullanım sıklığındaki artışa paralel olarak kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR ile artık giderek daha fazla karşılaşılmaktadır<sup>[18]</sup>.

- Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR hafif cilt döküntülerinden hayatı tehdit edici şiddette çok ciddi reaksiyonlara ve hatta ölüme varan çok geniş yelpazede olabilir ve önceden gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek oldukça güçtür (Tablo 32)<sup>[18]</sup>.
- Kemoterapötik ilaçlarla gelişen erken reaksiyonlar *infüzyon reaksiyonu* veya *anafilaksi* olabilir. Infüzyon reaksiyonları da anafilaksi gibi tüm sistemleri etkileyebilir. Ateş ve kas ağrısı varlığında infüzyon reaksiyonunu, ürtiker-inatçı öksürük- *wheezing*-hipotansiyon birlikteliğinde ise anafilaksiyi düşünmek gerekir. Eğer arada kalınıyorsa reaksiyonu anafilaksi olarak kabul etmek gerekir<sup>[18,398]</sup>.
- Bu grup hastalarda atopi ve/veya diğer ilaç allerjisi varlığı genel popülasyondan farklı değildir. Sadece bir retrospektif analizde oksaliplatine karşı ADR gelişmesinde grade 1 ve 2 düzeyinde reaksiyonlar için kadın cinsiyet risk faktörü olarak gözlenmiştir<sup>[399-403]</sup>.
- Teorik olarak tüm kemoterapötik ajanlar ile ADR gelişebilir. Reaksiyonların daha sıklıkla taksanlar (paklitaksel, dositaksel), platin içeren ajanlar (sisplatin,

karboplatin, oksaliplatin), epipodofilotoksinler (etaposid), asparaginaz ve prokarbazine karşı geliştiği gözlenmiştir. Daha az sıklıkta olmakla birlikte dokso-rubisin ve 6-merkaptopürine karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmektedir<sup>[400]</sup>.

- Premedikasyondan bağımsız olarak ADR'ler herhangi bir kürde gelişebilir. Reaksiyonlar genellikle infüzyon esnasında veya hemen bitiminde, nadiren 1-2 gün sonra ortaya çıkar<sup>[403,404]</sup>.
- Kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen ADR'lerin altında yatan mekanizmalar net değildir ve ilaçlara göre farklılıklar göstermektedir. Reaksiyonlar hem immünolojik hem de nonimmünolojik mekanizmalar aracılığıyla gelişebilir. En sıklıkla tip 1 immünolojik nadir de olsa tip 2 (oksalipatin ile hemolitik anemi) ve tip 3 reaksiyon (metotreksat ile vaskülit) ile karşılaşılabılır<sup>[405]</sup>.
  - Taksanlara karşı gelişen reaksiyonlar genellikle birinci veya ikinci kür esnasında infüzyonun ilk birkaç dakikası içinde oluşmakta ve mast hücre degranülasyonu ve/veya kompleman aktivasyonu aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir.
  - Platinli ajanlara karşı gelişen reaksiyonlarla genellikle multipl kür uygulamalarından sonra karşılaşılr ve tip 1 immünolojik reaksiyonun sorumlu olduğu kabul edilir.

### Yaklaşım

- Tanısal yaklaşımda öykü oldukça önemlidir. Kullanılan ilaç, reaksiyonun kaçınıcı kürde geliştiği gibi veriler altında yatan mekanizmayı ve tanısal yaklaşımı belirler<sup>[405]</sup>.

**Tablo 31. Etki mekanizmalarına göre kemoterapötik ilaçlar**

Alkilyeyici ajanlar	Antimetabolitler	Doğal ürünler	Hormonlar	Diğer
Siklofosamid	Metotreksat	Antibiyotikler	Östrojen antagonistleri	Hidroksiüre
Prokarbazin	Pürin antagonistleri	Antrasiklin	Tamoksifen	Asparaginaz
Dakarbazin	Merkaptopürin	Mitomisin	GRH agonistleri	Amifostin
Platinli ajanlar	Thioguanin	Bleomisin	Aromataz inhibitörleri	Mitotan
	Fludorabin	Vinka alkaloidleri		
	Pirimidin antagonistleri	Biyolojik ajanlar		
	5-FU	Enzimler		
	Sitarabin	Epidofilotoksinler		
		Etoposid		
		Teniposid		
		Taksanlar		
		Paklitaksel		
		Dositaksel		
		Kamptotekinler		
		Topotekan		
		Irinotekan		

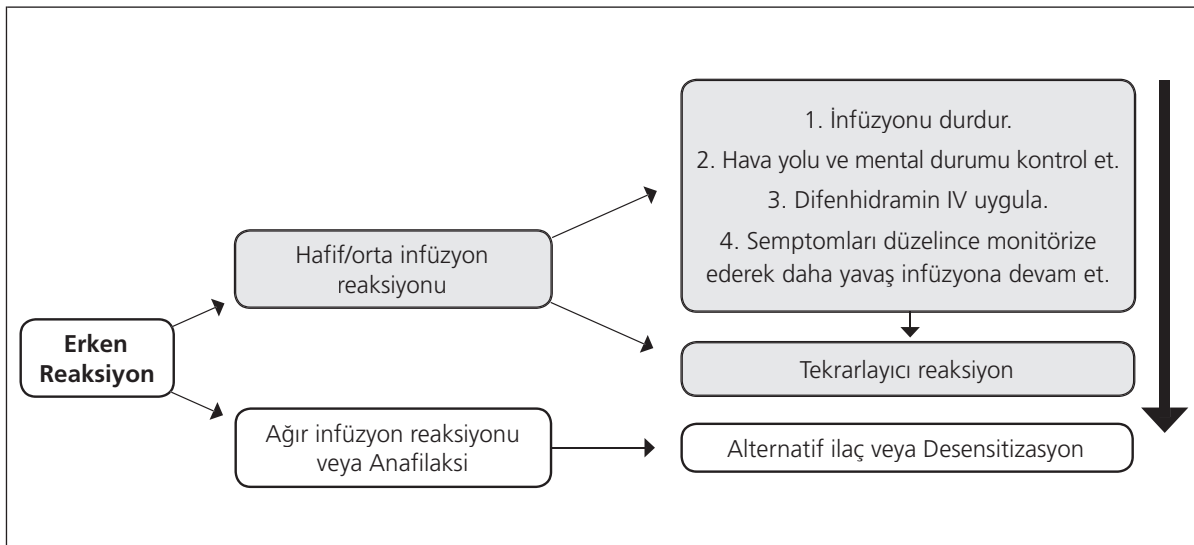
- Reaksiyonun IgE aracılığıyla geliştiği düşünülürse, deri testleri ve/veya sIgE ölçümü önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Deri testi pozitif hastalarda tekrar uygulama ile ciddi reaksiyon gelişme riski yüksek olduğundan bu hastalara aynı ilaç ile rutin uygulama şeması önerilmez.
- Reaksiyonun ilk kürde ortaya çıkması daha çok mast hücre ve/veya bazofillerden mediyatör salınımına bağlı olduğunu akla getirmektedir ve bu durumda deri testi yapılması önerilmez.
- Kemoterapötik ilaçlar ile erken reaksiyon gelişiminde öncelikle infüzyon kesilmeli ve gelişen reaksiyonun şiddetine ve tutulan sisteme özgü tedaviler hızla uygulanmalıdır. Hafif reaksiyonlarda belirtiler düzeldikten sonra infüzyon hızı azaltılarak tedaviye devam edilebilir (Tablo 32) (Şekil 13)<sup>[405-407]</sup>.
- Kemoterapötik ilaç HSR'ye neden olduğunda temel yaklaşım tedavinin devamlılığını sağlamaya yöneliktir. Tümörün çeşitli ilaçlara karşı farklı duyarlılıkları olması ve sağkalım için en etkin tedavinin seçilmesi zorunluluğu çoğunlukla alternatif bir kemoterapötik ajan seçimine olanak tanımaz. Belirli bir kemoterapötik ajana karşı duyarlanmış, fakat tedaviden fayda gören hastalarda bu ajanla uygun koşullarda desensitizasyon yapılması uygun bir tedavi yoludur. Geç tip (> 24 saat) ve eriteme multiforme, TEN, SJS gibi reaksiyonların varlığı desensitizasyon için uygun değildir (Şekil 13)<sup>[405]</sup>.

#### Platinli Ajanlar (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin)<sup>[405,408,409]</sup>

- Platinli ajanlar ile gelişen çoğu ADR IgE aracılı olup yaygın kaşıntı, ürtiker, bronkospazm, yüzde ödem, hipotansiyon ile karakterizedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal de sık karşılaşılan belirtilerdir.
- Platinli ajan kullanımıyla ADR gelişme olasılığı %12 civarındadır, ancak kür sayısı arttıkça bu oran da artmaktadır. Yedi veya daha fazla sayıda kür alanların %27'sinde ADR gelişmektedir. Gelişen reaksiyonların yaklaşık 1/3'ü ciddi ADR'lerdir.
- Rutin protokollerde platinli ajan öncesi premedikasyon kullanılmamaktadır. ADR gelişen olgularda premedikasyon uygulansa bile %50'sinde ADR yine gelişir ve fatal sonuçlanabilir.
- Platinli ajanlar arasında çapraz reaksiyon vardır, bu nedenle bir platinli ajanla ADR gelişmiş ise diğerlerini kullanmadan deri testi yapılması önerilir (Ek tablo 5) (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Deri testleri çoklu kür uygulanmış hastalara reaksiyon öyküsü olmasa da ve ADR gelişmiş olgulara yapılması önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). İlaçların test konsantrasyonları Ek Tablo 5'te özetlenmiştir.
- Deri testi sonuçlarına göre tekrar kullanım için öneriler Tablo 33'te görülmektedir.

#### Taksanlar (paklitaksel, dositaksel)<sup>[405,410,411]</sup>

- Taksanlar ile akut olarak infüzyon süresince nefes darlığı (bronkospazm olsun olmasın), ürtiker, hipotansiyon (bazen hipertansiyon) ve eritematöz dökü-



Şekil 13. Erken reaksiyon varlığında kemoterapötik ilaçlara yaklaşım<sup>[404-407]</sup>.



**Tablo 32. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının derecelendirilmesi ve genel yaklaşım<sup>[405-407]</sup>**

Ağırlık	Yaklaşım
Grade 1 Hafif	Asemptomatik veya hafif semptomlar Sadece klinik ve/veya laboratuvar takibi Müdahaleye gerek yok
Grade 2 Orta	Minimal, lokal veya noninvaziv müdahale gerekir
Grade 3 Ağır	Ağır-tıbbi olarak önemli ama hayatı tehdit edici akut bir durum yok; hastane yatışı gerekebilir
Grade 4 Hayatı tehdit edici	Hayatı tehdit edici Acil müdahale gerekir
Grade 5 Ölüm	İstenmeyen etki nedeniyle ölüm

**Tablo 33. Platinli ajanlara deri testi sonuçlarına göre yaklaşım<sup>[405]</sup>**

Deri testi	Daha önce çoklu kür uygulaması var, ancak kullanım ile reaksiyon yok	Daha önce kullanım ile reaksiyon öyküsü var	
		Hafif-orta infüzyon reaksiyonu	Ağır infüzyon reaksiyonu ve/veya anafilaksi
Negatif	Yakın takip ile premedikasyon ve infüzyon süresi artırılmasıyla verilebilir*	Yakın takip ile premedikasyon ve infüzyon süresi artırılmasıyla verilebilir*	Desensitizasyon
Pozitif	Desensitizasyon	Desensitizasyon	Desensitizasyon

\* Bu uygulama ile reaksiyon gelişirse reaksiyon hafif dahi olsa desensitizasyon yapılmalıdır.

tüler gelişir. Sıklıkla çok şiddetli, ani başlayan ve ezici karakterde sırt-pelvik bölge-göğüs ve karında ağrılar eşlik eder.

- Belirtiler %95'inde ilk kür esnasında ve infüzyonun ilk 10-15 dakikası içinde ortaya çıkar. İlk kürde reaksiyon gelişme bile ilerleyen kürlerde gelişme ihtimali her zaman vardır.
- Bazı hastalarda infüzyon esnasında reaksiyon gelişme bile ilk bir haftaya kadar eritematöz döküntüler gelişebilir.
- Rutin kemoterapi protokollerinde taksan grubu ilaç uygulamalarında premedikasyon kullanılmaktadır. Premedikasyonsuz uygulamalarda erken reaksiyon gelişme oranı %30'larda iken premedikasyon ve yavaş infüzyon ile bu oran %2-4'lere kadar iner.
- Bu grup ilaçlarla gelişen reaksiyonlardan çoğunlukla mast hücrelerinden direkt mediyatör salınımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak direkt taksan içeriğinden ziyade ilacı çözünür hale getirmek için kullanılan *cremophor* (paklitaksel) ve *polysorbate 80* (dositaksel) gibi katkı maddelerinin buna neden olduğu ileri sürülmektedir. *Cremophorsiklosporin*, *teniposid*, *diazepam*, *propofol* ve *K vitamini*nde, *polysorbate 80* ise etaposidde de bulunmaktadır.

- Nadir de olsa taksan grubu ilaçlarla da IgE aracılı reaksiyonlar oluşabilmektedir. Çapraz reaksiyon hakkında veri yoktur.
- Tanısal yaklaşım sadece öyküye dayanmaktadır, deri testlerinin ve/veya test dozu uygulamasının yeri yoktur.
- Gelişen erken reaksiyon hafif-orta şiddette infüzyon reaksiyonu veya sadece geç eritematöz döküntüyse artmış premedikasyon (üç gün önceden) ve uzamış infüzyon süresi (rutin sürenin en az iki katı) ile taksanlar uygulanabilir.
- Ağır infüzyon reaksiyonu ve/veya anafilaksi gelişmiş ise ilaç mutlaka desensitizasyonla verilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Premedikasyon ve uzamış infüzyon süresine rağmen yeniden reaksiyon gelişen olgularda reaksiyon hafif dahi olsa desensitizasyon yapılmalıdır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### **Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin, lipozomal doksorubisin)<sup>[412]</sup>**

- Bu grup ilaçlarla nadiren ADR gelişir. Sıklıkla ilk infüzyon esnasında ve daha çok lokalize cilt reaksiyonlarıyla karşılaşılır.

- Jeneralize infüzyon reaksiyonları daha çok lipozomal formların uygulanması esnasında gelişir.
  - Hafif şiddete olan bu reaksiyonların lipozoma karşı IgE aracılı olmayan mekanizmalarla geliştiği kabul edilir.
- Hafif reaksiyonlar infüzyon hızı azaltılarak ( $\leq 1$  mg/mL), sonraki uygulamalarda premedikasyon (difenhidramin ve kortikosteroid-1 saat öncesinde) ve ilaç SF içinde sulandırılarak önlenabilir.
- Birden fazla sistemi tutan veya ağır reaksiyon varlığında desensitizasyon yapılabilir.

#### L-asparajinaz<sup>[412-414]</sup>

- 3 tip L-asparajinaz vardır: orijinal *E. coli* derivativesi, *Erwinia chrysanthemi* derivativesi ve polietilen glikol ile ilişkilendirilmiş *E. coli*. Reaksiyon gelişme riski *E. coli* ve *erwinia* derivativesi arasında benzerdir
- Çocuklarda erişkinlere göre ADR gelişme riski daha fazladır.
- Olguların neredeyse %60'ında tedavinin herhangi bir döneminde ADR gelişir.
- Uygulama sayısı arttıkça reaksiyon görülme olasılığı artar. Dördüncü doza geldiğinde en azından 1/3'ünde reaksiyon gelişmiş olur.
- Pegasparagaz en az immünojenik formu olduğundan artık çoğu tedavi protokollerinde direkt olarak tercih edilmektedir. Yine de halen %15 olguda HSR gelişmektedir.
- ADR'ler lokalize geçici eritemden şiddetli anafilaksiye kadar geniş yelpazede yer alır.
  - İntramusküler uygulamada uygulama yerinde ağrı, kızarıklık, ödem en çok görülen reaksiyonlar iken; intravenöz uygulama ile yaygın kaşıntı-kızarıklık, nefes darlığı, bronkospazm, ürtiker ile daha sıklıkla karşılaşılır.
  - Anjiyoödem, laringospazm veya hipotansiyon nadir görülür.
- ADR gelişmesinin nedeni anti-asparaginaz antikor gelişmesiyle ilişkilidir. IgE tipi antikorlar pegile olmayan derivelere karşı gelişir. Ancak rutin olarak araştırılması için henüz yeterli veri yoktur.
- Deri testleri ve/veya test dozu uygulamalarının tanıda yeri yoktur.
- Herhangi bir premedikasyon önerisi bulunmamaktadır.
- ADR gelişme riski olduğu için, öyküde ADR olsun olmasın her uygulamanın mutlaka anafilaksi müdahale olanaklarının bulunduğu birimlerde yapılması gerekir.

- Deriveler arasında çapraz reaksiyon olasılığı yüksektir ve ADR gelişen olgulara tekrar ilacı vermenin tek yolu desensitizasyondur (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Etoposid<sup>[412,415]</sup>

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

#### BİYOLOJİK AJANLAR

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

#### Biyolojik Ajanların Sınıflaması (Tablo 34)

- Biyolojik ajanlar dört ana grupta incelenir;
  1. Rekombinant proteinler (Rp),
  2. Monoklonal antikorlar (Mab),
  3. Soluble reseptörler (Sr),
  4. Füzyon proteinleri (Fp).
- Bu ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla sitokin salınım sendromları, sekonder immün yetmezlikler, otoimmünite, çapraz reaktivite ve immünojenik olmayan çeşitli etkiler gibi küçük molekül ağırlıklı ilaçlarda sıkça görülmeyen, istenmeyen etkiler tanımlanmıştır.<sup>[416-418]</sup>
- Bunların yanı sıra IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız erken tip ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir.<sup>[416-418]</sup>

#### İmmün Patogenez

- BA'lar büyük moleküllerdir ve tek başına immün cevaba sebep olurlar.
- BA'nın immünojenitesini etkileyen faktörler:
  - Molekül yapısı,
  - Veriliş yolu,

Tablo 34. Biyolojik ajanların genel sınıflaması

<b>Sitokinler</b>	İnterferon, IL-2	
<b>Rekombinant protein</b>	Rekombinant insülin Eritropoetin İnterferon Koagülasyon proteinleri İnsan büyüme hormonu (HGH)	
<b>Monoklonal antikor (Mab)</b>	Fare Mab (-omab) Kimerik Mab [-ksimab]  Humanize Mab (-zumab)  Tam insan Mab (-umab)	İbritumomab (Anti-CD20) Ritüksimab (Anti-CD20) İnfliksımab (Anti-TNF) Setuksımab (Anti-EGFR) Keliksımuab (Anti-CD4) Lumiliksımab (Anti-CD23)  Omalizumab (Anti-IgE) Alentuzumab (Anti-CD52) Trastuzumab (Anti-HER2) Palivizumab (Anti-RSV F pr) Daklizumab (Anti-CD25) Mepolizumab (Anti-IL5) Reslizumab (Anti-IL5) Lebrikuzumab (Anti-IL13) Anrukizumab (Anti-IL13)  Adalimumab (Anti-TNF) Golimumab (Anti-IL4/IL13R) Panitumumab (Anti-EGFR) Tralikinumab (Anti-IL13) Sekulinumab (Anti-IL17)
<b>Füzyon proteinleri</b>	Solubl sitokin reseptörü  Solubl hücresele ligand	Etanersept (Anti-TNF) Anakinra (Anti-IL1R) Pitrakinra (Anti-IL4/IL13R) Abatacept (Anti-CTLA4-Ig)

- Karşılaşma sıklığı,
- Aynı anda başka bir immünsüpresif ilaçla birlikte verilmesi.
- ADR, küçük bir lokal kızarıklıktan ciddi kardiyovasküler kollapsa kadar geniş bir yelpazede olabilir.
- BA'lar ile IgE'ye bağlı ADR seyrek görülür.
- Genel olarak IgE bağımlı ADR tanısında deri prik/İD testlerin yararı sınırlıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)
- ADR'den sıklıkla nötralize antikorlar (NA) sorumludur. NA, BA'ya bağlanır ve onun fonksiyonunu engeller. Nadiren bu antikorlar sadece Rp'yi değil aynı zamanda endojen üretilen analogunu da nötralize ederek, eritropoetinin sebep olduğu "pure red cell aplasia (PRCA)" gibi ölümcül sonuçlar doğurur<sup>[416-419]</sup>.
- Bakteriyel proteinlerden oluşan streptokinaz gibi daha eski BA, oldukça immünojeniktir. Birçok olguda tek doz uygulanmasından sonra bile NA gelişebilir. Bu sebepten bir sonraki uygulamada ilacın etkinliği azalır.

- Rp teknolojisinin keşfi, insan proteinlerinin eşdeğerlerinin üretimini mümkün kılmıştır. Teorik olarak insandakine eşdeğer aminoasit dizilerinden oluşan suni bir protein oluşturulması, yan etkisi olmayan bir molekül olarak kabul edilmektedir.
- Rp'lerde antikor oluşumu, daha eski ve daha immünojenik bakteriyel proteinlere göre oldukça seyrek. Bazen yıllarca süren maruziyet gerektirir. Rp'lere karşı oluşan immün cevap, yabancı bir proteine karşı olan klasik immün cevaptan ziyade bir immünolojik tolerans kaybidir. İlacın kesilmesi, antikor oluşumunu da durdurur.
- Bütün Rp'lere karşı antikor gelişmesine rağmen, bu antikorlar her zaman klinik önem oluşturmayabilir.

### I. Rekombinant Proteinler

#### Rekombinant İnsülin (Ri)

- Rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli* (EC)'den elde edilir, insan insülinine eşdeğerdir. İmmünojenitesi, domuz ve inek insülininden daha düşüktür.

- Rekombinant insan insülinine karşı ADR görülür fakat nadirdir. RI'ye karşı antikorlar bildirilmiş, fakat klinik önemi olmadığı görülmüştür.
- İnsülin Lispro, hızla emilen parenteral bir insülinidir. Gerek domuz gerekse insan RI'ye antikor oluşmuş hastalarda emniyetle kullanılır. Hızlı emilmesi, düşük immünojenitesini açıklar<sup>[420]</sup>.
- Rekombinant insülin aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanıya yönelik deri testleri yapılabilir. Bazı ülkelerde standart prik test kitleri bulunmaktadır<sup>[420]</sup>. Erken tip reaksiyonlarda prik ve intradermal test önerilir<sup>[421,422]</sup>.

### Eritropoetin

- Rekombinant eritropoetin (RE) kullananlarda, 1990'lı yılların sonlarında yüksek miktarda antikor oluşumu tespit edilmiştir. RE'nin son hazırlık aşamasında, insan albumini yerine katılan polysorbate 80 ve glycine'in immünojenite artışına sebep olduğu düşünülmüştür.
- Ayrıca intravenözden ziyade subkütan kullanım da antikor artışına sebep olur. Antikor oluşumu, RE'nin ilk uygulamasından en az üç hafta sonra oluşur. Antikor oluşmuş hastalarda RE'nin etki kaybı ortalama dokuz ayda görülür. RE'lerin bütün formları arasında çapraz reaksiyon olduğundan, antikor oluşmuş bir hastaya başka formda RE vermek anafilaksiye sebep olur.
- RE'ye karşı geliştiği düşünülen IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyon tanısı için prik ve intradermal deri testleri yapılabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). RE'lerin ticari formları polisorbate içerir. Reaksiyon nedeni olabileceği için polisorbate içeren ve içermeyen formlar olarak test edilmelidir. 0.15 mg/mL konsantrasyonunda prik test ile başlanması önerilir. Prik test negatifse 1/100 dilüsyon ardından da 1/10 dilüsyonda intradermal test yapılabilir. Testin duyarlılığı bilinmediği için negatif sonuçlanması durumunda provokasyon yapılarak tanı konulması önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[423]</sup>.

### İnterferon

- Farklı interferon (IFN) tipleri, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Üç alt tipi bulunan IFN- $\alpha$ , kronik hepatit C ve melanom; iki alt tipi olan IFN- $\beta$  multipl skleroz ve IFN- $\gamma$  ise ailesel granülomatöz tedavisinde kullanılmaktadır<sup>[419]</sup>.
- Rekombinant IFN- $\beta$ 'nin iki formu vardır (IFN- $\beta$  1 $\beta$  ve IFN- $\beta$  1 $\alpha$ ). Antikor oluşumu her iki tipte, özellikle de

IFN- $\beta$  1 $\beta$ 'da etki kaybına sebep olur. İki tip arasında çapraz reaksiyon vardır.

- IFN- $\alpha$ 'ya karşı %41 oranında NA oluşur. Antikor yüksekliliği ile etki kaybı paralellik gösterir<sup>[419]</sup>.
- Bu ajanlara bağlı olarak erken dönemde bildirilen aşırı duyarlılık belirtileri ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi; geç dönemde ise jeneralize ekzantematöz döküntü, makülopapüler döküntü, jeneralize ürtiker, anjiyoödem ve likenoid döküntü şeklindedir<sup>[419]</sup>.
- IFN'lere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik standart deri testi literatürde tanımlanmamıştır. Kırk bir yaşında multipl skleroz nedeniyle IFN- $\beta$  1 $\alpha$  tedavisi almaktayken aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan bir hastada standardize olmadığı için 1/10.000 dilüsyonda prik teste başlanmış, doz 10 kat artışlar ile sulandırılmamış ilaç konsantrasyonuna kadar prik testler yapılmış ve ardından da intradermal testlerle devam edilmiştir<sup>[424]</sup>.

### Koagülasyon Proteinleri

- Hemofili A ve B'nin tedavisi için, 1980'li yılların sonlarında sırasıyla rekombinant faktör VIII (RFVIII) ve IX (RFIX) geliştirilmiştir.
- Oldukça başarılı tedavi sağlamalarına rağmen, NA oluşumu en önemli problemdir. Antikor oluşumu genellikle hızlıdır ve ortalama 10 günde oluşur. NA oluşumu, etki kaybına dolayısıyla kanamalara sebep olur.
- Uzun süreli yüksek doz RFVIII kullanarak, immün tolerans oluşturma protokolleri başarılı olmuştur fakat standardize değildir.
- RFIX'a karşı antikor oluşumu (< %5), RFVIII'dekinden daha düşüktür. Bununla birlikte antikor oluşumu, bazen anafilaksiye sebep olur.
- Hemofili A'daki gibi, ağır hemofili B'de de antikor oluşumu çok yüksektir. İmmüntolerans oluşturmak, hemofili A'daki gibi başarılı değildir ve nefrotik sendrom ve anafilaksiye sebep olur.
- Yüksek antikorlu ve kanamalı hastalarda, Faktör VII ve aktive protrombin konsantrasyonları infüzyonları alternatif tedavi olarak kullanılır<sup>[419]</sup>.

### İnsan Büyüme Hormonu (HGH)

- Rekombinant HGH'nin rafine formu 1987 yılında üretilmiştir (rhGH). Buna karşı antikor oluşumu %2 gibi oldukça düşüktür. Bu antikor oluşumu, etkinliğini azaltmaz<sup>[419]</sup>.

## II. Monoklonal Antikorlar (Mab)

- Mab'lar 1990'lı yılların sonlarında piyasaya girmiştir ve günümüzde yaygın bir şekilde kullanılarak belirli hastalıkların tedavisinde çok etkili sonuçlara neden olmaktadır. Günümüzde kullanılan BA'ların çoğu Mab'lardır<sup>[425]</sup>.
- Mab'lar fare, kimerik, hümanize ve tam insan Mab olarak dört grupta incelenir.

### Fare Mab'ları

- Fare Mab'ları oldukça immünojeniktir ve insan anti-fare antikorunu meydana getirir. Dolayısıyla anafilaksi ve ölüm riski vardır.
- Mab'lar (-omab) ekiyle söylenir (ibritumomab gibi).
- Bu moleküllere immün cevabi azaltacak çabalar, kimerik ve humanize Mab'ların gelişimiyle sonuçlanmıştır.

### Kimerik Mab'lar

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

### Hümanize Mab'lar

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

### Tam İnsan Antikoru

- En son gelinen nokta ise tam insan antikorudur.
- Tam insan antikorları (-umab) eki alır (adalimumab gibi).
- Bispesifik antikorlar gibi daha yeni suni antikor yapıları (tek antikor bir kolu ile IL-4'e, diğer kolu ile IL-13'e bağlanır) bulunmuştur<sup>[417,419,426]</sup>.
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, rituksimab ile %5-10, infliksimab ile %2-3, trastuzumab ile %0.6-5 sıklıkta bildirilmiştir<sup>[419]</sup>.

## Tümör Nekroz Faktör (TNF) İnhibitörleri

- TNF- $\alpha$ , inflamatuvar olaylarda ve patojenlere özellikle de intraselüler organizmalara karşı savunmada önemli rol oynar. Başlıca nötrofil ve makrofajlardan salınır ve IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar.
- İnflamasyondaki bu rolü sebebiyle otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hedef olarak düşünülmüştür.
- Dört adet TNF- $\alpha$  inhibitörü mevcuttur:
  1. İnfliksımab (Mab)
  2. Adalimumab (Mab)
  3. Etanersept (Fp)
  4. Golimumab (Mab)

### İnfliksımab

- Kimerik Mab'dır. Orta-ağır Kron hastalığında, romatoid artrit, ülseratif kolit, Wegener granülomatozis ve psöriazis gibi otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır.
- Bu Mab'a karşı antikor oluşumu %60 kadar yüksektir.
- Anafilaksi nadir olmasına rağmen flaşing, ürtiker, nefes darlığı ve göğüste sıkışma gibi IgE ile oluşan reaksiyonlar, antikor varlığında daha sık görülür<sup>[427,428]</sup>.
- Miyalji, artralji, anjiyoödem, ateş, yaygın kızarıklık, kaşıntı ve baş ağrısı gibi geç tip ADR, infüzyondan 2-10 gün sonra görülür.
- İnfliksımab alanların %50'den fazlasında ANA ve küçük bir kısmında da anti-ds-DNA gelişir ve SLE semptomları görülür. İlaç kesilmesiyle semptomlar düzeldir<sup>[419]</sup>.
- IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonlarda tanıyı doğrulayabilmek için cilt testi yapılabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) (Ek tablo 6). 10 mg/mL dozunda prik testle başlanıp negatif olması durumunda intradermal test yapılarak infliksımab duyarlılığı araştırılabilir (Ek Tablo 6). Test pozitifse ve endikasyon varsa desensitizasyon yapılabilir. Testlerin duyarlılığı tam olarak bilinmediği için negatif sonuçlarınsa kontrendikasyon yoksa provokasyon testi yapılmalıdır<sup>[20]</sup>.

### Adalimumab

- Tam insan Mab'dır ve TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır. RA tedavisinde 2002 yılından beri kullanılmaktadır.
- Hastaların %12'sinde, altı haftada antikor gelişmiştir ancak yan etki sıklığında bir artış ve klinik etkinliğinde bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir<sup>[429]</sup>.
- Baş ağrısı, lokal reaksiyonlar ve enjeksiyon yeri haricinde kızarıklık, akut yan etkilerdir.

- Demiyeline hastalıklar, tüberküloz reaktivasyonu, fırsatçı infeksiyonlar ve konjestif kalp yetmezliği gibi daha ciddi yan etkiler nadirdir<sup>[419]</sup>.
- Adalimumaba karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik standart deri testi doz konsantrasyonları bulunmamakla birlikte erken tip reaksiyonlar için deri prik ve intradermal testler önerilir (Ek Tablo 6) **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**<sup>[430]</sup>.

#### Etanersept

- İnsan TNF- $\alpha$  reseptörünün 2 ligand-bağlanma bölgesinden oluşan bir füzyon proteinidir ve TNF- $\alpha$ 'yı inhibe eder.
- RA, juvenil RA, psöriazis ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılmaktadır.
- %6 oranında antikor oluşur fakat yan etki ve klinik etkinlik üzerine bir etkisi yoktur.
- En çok görülen yan etkiler, enjeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlardır. Seyrek olarak ürtiker ve anjiyoödem görülebilir.
- Bu ilacı kullanan hastaların %11'inde ANA pozitifliği gelişirken, SLE semptomları gelişmediği bildirilmiştir<sup>[431]</sup>.
- Tüberküloz reaktivasyonu gibi fırsatçı infeksiyonlara ve malignitelere sebep olur<sup>[419]</sup>.
- Erken tip reaksiyonlar için standardize bir deri testi protokolü bulunmamakla birlikte erken tip reaksiyonlarda önce prik test negatifse intradermal testler önerilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** (Ek Tablo 6)<sup>[432]</sup>.

#### Antilökosit Antikorlar

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

#### Rituksimab

- Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde Mab olarak kullanılan kimerik anti-CD20'dir.
- İlacın infüzyonu esnasında ateş, bulantı, kusma, halsizlik gibi reaksiyonlar ilk doz esnasında görülür ve sonraki dozlarda azalır<sup>[419,426]</sup>.
- İdame 24 aylık tedaviden sonra altı aylık aralarla yapılan kontrollerde, rituksimab duyarlılığına ait klinik bulguların görülmediği bildirilmiştir<sup>[433]</sup>.

- IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonların tanısına yönelik cilt testleri yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. 10 mg/mL dozunda prik test negatif ise 1/100 dilüsyon intradermal, negatif sonuçlanırsa 1/10 dilüsyon ile intradermal yapılarak test edilir. Testlerin duyarlılığı tam olarak bilinmediği için negatif sonuçlanırsa kontrendikasyon bulunmuyorsa provokasyon testi yapılmalıdır **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**<sup>[20]</sup>.

#### Alemtuzumab

- Anti-CD52 ilk hümanize Mab'dır. KLL tedavisinde ve organ rejeksiyonunun önlenmesinde kullanılır.
- Olguların yaklaşık %50 kadarında ağır nötropeni görülür ve fırsatçı infeksiyonlarla birlikte. Özellikle IV uygulanmasını takiben, ilk doz reaksiyonu diye isimlendirilen ateş, titreme ve bulantı görülebilir<sup>[419,426]</sup>.

#### Trastuzumab

- HER-2<sup>+</sup> meme kanseri tedavisinde 1998 yılında kullanılmaya başlanan, HER-2'yi hedef alan hümanize Mab'dır.
- Trastuzumab reaksiyonlarının çoğu üşüme, ateş ve bulantı gibi ilk infüzyon reaksiyonlarıdır ve sonraki tedavilerle düzelir.
- Ciddi reaksiyonlar ve anafilaksi nadirdir. İnfüzyonun < %0.5'inde görülür. İnfiltrasyon, efüzyon ve ARDS (acute respiratory distress syndrome) ile karakterize pulmoner sendrom, çok ağır infüzyon reaksiyonu olarak bildirilmiştir<sup>[419,426]</sup>.
- IgE aracılı olduğu düşünülen reaksiyonların tanısına yönelik cilt testleri yapılabilir **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)**. 21 mg/mL dozunda prik test negatif ise 1/100 dilüsyon ile intradermal, negatif sonuçlanırsa 1/10 dilüsyon ile intradermal yapılarak test edilir. Testlerin duyarlılığı tam olarak bilinmediği için negatif sonuçlanırsa kontrendikasyon yoksa provokasyon testi yapılmalıdır<sup>[20]</sup>.

#### Setuksimab

- Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörüne karşı gelişmiş, kimerik Mab'dır.
- Metastatik kolorektal kanserde, diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte kullanılır.
- Hastaların %70 kadarında görülen akneiform rash, en yaygın yan etkisidir.
- Diğer yaygın yan etkileri bulantı, ateş, titreme ve geçici AST yükselmesidir.
- Anafilaksi, ilacı alanların %3'ünde görülür.



- Ağır ADR geçiren hastaların ekserisinde, setuksimabın fab parçası üzerinde bulunan ve bir oligosakkarid olan galaktoz- $\alpha$  1,3-galaktoza karşı sIgE bulunmuştur<sup>[419,426]</sup>.
- Kolorektal kanserli hastalarda setiksumab ile ADR geliştiğinde irinotekan ile birlikte panitumumab uygulandığında hiçbir infüzyon reaksiyonu olmadan rahatça tolere edilmiştir.
- Setuksimab-anafilaksi riski yüksek hastaların tespitinde, ELISA yöntemiyle anti-setuksimab IgE tayini yardımcı olabilir. Anti-setuksimab IgE'nin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %82.1, pozitif prediktif değeri %33.3 ve negatif prediktif değeri ise %98.5 bulunmuştur<sup>[434]</sup>.
- Setuksimab ile IgE aracılı olduğu düşünülen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısını koymak için öncelikle 1/1 prik test negatif ise, 1/100 dilüsyonda intradermal test yapılabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[435]</sup>.
- Tam hümanize Mab olan panitumumabın setuksimaba karşı reaksiyon gelişen hastada sorunsuzca kullanıldığı bildirilmiştir<sup>[436]</sup>.

#### Palivizumab

- RSV (Respiratory syncytial virus) F proteinine karşı oluşan hümanize Mab'dır. Yüksek riskli çocuklarda RSV infeksiyonlarının önlenmesinde kullanılır.
- IM uygulandığında, sadece hafif enjeksiyon yeri reaksiyonu görülmesine rağmen IV uygulamalarda ciddi bir reaksiyon görüldüğü ve antikor oluştuğu bildirilmemiştir<sup>[419]</sup>.

#### Anakinra

- TNF- $\alpha$  ve IL-1, RA'da patolojik rol oynayan iki önemli proinflamatuvar sitokindir. RA'daki eklem hasarına sebep olur.
- En önemli yan etkisi, hafif lokal enjeksiyon yeri reaksiyonudur ve 2-3 haftalık tedavi seyrinde düzelir.
- Nadiren nötropeni yapar ve ilaç kesilmesiyle düzelir.
- Üç yıla kadar anakinra kullanan hastalarda yapılan bir değerlendirmede, antikor oluşumu %1.9 bulunmuştur. Bu olguların yarısında, ilacın etkisinde azalma tespit edilmiştir<sup>[419,437]</sup>.
- Anakinra nedenli tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyon tanısına yönelik deri testi yapılabilir. İki olgu bildiriminde 1/1 prik ile pozitiflik saptanmış test sonlandırılmıştır<sup>[437,438]</sup>.

#### Anti-CD25

- Daklizumab, yüksek afiniteli IL-2 reseptörünün (CD25)  $\alpha$  subünitine karşı oluşmuş, hümanize Mab'dır.
- Üç hastada anafilaksi, viral menenjit ve miyelit ve meme kanseri gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir<sup>[417]</sup>.
- Basiliksimab kullanımıyla aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen ve basiliksimab ile deri testleri pozitif saptanan hastaya alternatif tedavi bulabilmek için daklizumab ile 1/10.000 dilüsyondan başlayıp 10 kat artan dozlarda intradermal testler yapılmıştır. En son sulandırılmamış intradermal test yapılmış ve test negatif sonuçlanınca ilaç verilmiştir. Herhangi bir reaksiyon izlenmemiştir<sup>[439]</sup>.

#### Anti-IL-4/Anti-IL-13

- IL-4/IL-13 gibi Th<sub>2</sub> sitokinler, hava yolu inflamasyonundan sorumludur.
- Genel olarak iyi tolere edilmişlerdir.

#### Anti-IL-5

- Diğer anti-IL-5 reslizumab ve hümanize anti-IL-5R $\alpha$  antikoru (MEDI-563) ile de ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir<sup>[41,417,440]</sup>.

#### Anti-IgE

- Omalizumab, hümanize anti-IgE Mab'dır. Serbest dolaşan IgE'yi bağlar dolayısıyla inflamatuvar hücrelerdeki Fc $\epsilon$ RI ve Fc $\epsilon$ RII ile IgE arasındaki etkileşimi önler.
- 2003 yılından beri allerjik astım tedavisinde FDA onayı almış, ilk ve tek BA'dır<sup>[441]</sup>. Yeni endikasyon olarak kronik ürtikerin tedavisinde de kullanılmaktadır<sup>[442,443]</sup>.
- Omalizumaba karşı başlangıçta enjeksiyon yerinde reaksiyon ve viral infeksiyon oranında artış gibi hafif reaksiyonlar bildirilmiştir.
- 2003-2006 yılları arasında 57.300 hasta incelenmiş ve 124 anafilaksi olgusu bildirilmiştir<sup>[444]</sup>. Olguların çoğu, geç başlangıçlı anafilaksidir. Bu olguların 1/3'ünde uygulamadan altı saat, iki olguda da 24 saat sonra anafilaksi gelişmiştir.
- Bu nedenle ilk üç enjeksiyondan sonra iki saat, sonrakilerde ise 30 dakika takip önerilir.
- Geç başlangıçlı olduğu için anafilaksi teşhisi güçlük arz eder. Anafilaksiden glikozilasyon ve çözünmesinde kullanılan polisorbitat sorumlu tutulmaktadır<sup>[444-446]</sup>.
- Omalizumaba karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik deri testlerinin standart dozları bilinmemektedir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) (Ek tablo 6)<sup>[446]</sup>.

## İNSÜLİN ALLERJİSİ

- İnsüline bağlı allerjik reaksiyonların görülme sıklığı, rekombinant insan kaynaklı insülinin kullanıma girilmesiyle birlikte oldukça azalmış olup, diyabetik popülasyonda yaklaşık olarak %1 sıklığında görülmektedir<sup>[447]</sup>.
- Bu reaksiyonların çoğunluğu, enjeksiyon yapılan bölgedeki lokal reaksiyonlar olmakla birlikte, ender olarak yaşamı tehdit edici şiddette anafilaktik reaksiyon da gelişebilir.

### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- İlacın içeriğinde koruyucu (metakresol), uzun etkili sağlayıcı ajan (çinko, protamin) olarak yer alan insülin dışı katkı maddeleri ve çeşitli kontaminantlar da allerjen olarak etki gösterebilir<sup>[448,420]</sup>.
- Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Genellikle tedavinin ilk haftasından sonra ortaya çıkar.
  - Enjeksiyon bölgesinde genellikle bir saat içerisinde kaybolan kaşıntı, kızarıklık, şişlik gibi bulgular nedeniyle tedaviye ara veren ve tekrar başlayan hastalarda bu durum anafilaksiye giden bir kliniğe de dönüşebilir<sup>[449]</sup>.
  - Bifazik reaksiyonlarda enjeksiyondan sonra ortaya çıkan bölgesel kaşıntı ve kızarıklık, dört saat sonra zirve yapar ve genellikle 24 saat sonra da kaybolur.
- Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Enjeksiyondan yaklaşık olarak 6-8 saat sonra ortaya çıkar ve 48 saat kadar sürer.
  - Santral hematoma olan, ağrılı, lokal mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize eritemli olmayan endürasyonlardır.
- Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları:
  - Enjeksiyondan 24 saat veya daha uzun sürede ortaya çıkan, 4-7 gün süren kütanöz nodüller şeklindedir<sup>[450]</sup>.
- Bunların dışında artık pek fazla kullanılmayan insülin preparatlarına bağlı gelişen, IgG yapısındaki anti-insülin antikorlarının neden olduğu insülin direnci ve lipoatrofi tabloları da insülinin neden olduğu diğer immünolojik reaksiyonlar arasında yer alır<sup>[448]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- İnsülin allerjisi tanısı düşünülen hastalardaki tanısal yaklaşım şu şekilde olmalıdır<sup>[448,420]</sup>.

- Deri prik/intradermal testi için farklı insülin preparatları aşağıdaki dozlarda kullanılmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[451,452]</sup>:
  - Prik test: (Sulandırılmamış insülin preparatı) (Ek tablo 9a).
  - İntradermal test: (İnsülin preparatının 1/100 dilüe edilmiş formuyla).
- İntradermal test, olası tip 3 ve tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları bakımından, 12 ve 48 saat sonra tekrar değerlendirilmelidir<sup>[452,453]</sup>.
- İnsülinin kendisine bağlı tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu literatürde bildirilmemiştir. Büyük olasılıkla katkı maddelerinin neden olduğu bu tip durumunun varlığından şüphelenildiğinde, farklı insülin preparatları dilüe edilmeden yama testi içeriğinde yer almalıdır<sup>[448]</sup>.

### Tedavi Yaklaşımı

- Kısa süreli (1-2 hafta) lokal reaksiyonlar için tedavi ajanı veya dozunda değişikliğe gerek yoktur<sup>[454]</sup>.
- Birkaç hafta boyunca devamlılık gösteren lokal reaksiyonların varlığında, kısa süreli antihistamin tedavisi veya yeni insülin analogları gibi başka bir preparat ile değişim yapılması genellikle yeterli olur<sup>[420]</sup>.
- Buna rağmen lokal reaksiyonların devam ettiği olgularda aşağıdaki seçenekler denenmelidir:
  - Farklı alanlara dozun bölünerek uygulanması,
  - Her insülin ünitesine karşılık, 1 µg deksametazon eklenerek enjeksiyonun yapılması,
  - Oral kortikosteroid eklenmesi,
  - Tedavi ajanı veya uygulama yolunda değişiklik yapılması (inhale insülin, infüzyon pompası gibi),
  - Desensitizasyon (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[454]</sup>.
- Bunun dışında özellikle anafilaksi gibi ciddi bir allerjik tablonun yaşandığı durumlarda tedaviye oral antidiyabetik ile devam edilmesi, farklı bir insülin analogu ile değişim yapılması, monoklonal antikor (omalizumab) kullanılması, lökotrien reseptör antagonistleri, perfüzyon pompası ile tedavinin yapılması veya desensitizasyon uygulamalarından hasta için en uygun olan seçenek tercih edilmelidir<sup>[451,455-461]</sup>.

## KORTİKOSTEROİD ALLERJİSİ

- Kortikosteroidler, topikal formlarının (deri ve inhaler preparatlarının) yol açtığı allerjik kontakt dermatit tablosu ile sistemik formlarına bağlı olarak gelişen, erken (ürtiker-anjiyoödem, rinit, anafilaksi) ve geç dönem (makülopapüler ekzantem) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir.

### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- İnhaler kortikosteroidler (en sık olarak budesonid) ağız, burun ve göz çevresinde eritemli ve ekzamatöz deri lezyonlarına yol açabilir<sup>[462]</sup>.
- Kortikosteroidlerin deri preparatlarına bağlı olarak gelişen allerjik reaksiyonların çoğunluğu preparatın bileşiminde yer alan taşıyıcı veya koruyucu maddelere bağlı olmakla birlikte, steroid molekülüne bağlı da allerjik kontakt dermatit gelişebilir<sup>[463]</sup>. Bu preparatlar arasında en az allerjenik potenti olan ürünler arasında, betametazon, fluokortolon, deksametazon ve parametazon yer almaktadır.
- Kortikosteroidler nadir de olsa ürtiker ile anafilaksi arasında değişen klinik bulgularla seyreden tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açabilir<sup>[464]</sup>. Bununla birlikte bu tablonun, ilacın kullanılma nedeni olduğu hastalığın doğal seyrinin bir parçası mı yoksa ilacın neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonuna mı bağlı geliştiğinin ayrımı çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.
- Bu grup ilaçlar arasında en çok hidrokortizon ve metilprednizolonun erken dönem aşırı duyarlılığa yol açtığına işaret eden bir serinin aksine diğer bir hasta serisinde, ayaktan tedavi seçeneği olarak kullanılan oral prednizon ve prednizolonun daha sık olarak bu duruma yol açtığı gösterilmiştir<sup>[464-466]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu düşülen hastalarda, tanı ve alternatif-güvenli ilaç seçimi için prik ve intradermal testleri yapılabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[464]</sup>.
- Deri prik-puncture testi, ilaçların dilüe edilmemiş tedavi dozlarıyla yapılmalıdır (Ek tablo 9a).
- Dilüe edilmemiş dozlarla test sonrasında gerek görürse, yine aynı ilaçların enjektabl ve tercihan koruyucu-katkı maddesi içermeyen formlarıyla intradermal test yapılmalıdır (Ek tablo 9a).
- Koruyucu madde içermeyen bir preparatla test yapmak mümkün değilse deri testi paneline preparat içe-

riğindeki koruyucu madde (karboksimetilsellüloz gibi) eklenmelidir<sup>[464]</sup>.

- Allerjik kontakt dermatit olgularının tanısında standart yama testi serilerinin katkısı vardır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[463]</sup>.
- Bazofil aktivasyon testi ve sIgE ölçümü gibi in vitro testlerin tanıya katkısı sınırlıdır.
- İlaç provokasyon testiye sadece güvenli alternatifi seçebilmek amacıyla, deri testi negatif olan preparat ile yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[464]</sup>.

### Tedavi Yaklaşımı

- Budesonidin neden olduğu allerjik kontakt dermatit olgularında, budesonid ile çapraz reaktivitesi olmayan beklametazon, mometazon veya flutikazon gibi başka bir preparat ile tedaviye devam edilebilir<sup>[462]</sup>.
- Klinik öyküsü erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu işaret eden ve alternatif ilaç bulunamayan hastalarda, deri testi yanıtına bakılmaksızın desensitizasyon yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[464]</sup>.
- Allerjik tablonun nedeni, hidrokortizon veya metilprednizolon ise alternatif olarak betametazon ve deflazakort kullanılabilir (acil durumlarda)<sup>[466]</sup>.

## VİTAMİN ALLERJİLERİ

### Vitamin E Allerjisi

- Antioksidan ve fotoprotektif etkilerinden dolayı oldukça yaygın bir kullanımı olan vitamin E'nin [ $\alpha$ -tokoferol], allerjik kontakt dermatit gibi durumlara yol açtığı olduğu bilinmektedir<sup>[467]</sup>.

### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Kapsül, krem, losyon ve deodorant şeklinde preparatlar ile deriye uygulanan vitamin E'nin bu ürünler içeriğindeki miktarına göre ortaya çıkan reaksiyonların şiddeti farklılık gösterir.
- Özellikle saf vitamin E içeriği olan kapsül şeklindeki ürünlerin topikal kullanımının bu duruma daha sıklıkla yol açtığı bilinmektedir<sup>[467]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- Ürünün kendisi ve bileşiminde bulunan diğer maddeler ile birlikte yama testi yapılması uygundur (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[467]</sup>.
- İlacın yama testi içeriğinde hangi miktarda olması gerektiği konusu net olarak bilinmemektedir (Bazı ticari

yama testi ürünleri içerisinde, tokoferol %10 veya %100 oranında yer almaktadır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[468,469]</sup>.

- Yama testi dışında, hastanın kullandığı ilacın cildine test amaçlı olarak uygulaması da (use-repeated open application test) tanıya yardımcı olabilir<sup>[467]</sup>.

#### Vitamin K Allerjisi

- Literatürde, çeşitli nedenlerle intravenöz olarak kullanılan vitamin K'ya bağlı gelişen anafilaktik reaksiyonlar, olgu sunumları olarak yer almaktadır<sup>[470-472]</sup>.
- Doz ve infüzyon hızının anafilaksi gelişiminde önemli bir yeri yoktur. Ürünün bileşiminde yer alan ve vitaminin çözünürlüğünü artıran bir katkı maddesinin (polyoxyethylated castor-oil) bu duruma yol açabileceği öne sürülmektedir.

#### Vitamin B12 Allerjisi

- Ticari ürün olarak hidroksikobalamin ve siyanokobalamin türevleriyle ilaç piyasasında bulunan vitamin B12, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Vitamin B12'ye bağlı allerjik tablolar; ürtiker, ciltte yaygın kaşıntı kızarıklık ile ciddi anafilaktik tablo arasında değişebilir<sup>[473-475]</sup>. Vitamin B12'nin karmaşık moleküler yapısı ve büyüklüğü ile kobalt içeriği bu tür durumlara neden olabilir.

#### Tanısal Yaklaşım

- Aralarındaki olası çapraz reaksiyon nedeniyle hidrosikobalamin ve siyanokobalamin preparatlarının her ikisi ile deri testleri yapılmalıdır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[474]</sup>.
- Deri testleri için önerilen ilaç konsantrasyonları aşağıda sıralanmıştır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[474,475]</sup>.
  - Prik test: İlacın kendisi ile-dilüe etmeden.
  - İntradermal test: İlacın 1/100, 1/10 konsantrasyonlarında.
- Deri testlerine ek olarak IgE aracılı mekanizmayı doğrulamak için bazofil aktivasyon testi de tanıya yardımcı olabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[476]</sup>.

#### Tedavi Yaklaşımı

- Bu hastalarda, deri testiyle negatif olarak bulunan preparatla tedaviye devam edilmesi yahut her iki türeve karşı duyarlılık varsa da desensitizasyon yapılması en uygun tedavi yaklaşımıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[473,474,476]</sup>.

#### HİDROKSİKLOKOROKİN ALLERJİSİ

- Hidroksiklorokin (HCQ), sitotoksik ve immünsüpresif etkinliği ile SLE ve romatoid artrit tedavisinde oldukça önemli yeri olan antimalaryal bir ilaçtır.

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- HCQ kullanan hastaların yaklaşık olarak %10'unda çeşitli deri lezyonları gelişmekte olup bunların çoğunluğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Makülopapüler ve ekzantemli döküntüler, sözü edilen lezyonlar içerisinde en sık görülenleridir. Bununla birlikte hastalarda erken dönem reaksiyonu olarak, deri döküntülerinin yanı sıra anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici durumların olduğu da rapor edilmiştir<sup>[477,478]</sup>.
- HCQ, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanı sıra, allerjik kontakt dermatit, fototoksik-fotoallerjik dermatit, AGEP ve TEN gibi geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açabilir<sup>[479-481]</sup>.

#### Tanısal Yaklaşım

- Geç tip reaksiyonların tanısında yama testi ve gerektiği durumlarda lezyon alanından alınacak deri biyopsi incelemesi yararlı olur<sup>[479,481]</sup>.
- HCQ, yama testi içeriğine hangi oranda konulacağı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte çeşitli yayınlarında, %5 ve %10'luk konsantrasyonun kullanıldığı bilinmektedir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[479,480]</sup>.
- Prik test, ilacın 10 kat dilüe edilmiş formu ile yapılır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[477]</sup>.

#### Tedavi Yaklaşımı

- IgE aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu durumlarda, ilaç kullanımı zorunluysa desensitizasyon yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[477,478]</sup>.
- T hücreli aracılı mekanizmaların rolünün olduğu tabloların gelişmesi halinde ilacın kullanımının bırakılması ve mevcut tablonun tedavisi gereklidir<sup>[479,480]</sup>.

#### LEVOTİROKSİN ALLERJİSİ

- Hipotiroidi olgularının tedavisinin temel bileşeni olan levotiroksin, erken ve geç dönem aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rol aldığı çeşitli durumlara yol açabilir<sup>[483-485]</sup>.

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle ürtiker gibi deri lezyonlarıyla kendini gösterirken, solunum ve dolaşım sisteminin etkilenmesi de söz konusu olabilir<sup>[485]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- Levotiroksin aşırı duyarlılığının düşünüldüğü hastalarda, hastanın klinik özelliklerinin niteliğine göre deri prik testi tanısal amaçlı olarak kullanılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[483-485]</sup>.
- Deri prik testi için tablet formundaki preparatın ezilerek, 1 mL'lik %0.9 salin içerisinde iki saat bekletilmesiyle hazırlanan solüsyon kullanılabilir<sup>[484,485]</sup>.
- İntradermal test ise prik testi için hazırlanan materyalin 1/100 wt/vol konsantrasyonuyla uygulanabilir<sup>[485]</sup>.

### Tedavi Yaklaşımı

- Levotiroksin ile tedaviye devam edilmesi zorunlu olan ve IgE aracılı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ilgili preparatla desensitizasyon yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[484,485]</sup>.

### PROPİLTİYOURASİL ALLERJİSİ

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Propiltiourasil (PTU)'in yan etkileri arasında, serum hastalığı, SLE, vaskülit gibi otoimmün hastalıkların yanı sıra aralarında DRESS sendromu gibi ciddi durumların da olduğu pek çok döküntülü deri hastalığı da vardır<sup>[486,487]</sup>.
- Yukarıda sayılan bu durumların yanı sıra, PTU'ya bağlı gelişen tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu da bildirilmiştir<sup>[488]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- Vaskülit ve SLE gibi tabloların varlığından şüphelenildiği durumlarda, kan biyokimyası, idrar mikroskopisi, p-ANCA, c-ANCA ve diğer otoantikörlerin düzeylerinin ölçümleri ile histopatolojik incelemelerin yapılması uygundur<sup>[486]</sup>.
- PTU kullanan bir hastada gelişen DRESS sendromunun tanısında da yama testinin tanıya katkısı değerlidir<sup>[487]</sup>.

### Tedavi Yaklaşımı

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığından erken dönemde şüphe duyulması ve ilaç kullanımının sonlandırılması hastalığın prognozunu belirleyen en doğru yaklaşımdır<sup>[486-487]</sup>.
- Otoimmün bir tablonun geliştiği durumlarda, glukokortikoidler ve siklofosamid gibi immünsüpresan ajanlara tedavide yer verilmelidir<sup>[486]</sup>.
- Zorunlu durumlarda desensitizasyon yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[488]</sup>.

### ANTİHİSTAMİN ALLERJİLERİ

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Literatürde, "antiallerjik" olarak yaygın kullanım alanı olan antihistaminlerin neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonu olguları bulunmaktadır. Bunlar arasında, allerjik kontakt dermatit, FİE gibi geç dönem aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ürtiker ve hatta anafilaksi gibi IgE aracılı reaksiyona bağlı ortaya çıkan klinik tablolar bulunmaktadır<sup>[489-492]</sup>.
- Bu duruma ne gibi mekanizmaların yol açtığı bilinmemekle birlikte, histamin ile moleküler benzerlik, ilaç metabolitlerinin haptenizasyonu veya anormal metabolik yolak nedeniyle aşırı duyarlılığın geliştiği öne sürülmüştür<sup>[491]</sup>.

### Tanısal Yaklaşım

- Ortaya çıkan klinik tabloya göre yama testi veya deri prik/intradermal testler tanıya yardımcı olabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[489-491]</sup>.
- Bazofil aktivasyon testinin IgE aracılı reaksiyonların tanısındaki yeri tartışmalıdır<sup>[491-493]</sup>.
- Diğer tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı ve tanının dışlanamadığı durumlarda oral provokasyon testi yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[494]</sup>.

### Tedavi Yaklaşımı

- Alternatif ilaç seçimi için farklı seçenekler ile oral provokasyon testi yapılmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[495]</sup>.

### ANTİKONVÜLZAN ALLERJİLERİ

- Antikonvülzan aşırı duyarlılık sendromu, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, pirimidon, lamotrijin gibi antikonvülzanlara bağlı gelişen fatal sonuçlara yol açabilen bir aşırı duyarlılık tablosudur.

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Özellikleri

- Yaklaşık olarak, 1/1000-1/10.000 olguda rastlanılan bu durum, genellikle tedavinin başlangıcından 2-4 hafta sonrasında gelişen deri döküntüleri, ateş yüksekliği ve çeşitli iç organ tutulumlarına ait bulgularla birlikte ortaya çıkar. DRESS sendromu veya DIHS olarak da adlandırılan bu tabloya ilacın toksik metabolitlerinin neden olduğu immün reaksiyonların yol açtığı öne sürülmektedir. CD19 +B hücre sayılarında azalma, T<sub>H</sub>2 hücre yanıtlarında bozulma, geçici hipogamaglobulinemi, sitotoksik aktivitede bozukluklar sonucunda latent bazı viral etkenlerin reaktivasyonu da söz konusu olur<sup>[496]</sup>.
- Özellikle Asya toplumlarında daha sık görülen bazı genetik özellikler (HLA-A\*3101, HLA-B\*1502)), bu durumun gelişimine yakınlık oluşturmaktadır.



**Tanısal Yaklaşım**

- Ayırıcı tanıda benzer klinik tabloya neden olabilen çeşitli infeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler bozukluklar, hematolojik/onkolojik hastalıklar dışlanmalıdır<sup>[496]</sup>.
- İlaç toksik metabolitlerinin lenfosit transformasyon testi gibi yöntemle ortaya konulması tanıda önemlidir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[496]</sup>.
- Deri prik-intradermal testi ve yama testi de hastada klinik bulgularına göre tanıya katkı sağlayabilir (Ek Tablo 9a) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[497]</sup>.

**Tedavi Yaklaşımı**

- Şüpheli ilacın kullanımının sonlandırılmasını ve klinik bulgulara göre değişen destek tedavileri, bu hastalara temel tedavi yaklaşım tarzıdır.
- Antikonvülzanlar arasında, aromatik halka içeren gruptakiler bu tabloya daha sıklıkla neden olur ve aralarında da yüksek oranda çapraz reaksiyon görülür. Bu grupta yer alan bir ilacın alternatifi seçilmesi gerektiğinde, valproik asit veya benzodiazepam gibi ürünler tercih edilmelidir<sup>[498]</sup>.
- Kliniğin şiddetine göre hidrasyon, antihistaminler, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri, topikal ve sistemik steroidler ile IVIG ve siklosporin, siklofosamid gibi seçeneklere tedavi planında yer verilmelidir<sup>[498]</sup>.
- Karbamazepin, fenitoin, fentobarbital ile desensitizasyon uygulamalarının başarılı bir şekilde yapıldığı bilinmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[499-501]</sup>.

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ ALLERJİLERİ**

- Proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit sekresyonunun en güçlü inhibitörleridir. Yan etki sıklığı düşük olan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır<sup>[502]</sup>.
- Fakat PPI kullanımının güvenliği ile ilgili bazı sorunlar bulunmaktadır. *H. pylori* eradikasyonu için PPI ile birlikte antibiyotik kombinasyonları (amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, metronidazol, tinidazol) üçlü tedavi şeklinde verilmektedir. Olası bir PPI allerjisinde beraberinde kullanılan bu antibiyotiklere ilaç allerjisinin de dışlanması gerekmektedir.
- Ayrıca son yıllarda PPI anafilaksi olgu raporları gittikçe artmaktadır. Bu nedenle çok sık reçetelenen PPI doğru endikasyonda ve mutlak gerekli ise yazılmalı, gereksiz kullanımlardan kaçınılması açısından dikkatli olunmalıdır.

- PPI'ye karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif semptomlarla seyredebileceği gibi, hayatı tehdit edici durumlara da yol açabilmektedir. Ürtiker, anjiyoödem, si-topeni, anafilaksi, vaskülit, interstisyel nefrit, kontakt dermatit, fotoallerjik dermatit, makülopapüler erüpsiyon, eritrodermi, DRESS sendromu, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), kütanöz lupus eritamatozis gibi reaksiyonlar tanımlanmıştır<sup>[503-507]</sup>.

**Tanı**

- PPI'ye bağlı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonların tanısında deri testleri (prik/intradermal) ve provokasyon testleri kullanılmaktadır.
- Deri prik ve intradermal testler (ID) erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında ve potansiyel çapraz reaktivitelerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. PPI'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında deri testlerinin duyarlılığının incelendiği ve PPI'ler arasındaki çapraz reaktivitenin araştırıldığı çalışma sayısı ise sınırlı sayıdadır<sup>[508-512]</sup>.

**Deri Prik Testi**

- İntravenöz (IV) formu olmayan PPI'lerin kapsül ya da tablet formlarından bir tanesi mortar ile ezilerek 1 mL %0.9 NaCl içinde dilüe edilir ve prik test uygulamaya hazır hale getirilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[73,512]</sup>.
- Tüm PPI'lerin oral formlarıyla uygulanabilir.
- IV formu olanların ise: Omeprazol (40 mg/mL), pantoprazol (40 mg/mL), esomeprazol (40 mg/mL) ile direkt prik testi uygulanabilir. Reaksiyonun şiddetine göre 1/10 dilüsyondan başlanabilir (Ek Tablo 7a) (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[511-512]</sup>.

**Intradermal Test**

- Enjeksiyon formları olan PPI ile yapılabilmektedir. İntradermal testler maksimum 1/10 sulandırmaya dek yapılır. Omeprazol (4 mg/mL), pantoprazol (4 mg/mL), esomeprazol (4 mg/mL) intradermal testler yapılır<sup>[511,512]</sup>.
- Reaksiyonun şiddetine göre 1/100 ve 1/1000 dilüsyonlarından da başlanabilir<sup>[511,512]</sup>.

**Deri Yama Testi**

- PPI'ye karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları deri yama testiyle gösterilebilmektedir. Tam bir standardizasyon olmamakla birlikte her ilaç %10 ya da %30 vazelinle dilüe edilerek hazırlanmaktadır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[504,513]</sup>.



- Eğer hastada SJS ya da TEN gelişmişse öncelikle %1 vazelin ile dilüe edilerek hazırlanmalı negatif çıkması durumunda diğer %10 ya da %30'luk dilüsyonlara geçilmelidir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[504,513]</sup>.

#### **PPI Oral Provokasyon Testleri**

- Omeprazol kapsül (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg); lansoprazol kapsül (5 mg, 10 mg, 15 mg); pantoprazol tablet (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg); rabeprazol tablet (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) ve esomeprazole tablet (5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) ile belirtilen dozlarda 30 dakikalık aralıklarla uygulanır (Ek Tablo 7b) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[511]</sup>.

#### **Çapraz Reaktivite**

- PPI'ler benzimidazol ve piridin halkalarından oluşmaktadır. Fakat çeşitli spesifik yan zincirlerle molekül yapısı değişkenlik gösterebilmektedir<sup>[514]</sup>.
- Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazol benzimidazol halkası üzerinde değişkenlik gösterirken, rabeprazol ve lansoprazolde böyle bir değişkenlik yoktur<sup>[515]</sup>.
- Omeprazol ve pantoprazol benzimidazol halkalarında sırasıyla metoksi ve diflorometoksi zincirlerini içermektedir.
- Lansoprazol ve rabeprazolün ise bu halkasında herhangi bir modifikasyon yokken, piridin halkalarında sırasıyla trifloroetoksi ve metoksi propoksi zincirleri bulunmaktadır<sup>[509]</sup>.
- Tüm PPI grupları arasında çapraz reaktivite görülebilme potansiyelinin PPI'lerin yapısal benzerlikleri nedeniyle açıklanabileceği bildirilmiştir<sup>[508,516]</sup>.
- Lansoprazol ve rabeprazol arasındaki çapraz reaktivite bazı olgu raporlarında gösterilmiş ve bu kişiler diğer grup PPI'leri tolere edilebilmiştir<sup>[508,517]</sup>.
- Lansoprazol ve rabeprazole duyarlı hastalarda diğer PPI ile deri testleri negatif bulunan çalışmalar olduğu gibi, bu grup PPI'lere duyarlanma saptanan hastalarda diğer grup PPI'leri ile yapılan deri testlerinde çapraz reaktivitenin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur<sup>[511,512]</sup>.
- Bazı çalışmalarda ve olgu raporlarında da omeprazol ve lansoprazol gibi farklı grup PPI'leri arasında çapraz reaktiviteler gösterilmiştir<sup>[507,509,512,518,519]</sup>. Aslında bu çapraz reaktivite benzer moleküler yapıları nedeniyle omeprazol ve pantoprazol arasında daha sık beklenmektedir<sup>[511]</sup>.

- Yine sadece lansoprazol ile anafilaksi olup diğer grup PPI'leri tolere eden olgu raporları bildirilmiştir<sup>[520]</sup>. Esomeprazole karşı DRESS sendromu gelişmiş olan bir olguda esomeprazol, omeprazol ve lansoprazol ile yapılan deri yama testi pozitif bulunmuş, rabeprazole ise negatif saptanmıştır<sup>[504]</sup>.
- Bu sonuçlar PPI'leri arasında farklı çapraz reaktivite paternleri olduğunu düşündürmektedir.
- Bu nedenle alternatif amaçlı PPI bulunması için, çapraz reaktivitedeki çeşitlilik nedeniyle deri testleri mutlaka yapılmalıdır. Çok merkezli çalışmalarda PPI'ye karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testlerinin kullanışlı olduğu gösterilmiştir<sup>[511,512]</sup>.

#### **Tedavi**

- PPI allerjisi durumunda, kimyasal yapısı benzerlik göstermeyen H<sub>2</sub> reseptör blokerleri gibi alternatif ilaçlar kullanılabilir.
- Mutlaka PPI kullanılması gerekiyorsa allerjik reaksiyona neden olan PPI dışındaki bir PPI ile deri testleri yapıp negatif saptandıktan sonra oral provokasyon yapılır.
- Sonuç negatif saptanırsa bu PPI ile tedaviye devam edilir<sup>[512]</sup>.
- Tüm PPI'leri ile allerjik reaksiyonu var ve mutlaka PPI kullanmak zorunda ise PPI ile desensitizasyon yapılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[521]</sup>.

#### **ANTİKOAGÜLAN ALLERJİLERİ**

- Antikoagülanlar yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Heparinler, warfarin, direkt trombin inhibitörleri, antiplatelet ilaçlar bu grup ilaçlar arasında yer almaktadır.
- Bu ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları sık görülmemektedir. Fakat gelişen reaksiyonlar hasta hayatını ve verilecek olan tedavi kararını oldukça yakından etkilemektedir. Bu ilaçlar farklı kimyasal molekül yapılarına ve farklı aktivitelere sahiptir<sup>[522]</sup>.

#### **HEPARİNLER**

- Heparinler tromboembolik hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan oldukça önemli antikoagülanlardır.
- Kimyasal olarak farklı molekül ağırlıktaki karbonhidratlar ile sülfatlanmışlardır.

- Heparinler, unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), heparonidler (örn. danaparoid) ve pentasakkaridler (örn. fondaparinuks, idraparinuks) olarak sınıflandırılmaktadır.
- En sık görülen yan etkileri hemorajidir. Geç dönem yan etkileri ise osteoporoz, alopesi, lipodistrofi ve reversibl karaciğer enzim yüksekliğidir<sup>[523,524]</sup>.
- Oldukça sık kullanılmalarına rağmen bu gruba bağlı allerjik reaksiyonlar nadirdir. En sık görülen reaksiyon hücrenel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.
- Genellikle bir hafta ile bir ay arasındaki duyarlanma sürecinden sonra hastada enjeksiyon bölgesinde gelişen eritematöz plakla seyreden bazen de makülopapüler ekzantem, vezikül, bül şeklinde ortaya çıkan lezyonlardır. UFH ve DMAH uygulamasından sonra plak gelişimi daha sık görülmektedir.
- Bu reaksiyonlar danaparoid ve pentasakkarid fondaparinuks uygulamalarında daha az görülmektedir<sup>[525,526]</sup>.
- Ayırıcı tanıda lokal hematoma, infeksiyon (erizipel), kontakt dermatit (örn. dezenfektanlar), heparine bağlı deri nekrozu düşünülmelidir. Jeneralize makülopapüler lezyonlar, DRESS, Lyell sendromu, Baboon sendromu da olgu raporları şeklinde bildirilmiştir<sup>[527,528]</sup>.
- En ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ise heparine bağlı trombositopeni (Tip 2: IgG antikor aracılı sitotoksik aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve anafilaksidir.
- Bu allerjik reaksiyonlar heparinin neden olduğu diğer allerjik reaksiyonlara göre daha az sıklıkta görülmektedir<sup>[529]</sup>.
- Subkütan ya da IV heparin uygulamalarından sonra palmoplantar kaşıntı, ürtiker, konjunktivit, rinit, astım ile seyreden erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da raporlanmıştır<sup>[530]</sup>.
- Heparine bağlı trombositopeni tip 2 (HIT 2): Diğer etyolojiler dışlandıktan sonra, heparin tedavisi başladıktan 5-10 gün sonra trombosit sayısının < 100.000 ya da bazal değerine göre %50 azalması olarak tanımlanmaktadır. HIT 2 tipik olarak heparin tedavisi başladıktan 6-8 gün sonra gelişir.
- Heparine bağlı nekroz (HIT 2)'un ağır formunun cilt tutulumudur. UFH ile tedavi edilen hastaların %1-4'ünde HIT 2 gelişmektedir.
- Trombosit sayısının birden azalmasıyla karakterizedir ve hastaların %50'sinden fazlasında tromboemboli

gelişebilir. DMAH'a bağlı deri nekrozu HIT sendromunun bir parçasıdır<sup>[531]</sup>. Fakat lokal travma gibi diğer faktörler ekarte edilmelidir.

- HIT 2 lezyonlar enjeksiyon alanında ya da distal lokalizasyonlarda olabilir. Santral sinir sistemi ve böbrek gibi organlarda da tromboza neden olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir<sup>[525]</sup>.

## HİRUDİNLER

- Hirudin, *Hirudo medicinalis*'ten elde edilen trombin spesifik inhibitörü olan bir proteindir. Desirudin ve lepirudin rekombinant hirudinlerdir.
- Tamamen farklı molekül yapılarına sahip oldukları için hirudinler ve heparinler arasında çapraz reaktivite yoktur. Bu nedenle hirudinler heparinlere karşı gelişen allerjik reaksiyonlarda başarılı bir şekilde kullanılabilir<sup>[525]</sup>.
- Lepuridine ilk maruziyette anafilaksi %0.015 (5/32.500 hasta), tekrar maruz kalan hastalarda %0.16 (4/250 hasta) olarak saptanmıştır.
- Bu reaksiyonlar dakikalar içerisinde gelişmiş ve bazıları fatal olan ciddi anafilaksi tablosu oluşturmuştur<sup>[532,533]</sup>.
- Hirudin uygulanması ile gelişen ekzematöz plak oluşumu, granümatöz reaksiyonlar ve arthus benzeri reaksiyonlar da bildirilmiştir<sup>[534-536]</sup>.

## KUMARİN DERİVELERİ (VARFARİN)

- Oral antikoagülan kullanımına bağlı ekimoz, purpura, hemorajik nekroz, makülopapüler, veziküler ve ürtikeryal lezyonlar bildirilmiştir<sup>[537-552]</sup>.
- Kumarinlere bağlı deri nekrozu heparinlerden farklı olarak allerjik bir reaksiyon değildir. Yani tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluşmamaktadır.
- Vitamin K antagonistleri, doğal koagülasyon inhibitörleri olan vitamin K'ya bağlı proteinlerin (Protein C ve Protein S) düzeylerini azaltmaktadır. Bu proteinlerin yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle (6-8 saat) düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte, yarı ömürleri uzun olan diğer prokoagülan proteinler (II, IX, X) ise etkili hemostazı sağlamak için yeterli düzeylere ulaşmaları zaman almaktadır. Bu durum rölatif bir hiperkoagülabilitateye neden olmak ve ciltte mikrovasküler trombotik komplikasyonlara yol açarak deri nekrozu ile sonuçlanabilmektedir<sup>[539]</sup>.
- Makülopapüler ekzantem, ürtiker ve büllöz reaksiyonlar oldukça nadir olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir<sup>[525]</sup>.

### Tanı

- Heparin ve hirudinler ile deri prik, ID ve yama testleri yapılabilmektedir.
- Fakat deri nekrozu olan ya da HIT 2 düşünülen bir hastada deri testleri yapmak kontrendikedir. Çünkü çok az doz bile trombositopeninin alevlenmesine yol açabilmektedir<sup>[525]</sup>.

### Deri Prik Testi

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan olgularda dilüe edilmemiş ilacın ticari formu ile direkt prik testi uygulanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).

### Intradermal Test

- Eğer prik test negatif ise öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre, 1/1000 dilüe edilmiş ID formu ile teste başlanabilir (Ek Tablo 8) (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[525,553]</sup>.
- Dilüe edilmemiş ID heparin iritasyon etkisi nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle ID testler 1/10'luk dilüsyonlara kadar uygulanır (Ek tablo 8) (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[525,553]</sup>.

### Deri Yama Testi

- Eritematöz plak, ekzantem gibi hücresel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri prik ve ID testlerin geç okunması uygulanabilir. Deri yama testinin duyarlılığı düşük olmakla birlikte pozitiflikler saptanabilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[525,530,540,541]</sup>.

### Subkütan Provokasyon Testi

- Subkütan provokasyon test toleransı kanıtlanmak için önerilmektedir. IV provokasyon test pulmoner tromboemboli gibi acil durumlarda özel merkezlerde daha önceden tanımlanmış olan ilaç provokasyon test yöntemlerine göre deneyimli personellerle uygulanır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[77]</sup>.
- HIT 2 için platelet agregasyon testi duyarlılığı çok düşüktür. Duyarlılığı ve özgüllüğü olan serotonin salınım testi, heparin induced platelet aktivasyon testi ve PF4 spesifik antikor tespiti testleri ise yalnızca özelleşmiş laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Lokal deri reaksiyonunun histolojisi, hücresel aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile deri nekrozu ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir<sup>[525]</sup>.

### Çapraz Reaktivite

- DMAH'a karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun raporlandığı bir olguda farklı DMAH preparat-

ları arasındaki çapraz reaksiyon, pozitif deri testleriyle gösterilmiştir. Fondaparinux, UFH, lepuridin ile deri testleri negatif saptanmış ve UFH ile fondaparinux hasta tarafından tolere edilmiştir<sup>[552]</sup>.

- Bir başka çalışmada enoksaparine karşı anafilaksi gelişen bir olgunun enoksaparine yapılan deri testinde pozitiflik saptanmış. Diğer DMAH (Nadroparin, Dalteparin, Tinzaparin) ve UFH ile yapılan deri testleri negatif olmakla birlikte bu ilaçlarla yapılan provokasyon testleri pozitif saptanarak, DMAH'ların kendi aralarında ve UFH ile olan çapraz reaktivitesi gösterilmiştir<sup>[553]</sup>.
- UFH ve DMAH karşı gelişen hücresel aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında çapraz reaktivite görülebilmektedir. Danaparoid ve UFH ile DMAH arasında da çapraz reaksiyon bildirilmiştir<sup>[526,554]</sup>.
- Heparine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen olguların %81'inde danaparoid karşı ve %45.5'inde pentasanpolisülfata karşı çapraz reaksiyon saptanmıştır<sup>[530,540,541]</sup>.
- Bu sonuçlar, farklı çapraz reaktivite paternleri olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle erken ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda tanıl amaçlı deri ve provokasyon testlerinin yapılması önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

### Tedavi

- Heparinler tromboemboli gibi acil hastalıklarda kullanılan çok önemli ilaçlardır. Bu nedenle bu ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bilinmeli ve erken tanı konularak tedavi alternatifleri düşünülmelidir.
- HIT 2 olguların hemen hemen tümünde heparin-platelet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı IgG yapısında antikor oluşumu vardır. HIT 2'ye bağlı tromboembolik olaylar tespit edildiği zaman hemen heparin kesilmelidir.
- Tüm UFH ve DMAH ile HIT 2 antikor arasında çapraz reaksiyon bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar çapraz reaktivitesi olmayan alternatif antikoagülanlar ile tedavi edilmelidir. Hirudinler, danaparoid ve fondaparinux güvenli alternatifler olarak kullanılabilir<sup>[542,543]</sup>.
- Faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux ultra-LMWH bir moleküldür. Yapısı heparin pentasakkarid dizisinin bir kopyasıdır. Düşük allerjik potansiyele sahiptir. Muhtemelen tamamen sentetik yapıda olması, çok düşük ağırlıklı olması ve farklı allerjenik epitoplarından dolayı heparinlerle çapraz reaktivitesi çok düşüktür.

- HIT 2 ve gecikmiş plakları olan olgularda ve heparin anafilaksisi olan olgularda fondaparinuxs alternatif tedavi olarak önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[545-548]</sup>.
- Fakat dalteparin uygulamasından sonra dissemine egzantamatöz reaksiyonun geliştiği bir olguda, fondaparinuxsın subkütan provokasyonunda pozitiflik saptanmış ve ID deri testi geç pozitifliği ve deri biyopsisi ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu doğrulanmıştır<sup>[544]</sup>.
- Yine bir başka olguda nadroparin sonrası gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda fondaparinuxs ile deri yama ve ID geç okuma negatif olmakla birlikte subkütan provokasyonda pozitiflik saptanmıştır<sup>[546]</sup>. Fakat bu iki olgu hirudinleri tolere edebilmiştir.
- Bu nedenle heparin ve heparanoidlere karşı gelişen reaksiyonlarda alternatif tedavide kullanılacak en güvenilir antikoagülanlar hirudinler gibi gözükmemektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[544,546,549,550]</sup>. Çünkü hirudinler polipeptid yapısında moleküller olduğu için kimyasal yapısı heparinlerden farklıdır<sup>[549]</sup>.

#### DEMİR PREPARATLARI ALLERJİLERİ

- Oral demir preparatları demir eksikliği anemisi tedavisinde sıklıkla kullanılan ve genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır.
- İlaç yan etkileri arasında en sık gastrointestinal sistem semptomları görülmektedir. Oral demir tuzlarına bağlı allerjik reaksiyonlar ise nadir görülmektedir.
- Jeneralize mikropapüler, püstüler ekzantem, fotodermatit, lenfositik perivaskülit gibi az sayıda olgu raporları bildirilmiştir<sup>[555-557]</sup>.
- Fakat özellikle dekstran içeren IV demir preparatları ile anafilaksi gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir<sup>[558,559]</sup>.
- Anafilaksiye neden olan molekülün demirin kendisinden ziyade dekstrana bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Dekstran çeşitli büyüklükteki glukoz polimerlerinden oluşan bir moleküldür. Daha önceleri volüm genişletici olarak kullanılmalarına bağlı anafilaksi olguları da bildirilmiştir<sup>[559]</sup>. Dekstran içeren IV demir preparatlarının serum hastalığı, miyalji, artralji, ateş, baş ağrısı ve lenfadenopati kliniği ile seyreden gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi durumlara da yol açabileceği akılda tutulmalıdır<sup>[560]</sup>.

#### Tanı

- Birçok ilaç gibi demir tuzları da düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir ve immünolojik hale gelmek için büyük moleküllere bağlanmaları gerekmektedir.

- Bu nedenle ilaç sIgE'nin in vitro belirlenmesi deri testi-ne göre daha az duyarlıdır<sup>[561]</sup>. Demir preparatlarına karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri prik ve ID testler uygulanmaktadır.

#### Deri Prik Testi

- Ferröz sülfat ile deri prik testi: 10 mg/mL, ID test: 0.01 mg/mL ve 0.1 mg/mL dozlarında uygulanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[561]</sup>.

#### Intradermal Test

- Ferröz laktat ile prik testi: 10 mg/mL, ID test: 0.01 mg/mL, 0.1 mg/mL ve 1 mg/mL iritativ olmayan dozlarda uygulanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[561]</sup>.

#### Deri Yama Testi

- Ferröz sülfat %5 vazelin, ferröz proteinsüksinilat %5 vazelin, doğal ferrik protein %5 vazelin, ferröz sülfat %5 vazelin konsantrasyon oranlarında uygulanır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[554]</sup>.

#### Oral Demir Preparatları ile Provokasyon Testleri

- Ferröz sülfat ile 20 mg (5 mg elemental demir eşdeğeri), 100 mg (25 elemental demir), 250 mg (50 elemental demir), 525 mg (125 elemental demir) dozlarında;
  - Ferröz proteinsüksinilat ile 40 mg (2 mg elemental demir), 200 mg (10 mg elemental demir), 400 mg (20 mg elemental demir), 800 mg (40 mg elemental demir) dozlarında bir saat aralıklarla uygulanır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[554]</sup>.

#### Çapraz Reaktivite

- Oral demir preparatlarından olan ferröz sülfat, ferröz askorbat, ferröz laktat arasında çapraz reaktivite görülebilmektedir.
- Demir preparatlarının farklı koruyucu ve katkı maddesi içermelerine rağmen aynı kişide anafilaksinin bu farklı demir preparatlarına karşı gelişmesi demir tuzlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonunun geliştiğini ortaya koymaktadır.
- Bu hipotez farklı demir tuzlarıyla yapılan deri testleri arasında görülen çapraz reaktiviteyle de ortaya konulmuştur<sup>[554,561]</sup>. Hem deri testleri hem de oral provokasyon testleriyle bu çapraz reaktivite gösterilmiştir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[561]</sup>.

#### Tedavi

- Son dönemlere kadar dekstran içeren IV demir preparatları sık olarak kullanılmaktaydı. Fakat anafilaksi ve ölüme yol açan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı nedeniyle daha iyi tolere edilen, anafilaksi

görülme riski düşük olan diğer IV demir preparatları tercih edilmeye başlanmıştır<sup>[562]</sup>.

- Ciddi anafilaktik reaksiyonlar yeni IV demir preparatlarında (demir sükröz ve sodyum ferrik glukonat) çok daha az oranda görülmektedir. En düşük risk ise demir sükrözde saptanmıştır<sup>[563]</sup>.
- Oral demir preparatları arasındaki çapraz reaktivite riski nedeniyle öncelikle bu preparatlarla deri prik ve ID testler yapılmalı sonrasında deri testlerinde negatiflik saptanan preparatla oral provokasyon testleri uygulanmalıdır. Eğer alternatif bir demir preparatı bulunamazsa bu demir preparatlarıyla desensitizasyon uygulanabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öne-ri**)<sup>[554,561]</sup>.

### AŞI ALLERJİLERİ

- Aşılar karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları neden- sel faktöre göre altı kategoride incelenmektedir<sup>[564]</sup>:
  1. Enfeksiyöz ajanın komponentlerine,
  2. Adjuvanlara: alüminyum hidroksit,
  3. Stabilizörlere: jelatin,
  4. Koruyuculara: thiomersal,
  5. Antibiyotiklere: neomisin,
  6. Biyolojik kültür ortamındaki proteinlere: tavuk embriyo hücresi.
- Özellikle yumurta allerjisi gibi allerjik hastalıkları olan çocuklarda aşılarla allerjik reaksiyon riski nedeniyle aşı uygulamalarında problemler yaşanabilmektedir. Fakat uygun testler ve uygulamalarla allerjik çocuk- ların aşılarının rutin aşı programındaki gibi güvenli bir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir<sup>[564-567]</sup>.
- Hepatit B, difteri ve tetanoz toksoidi içeren aşılar- ına bağlı ürtikeryal olmayan döküntüler, hafif-orta şid- dette erken başlangıçlı olmayan ürtiker, anjiyoödem, geniş lokal inflamatuvar reaksiyonlar en sık görülen reaksiyonlardır<sup>[568]</sup>.
- Anafilaksi, serum hastalığı, vaskülit, egzema gibi reaksiyonlar oldukça nadirdir. IgE aracılı anafilak- si, erken başlangıçlı ürtiker, anjiyoödem gibi allerjik reaksiyonlar aşının komponentleri olan toksoidlere, ovalbumine, jelatine ve pnömokokal antijen içeren aşılar- ına karşı gelişebilmektedir. Dekstran içeren aşılar (BCG) ile anafilaksiler bildirilmiştir<sup>[569-577]</sup>.
- Toksoid içeren aşı yapılan hastaların %5-13'ünde ürtiker, anjiyoödem ve tanımlanmamış döküntüler raporlanmıştır.

- Deri testlerinin erken ve geç okunması, spesifik anti- toksoid antikorlar ve provokasyon testleri sonucunda hafif-orta şiddetteki jeneralize reaksiyonların çoğu- nun yüksek bakteriyel komponentin neden olduğu nonspesifik inflamatuvar sistem aktivasyonu olduğu ve şüphelenilen aşıların booster enjeksiyonu çok iyi tolere ettiği ortaya konulmuştur<sup>[578]</sup>.
- Fakat toksoidlere karşı ürtiker ve anjiyoödemle so- nuçlanan immün kompleks ilişkili ve erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir<sup>[579]</sup>. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olmayan ürtikeryal ola-mayan döküntüleri olan çocuklarda deri testlerinin erken ve geç okunma sonuçları negatif saptanmıştır. Bu çocuklar booster dozunu tolere edebilmişlerdir. HBV aşısına bağlı ürtiker, anjiyoödem ve astım ge- lişen olgular da bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde deri testleri negatif saptanmış ve aşının booster en- jeksiyonunu tolere edebilmişlerdir<sup>[577]</sup>.
- Tekli ya da kombine kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşıları, influenza aşıları değişen miktarlarda ovalbumin (MMR'de 0-1 ng/mL, influenzada 1-45 µg/ mL) içerirler ve yumurta allerjisi olanlarda, bu aşılar- ına karşı gelişen anafilaksiden sorumlu olabilirler<sup>[570,580]</sup>. Lavi ve arkadaşları bu aşılarla yapılan deri testlerinde negatiflik saptanan tüm çocukların ovalbumin içeren bu aşıları tolere edebildiklerini göstermişlerdir.
- Bu aşılarla erken tip deri testi pozitifliği olan olgula- rın çoğunda yumurtaya karşı ciddi reaksiyon öyküsü vardır. Deri testi negatif olan olguların çoğunun öykü- sünde ise atopik dermatit, izole ürtiker ve/veya anji- yoödem gibi hafif ya da orta derece reaksiyon öyküsü bulunmaktadır<sup>[581]</sup>.
- Anafilaktik reaksiyonlar jelatin içeren MMR aşılarına ve varisella gibi aşılar karşı da gelişebilmektedir. Bu aşılar karşı anafilaksi öyküsü olan hastaların bazıla- rının sonradan jelatin içeren gıdalara karşı da allerjisi geliştiği saptanmıştır.
- Ayrıca, erken başlangıçlı olmayan ürtiker, anjiyoödem ve ürtikeryal olmayan döküntüler jelatin içeren aşı- ların uygulandığı hastalarda rapor edilmiştir<sup>[575,576]</sup>.

### Tanı

- Tekrarlayan apseleri olan çocuklarda tetanoz toksoidi- ne karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun tanısı te- tanoz toksoidi ile ID testin geç yanıtıyla gösterilebilir.
- Arthus tip reaksiyonlarda serum spesifik antitoksoid antikorların (IgG, IgM) saptanması tanıda yardımcıdır. Reaksiyondan 3-4 hafta sonra en yüksek düzeyine ulaşır<sup>[576]</sup>.



- Alüminyum hidroksit içeren aşılarda özellikle subkütan nodüllere neden olabilmektedir. Alüminyum hidroksit içeren aşılarla ilgili persistan subkütan nodülleri olan kişilerde deri yama testi pozitifliğinin gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte, yama testinde negatiflik daha fazla görülmektedir<sup>[582,583]</sup>.
- Dekstrana bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunun tanısında serumda yüksek olarak saptanan antidekstran antikorları (IgG, IgM) tanıya klinikte birlikte yardımcı olmaktadır<sup>[574]</sup>. Fakat popülasyonun büyük bir kısmında dekstrana karşı antikorlar gelişebilmektedir ve bunların çoğu da dekstran içeren aşıları tolere edebilmektedir<sup>[584]</sup>. Bu nedenle öykü, tanıda oldukça önemlidir.
- Difteri ve tetnoz toksoidine karşı deri testleri ve CAP-RAST ile erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı konulabilmektedir<sup>[577]</sup>. Pnömonokokal aşıların uygulanmasına bağlı anafilaksi gelişen olgularda deri testi ve RAST CAP pozitifliğinin saptandığı gösterilmiştir<sup>[573]</sup>.
- Jelatin içeren aşılarla jelatine bağlı bir allerji düşünülüyorsa, tanı jelatin içeren aşılar ve jelatinle deri testlerinin erken okunması ve serum spesifik antijelatin IgE antikorlarının tespit edilmesi temelinde konulur<sup>[572,575,576]</sup>.
- Yumurtaya karşı IgE aracılı ciddi allerjik reaksiyon olan kişilere influenza aşısı uygulamadan önce aşılarla deri testinin erken okunması uygulanmalıdır. Deri testlerinde erken okunmada pozitiflik saptanması durumunda aşı desensitizasyon protokolünde uygulanmalıdır.
- Fakat aşılarla deri testleri, tehlikeli olmayan reaksiyonlarda ve yumurta deri prik testi ve/veya yumurta slgE negatif olanlarda da kullanışlı değildir<sup>[585-587]</sup>.
- Aşılarla karşı gelişen anafilaksi gibi erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında deri testleri tanısal amaçlı kullanılmaktadır (**düşük/zayıf pozitif öneri**).

#### Deri prik testi

- Direkt aşının kendisiyle (dilüe edilmemiş hali).

#### Intradermal test

- Aşının 1/100 ve 1/10 dilüe formlarıyla uygulanır.
- Deri testi negatif saptanan olgularda aşı enjeksiyonuna bağlı allerjik bir reaksiyon beklenmemektedir<sup>[565]</sup>.

#### Tedavi

- Aşılarla karşı allerjik ve nonallerjik reaksiyonları önlemek için çok detaylı bir öykü alınmalı; daha önceden jelatin, ovalbumin allerjisi, bir önceki aşı dozundaki reaksiyonun şiddeti, süresi ve tipi, şüphelenilen aşının özellikleri, aşının risk yarar oranı değerlendirilmelidir.
- Eğer aşının uygulanması ya da booster dozu kesin gerekli değilse aşı enjeksiyonunun yapılmaması önerilmelidir (yüksek düzey IgM/IgG antikor, aşının zorunluluğunun olmaması, yüksek reaksiyon riskine karşı düşük yararın olması)<sup>[577]</sup>.
- Aşılarla karşı allerjik reaksiyonu kanıtlanmış ya da yüksek şüphe olan kişilerde, eğer aşı uygulanması zorunlu ise uygulanacak aşı allerjik reaksiyonlardan sorumlu olan bu maddeleri içermemelidir. Eğer böyle bir aşı bulunamıyorsa, reaksiyonun şiddetine ve süresine bağlı olarak tedavi düzenlenir. Multivalan aşılarla karşı geniş lokal reaksiyonlar, booster immünizasyonda aşıların ardışık uygulanmasıyla iyi tolere edilmektedir. Aşıların IM uygulanması alüminyuma bağlı persistan nodüllerin tekrarlamasını önlemektedir<sup>[577]</sup>.
- Yumurta allerjisi olan hastalarda MMR aşısının standart aşı takvimindeki gibi rutin şekilde uygulanması önerilmektedir. MMR karşı gelişen ciddi allerjik reaksiyonlar çoğunlukla MMR içinde bulunan jelatine karşı gelişmektedir. Bu nedenle MMR aşısı yumurtaya karşı ciddi allerjik reaksiyonu olan hastalara bile güvenle uygulanabilmektedir<sup>[566,567,585,586]</sup>.
- Yumurta allerjisi olanlarda, düşük ovalbumin içeren influenza aşıları (< 0.165 µg/mL ovalbumin), aşıyla test yapılmasına gerek kalmadan sorunsuzca ve tedavi gerektirmeden uygulanabilmektedir (yumurtayla çok ağır anafilaksi öyküsü olanlarda influenza aşısıyla deri testleri öneriliyor)<sup>[587]</sup>. Trivalan inaktif influenza aşılarında ciddi yumurta allerjisi olsa bile aşının ikiye bölünmüş doz uygulamasına bile gerek duyulmadan aşı dozu sorunsuzca uygulanabilmektedir<sup>[586]</sup>.

#### FLUKONAZOL ALLERJİSİ

- Flukonazol triazol grubu bir antifungaldir. Azoller antiprotozoal/antibakteriyel özellikleri olan nitroimidazol (metronidazol, ornidazol, tinidazol, seknidazol), antifungal özellikleri olan imidazol (ketakanazol, mikonazol, klotrimazol) ve triazol (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) gruplarından oluşmaktadır<sup>[588]</sup>.



- Flukonazol ile hepatit, lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı gibi yan etkiler görülmekle birlikte anafilaksi ve fiks ilaç erupsiyonu, TEN, SJS, makülopapüler erüpsiyon, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, anjiyoödem gibi allerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir<sup>[589-597]</sup>.

#### Tanı

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanısal amaçlı uygulanacak flukonazol ile standardize deri testi metodu bulunmamaktadır. Flukonazol ile erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan bir olguda 0.2 mg/mL flukonazol deri prik testi için nonirritatif doz olarak uygulanmış ve sağlıklı kişilerde negatif iken bu olguda pozitif saptanmıştır<sup>[589,592]</sup>.
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında flukonazol daha önceden etkilenen alana %10 oranında vazelinle dilüe edilerek uygulanabilmektedir<sup>[598-600]</sup>. Fakat deri yama testi duyarlılığı düşüktür (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**)<sup>[601]</sup>.

#### Çapraz Reaktivite

- İmidazol grubuyla antifungal triazololler arasında çapraz reaktivite görülebilmektedir<sup>[602]</sup>. Fakat flukonazol ile fiks ilaç erupsiyonu gelişen ve topikal klotrimazolü tolere eden bir olgu da bildirilmiştir<sup>[603]</sup>.
- Yine flukonazol ile makülopapüler lezyonlar gelişmiş bir olgu itrakonazolu sorunsuzca kullanabilmiştir<sup>[598]</sup>. Triazololler kendi aralarında da çapraz reaktivite gösterebilmektedir. Yapısal olarak benzer ve triazol grubunda olan flukonazol ile itrakonazol arasında çapraz reaktivite gösterilirken imidazol grubundan olan ketokonazol ile çapraz reaktivite saptanmamıştır<sup>[604]</sup>. Flukonazol ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olup aynı grupta olmasına rağmen vorikonazolü tolere eden bir olgu da bildirilmiştir<sup>[605]</sup>.
- Ornidazol ve flukonazole karşı fiks ilaç erupsiyonu gelişen fakat izokonazol, itrakonazol, ketokonazol ve metranidazolu tolere eden olgu raporları da mevcuttur. Burada azol grubu dışında başka bir ortak yapıya (propan 2-ol) karşı çapraz reaktivite geliştiği öne sürülmüştür<sup>[600]</sup>.
- Ortak azol molekülü nedeniyle bu grup ilaçlar arasında çapraz reaktivite görülebilir. Fakat farklı antijenik epitoplardan dolayı aynı grupta bile çapraz reaktivite görülmebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle bu grup ilaçlarla fiks ilaç erupsiyonu geliştiğinde alternatif ilacı bulmak için deri yama testleri yapılmalı, test negatifliği durumunda oral provokasyon testleri uygulanmalıdır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[600]</sup>.

#### Tedavi

- Öncelikle çapraz reaktivitesi olmayan azol grubu dışında bir antifungal alternatif tedavi olarak kullanılabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[605]</sup>.
- Aynı ya da benzer grupta olup çapraz reaktivite riski olan ilaçlar için deri testleri ve provokasyon testleriyle alternatif ilaç bulunmaya çalışılır.
- Eğer kabul edilebilir bir alternatif tedavi yoksa flukonazol desensitizasyonu uygulanabilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[606]</sup>.

#### ALLOPÜRİNOL ALLERJİSİ

- Gut sık görülen inflamatuvar eklem hastalığıdır ve insidansı gittikçe artmaktadır<sup>[607]</sup>. Allopürinol, gut ve hiperürisemi tedavisinde 40 yılı aşkın süredir oldukça sık kullanılan, ürik asit sentezini inhibe ederek serum ürik asit düzeyini düşüren bir ilaçtır<sup>[608]</sup>.
- Allopürinol genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte bazı hastalarda tedavi kesilmesini gerektiren yan etkilere neden olabilmektedir. Gecikmiş periferik nöropati, Guillain Barre sendromu, lökopeni ya da trombositopeni gibi yan etkileri oldukça nadir görülmektedir<sup>[609]</sup>.
- Allopürinol ile deri lezyonları ise daha sık görülmekte ve hastaların yaklaşık %2'sinde FİE, kaşıntılı makülopapüler ekzantem, minör vaskülit gibi ilacın kesilmesiyle düzelen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmaktadır<sup>[610]</sup>.
- Allopürinol aşırı duyarlılık (hipersensitivite) sendromu (AHS) gibi tanı ve tedavi gecikmesinde fatal sonuçlanabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da neden olabilmektedir. Bu semptomlar görüldüğü zaman ilacın kalıcı olarak kesilmesi gerekir. Çünkü çok düşük dozlarda bile tekrar maruziyet AHS'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Oldukça nadir görülen bu reaksiyon %20 oranında fatal seyretmektedir<sup>[610]</sup>.
- Allopürinol aşırı duyarlılık sendromu kriterleri:
  1. Net bir allopürinol maruziyet öyküsünün olması,
  2. Benzer klinik tabloyu oluşturan ilaç maruziyetinin olmaması,
  3. Aşağıdaki majör kriterlerden en az ikisinin olması:
    - a. Akut karaciğer hasarı,
    - b. Böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi,
    - c. Eritema multiforme, jeneralize makülopapüler ekzantem, jeneralize ekzfoliyatif dermatit, TEN, SJS kriterlerine uyan ciddi deri lezyonları ya da yukarı-

daki majör kriterlerin en az birisine ek olarak aşağıdaki minör kriterlerin en az birisinin olması:

- Yüksek ateş,
- Eozinofili,
- Lökositoz olarak tanımlanmıştır<sup>[611,612]</sup>.

- Son dönemlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada allopürinole bağlı SJS ve TEN olgularının sık görüldüğü saptanmıştır<sup>[613]</sup>.
- Allopürinole bağlı SJS ve TEN gelişiminde ailesel yatkınlığın olması potansiyel genetik temelli immünolojik belirteçleri gündeme getirmiştir<sup>[614]</sup>. HLA-B\*5801 ile allopürinole bağlı SJS ve TEN arasında çok güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>[615-617]</sup>.

#### Tanı

- Allopürinole karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri yama testleri allopürinol %1, %10 ve %20'lik vazelin konsantrasyonlarında uygulanmış fakat olguların tamamında negatif olarak saptanmıştır **(çok düşük/zayıf pozitif öneri)** <sup>[150]</sup>.
- Yani deri yama testi negatifliği allopürinole bağlı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını dışlayamamaktadır. Sadece tek bir çalışmada, allopürinole karşı kütanöz cilt reaksiyonu gelişen 10 hastanın birinde deri yama testi pozitifliği saptanmıştır<sup>[618]</sup>.

#### Çapraz Reaktivite

- Allopürinol metaboliti olan oksipürinol ürik asit sentez inhibitörüdür. Yapısı allopürinol ile benzerdir<sup>[619]</sup>. Bu nedenle AHS gelişmiş kişilerin alternatif tedavi amaçlı oksipürinol kullanması kontrendikedir.

#### Tedavi

- Aslında allopürinol aşırı duyarlılığı gelişen hastaların çoğunda allopürinol tedavisini gerektirmeyen asemptomatik hiperürisemi saptanmıştır. Bu nedenle allopürinol devamı konusunda doktoruyla mutlaka konsülte edilmelidir<sup>[620]</sup>.
- AHS gelişen hastalarda alternatif ilaçlar da kullanılabilir. Normal ürik asit ekstraksiyonu olan hastalarda kullanılan bu ilaçlar ürikozürik grubu ilaçlardır (probenesid ve benzbromaron)<sup>[620]</sup>.
- Diğer bir seçenek de ürikaz tedavisinin kullanılmasıdır. Ürikaz serum ürik asit düzeyini azaltmada oldukça etkili bir tedavidir. *Aspergillus*'tan elde edilen ürikazın asıl kullanım alanı kemoterapiye bağlı tümör lizis sonucu ortaya çıkan akut hiperüriseminin önlenmesidir.

Bu tedaviler allopürinolün kullanımının kontrendike olduğu durumlarda akut hiperüriseminin tedavisinde alternatif tedavi olarak akılda tutulması gereken ilaçlardır<sup>[621-624]</sup>.

- Febuksostat pürin olmayan selektif ksantin oksidaz inhibitörüdür. Yapı farklılıkları nedeniyle çapraz reaktivite de olmamasından dolayı allopürinol aşırı duyarlılığı olan hastalar için oldukça önemli bir tedavi alternatifi-dir<sup>[625,626]</sup>. Febuksostat Amerika'da bir süspansiyon olarak satışa sunulmuştur fakat halen Avrupa'da bulunmamaktadır.
- Piperazin sitrat ve kalnasitrat gibi alkalizer ilaçlar idrar pH artırma yoluyla ürik asit atılımı artırarak etki göstermektedir. Avrupa'da yaygın kullanım alanı olmasına rağmen allopürinol ADR olan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanımının gösterildiği olgu raporu sayısı oldukça azdır. AHS gelişen bir hastada kalnasitratın güvenli bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir<sup>[627,628]</sup>.
- Allopürinole alternatif tedavi yok ve hastanın mutlaka allopürinol alması gerekiyorsa, ağır olamayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanabilmektedir **(çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)** <sup>[629,630]</sup>.

#### İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN ALLERJİSİ

- Biyolojik bir ajan olan intravenöz immünglobulin (IVIG), immünyetmezlik ve birçok otoimmün hastalık başta olmak üzere oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir.
- IVIG ilaç reaksiyonları hastaların %10'unda gelişir ve genellikle hafif reaksiyonlardır. IVIG bağlı ürtiker, makülopapüler geçici döküntüler, likenoid kütanöz erüpsiyon, alopesi ve vaskülit gibi dermatolojik yan etkiler çok nadir olarak görülmektedir<sup>[631]</sup>.
- Fakat IVIG ile anafilaksi, renal yetmezlik, serebrovasküler hastalık, miyokardiyal infarktüs gibi ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir<sup>[632]</sup>. IVIG'a karşı gelişen reaksiyonlar sistemik ya da organ spesifik olarak sınıflandırılmaktadır.
- En sık saptanan organ spesifik IVIG reaksiyonu ise baş ağrısı, migren, aseptik menenjitis sendromu gibi nörolojik bulgulardır.
- Genel semptomlar ya da sistemik reaksiyonlar (halsizlik, ateş, üşüme, titreme, flushing, iştahsızlık, artralji, miyalji, grip benzeri belirtiler, anafilaktoid semptomlar) bir ya da daha fazla organla ilişkili olabilmektedir<sup>[633]</sup>.

- Jeneralize IVIG reaksiyonların şiddeti ise değişkenlik gösterebilmektedir. İlacın kesilmesini gerektirecek reaksiyonların hastaların %1'inden daha azında görüldüğü bildirilmiştir. IVIG ile anafilaksi oranı %0.007'den daha az saptanmıştır<sup>[634]</sup>.

#### Tanı

- Özellikle yaygın değişken immünyetmezlik (CVID) olan hastalarda IgG anti-IgA antikorları, anafilaktik IVIG reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.
- CVID hastalarının %10-25'inde IgG anti-IgA antikorları tespit edilmiştir<sup>[635]</sup>.

#### Tedavi

- IVIG uygulanmasına bağlı hafif reaksiyonlar ilaç kesilmesini genellikle gerektirmez. Fakat semptomlar gerileyene kadar kesilir ya da infüzyon hızı yavaşlatılır. Bir sonraki infüzyon çok daha yavaş verilir.

- Eğer bu durum yeterli gelmez ise nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve H<sub>1</sub> reseptör blokerleri verilir. Bu tedavi de yetersiz kalırsa sistemik steroidler ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleri tedaviye eklenir<sup>[636]</sup>.
- Ciddi sistemik reaksiyonlarda IVIG yerine subkütan immünglobulin tercih edilebilir. Subkütan immünglobulin ile ciddi sistemik reaksiyonlar IVIG'a göre çok daha düşüktür.
- IVIG'a karşı anafilaksi gelişmiş ve anti-IgA antikorları pozitif olan hastalar subkütan immünglobulini tolere edebilmektedir<sup>[637]</sup>.
- Subkütan immünglobulinlerin uygulanması dışında, kandan tüm IgA moleküllerinin uzaklaştırılmış olduğu IV IgG'ların kullanılması, IV IgG moleküllerinin eks-vivo olarak otolog plazma ile kullanılması gibi alternatif tedavi yaklaşımları da önerilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[638-641]</sup>.



## 4 İlaç Desensitizasyonu

### GENEL İLKELER

- Bir bireyin allerjik olduğu bir ilacı kullanabilir bir duruma getirilmesi için yapılan işlem "desensitizasyon" olarak tanımlanır. Başarılı işlem sonrasında allerjik olunan ilaca karşı tolerans gelişir<sup>[23,57,61,63,64,82,83,131,642,643]</sup>.
- Oluşan tolerans geçicidir. İlaç kullanılmaya devam edildiği sürece devam eder. Doz aralığı ilacın yarı ömrünün iki katını geçtiğinde tolerans durumu kaybolur.
- İlaç desensitizasyonu, hiposensitizasyon olarak da tanımlanır. "İlaç provokasyon testi", "kademeli doz artışı", "test dozu" olarak adlandırılan işlemler, çeşitli amaçlarla yapılan ilaç yükleme testleridir (Tablo 16). Bu işlemlerde ilaca allerji olup olmadığı test edilir. İlaça tolerans geliştirilmesi hedeflenmez. Dolayısıyla desensitizasyondan farklıdır. Ancak bu işlemlerde doz/basamak sayısı beşi geçerse tolerans durumu gelişmesi söz konusu olabilir<sup>[82,83,644]</sup>.
- Önceki öykü IgE aracılı veya T hücre aracılı reaksiyon ise gerçekleştirilen desensitizasyon sonucu oluşan tolerans antijene (sadece sorumlu ilaca) spesifiktir. Nonimmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları için yapılan desensitizasyonda (örn. ASA desensitizasyonu) ilaç uygun dozda (en az 300 mg ASA) düzenli kullanılmaya devam edildikçe yapısal olarak benzeyen diğer ilaçlara da (diğer COX-1 inhibitörleri) tolerans gelişir<sup>[57,82,83,643-646]</sup>.
- Desensitizasyon uygulamasında bazı temel noktalara dikkat edilmesi gerekir (Tablo 35).

### Endikasyon

(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)  
[57,82,83,643-646]

- Bir hastalığın acil olarak tedavi edilmesi veya korunma amaçlı tedavi uygulanması gereken bir durum olması:
  - Allerji öyküsü olan ilaca alternatif olmadığına ya da mevcut alternatif ilaçların sorumlu ilaç kadar etkili olmadığına önerilir (Şekil 14) (Tablo 36).
- Önceki öykü desensitizasyon kararında önemlidir. Allerjik olunan ilaç ile önceki öykü;
  - Tip 1 IgE aracılı reaksiyon veya
  - Tip 4 reaksiyonlardan MPE ile FİE ise veya
  - Nonallerjik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ise desensitizasyon düşünülür (Tablo 36).

### Mutlak Kontrendikasyonlar<sup>[57,82,83,643-646]</sup> (Tablo 37)

- Sorumlu ilaç ile önceki öykü Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlar ile ciddi Tip 4 reaksiyonlar (SJS, TEN, AGEP gibi yaşamı tehdit edici reaksiyonlar ile uyumlu olması) durumunda desensitizasyon önerilmez.
- Literatürde SJS tanılı bir olguda sülfametoksazol ile indüklenen hepatit durumunda gerçekleştirilen başarılı desensitizasyon bildirimleri söz konusudur. Desensitizasyonda beklenen yarar zararın üstünde olduğu için işlemin gerçekleştirildiği bildirilmiştir<sup>[83]</sup>.

### Rölatif Kontrendikasyonlar<sup>[57,82,83,643-646]</sup>

- Altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, KOAH, kalp yetmezliği, ürtiker gibi), FEV<sub>1</sub> düzeyinin 1.5 L'nin altında olması, beta-bloker ilaç kullanımı, desensitizasyon işlemi sırasında ortaya çıkan aşırı duyarlılık

**Tablo 35. İlaç desensitizasyonu yapılırken dikkat edilmesi gereken ilkeler<sup>[23,57,82,83]</sup>****Endikasyonun doğru belirlenmesi**

- Tedavi edilmesi gereken veya korunma için gereken bir klinik durum olduğundan emin olunması
- Bu durumu tedavi edebilmek için alternatif ilaç bulunmaması veya alternatif ilacın sorumlu ilaç kadar etkili olmaması
- Önceki hikayenin Tip 1 reaksiyon, nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu veya Tip 4 reaksiyon (sadece MPE ve FİE) ile uyumlu olması

**Kontrendikasyonların iyi değerlendirilmesi****Hasta emniyetinin sağlanması**

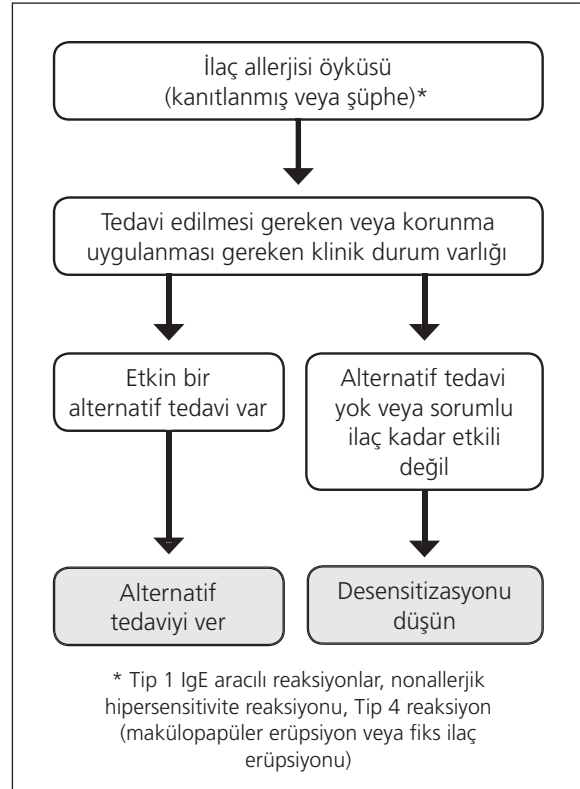
- Onam alınması
- Desensitizasyon işleminin allerji/immünoloji uzmanı denetimince yapılması
- Desensitizasyonun hastane koşullarında uygun ortamda yapılması
- Acil tedbirlerin hazırlığının gözden geçirilmesi, desensitizasyon yapacak ekibin görev tanımını önceden belirlenmesi
- Dosyaya gerekli tüm bilgilerin kaydedilmesi
- Protokolün desensitizasyon ekibine anlatılması, yapılacakların önceden belirlenmesi

**Protokolün ve sürecin belirlenmesi**

- Uygun protokol seçilmesi (en az 10 olguda başarılı sonuç elde edilmiş protokollerin tercih edilmesi)
- Hastanın birebir gözlem altında tutulması, kayıtların düzenli yapılması
- Reaksiyon gelişmesi durumunda öncelikle desensitizasyonun hemen sonlandırılması
- Ortaya çıkan klinik tablonun tedavi edilmesi
- Ciddi reaksiyon durumunda desensitizasyon kararının gözden geçirilmesi
- Gelişen reaksiyona göre doz modifikasyonuna karar verilmesi
- Başarılı desensitizasyon sonrası tedavi devam ederse olağan dozlarda devam edilmesi
- İlacın yarı ömrünü iki katı süre ara verildiğinde desensitizasyon durumunun kaybolduğunun bilincinde olunması

**Tablo 36. Önceki reaksiyonun etyopatogenezine göre desensitizasyon kararı<sup>[23,57,82,83]</sup>**

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Desensitizasyon
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Yapılabilir
Nonimmünolojik	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Yapılabilir
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	Kontrendike
Tip III (IgG immün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	Kontrendike
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, FDE, hepatit, AGEP	FİE/MPE (diğerlerinde kontrendike)

**Şekil 14. Desensitizasyon kararı alınmasında gereken basamaklar.**

**Tablo 37. Desensitizasyon için kontrendike durum- lar**<sup>[23,57,83,84]</sup>**Mutlak kontrendikasyonlar**

Mevcut klinik durumu tedavi edebilecek etkili bir alternatif olması  
Sorumlu ilaç ile önceki öykünün aşağıdaki durumlardan biri olması

- Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlar
- Ciddi Tip 4 reaksiyonlar (SJS, TEN, AGEP gibi)

**Rölatif kontrendikasyonlar**

Altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, KOAH, kalp yetmezliği, ürtiker gibi)  
FEV<sub>1</sub> düzeyinin 1.5 L'nin altında olması  
Beta-bloker ilaç kullanımı

reaksiyonlarının daha ciddi olması için risk oluşturur. Bu nedenle desensitizasyon öncesi hasta en az 24-48 saat beta-bloker tedaviye ara vermiş olmalıdır. Yanı sıra kontrol altında olmayan hastalığına yönelik uygun tedaviler yapılarak hastanın klinik durumu kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

**İşlem Öncesi Yapılması Gerekenler (düşük/kuvvetli pozitif öneri)**<sup>[57,82,83,643-646]</sup>

- Desensitizasyon öncesi hastanın detaylı anamnezi alınmalı ve fizik incelemesi yapılmalıdır.
- Geç tip reaksiyon öyküsü durumunda planlanan desensitizasyon öncesi hastada reaksiyonun hafif şiddette olarak tanımlanan MPE veya FİE oluşundan emin olunması, bir diğer deyişle ciddi reaksiyonların (SJS, TEN, DRESS, gibi) ekarte edilmesi gerekir<sup>[83]</sup>.
- Bu kapsamda deri, mukozal alanlar, lenf nodları ve iç organların (karaciğer, dalak büyüklüğü gibi) detaylı bir muayenesinin yapılması gerekir<sup>[83]</sup>.
- Yanı sıra tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimentasyon) gibi laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır<sup>[83]</sup>.
- Desensitizasyonun monitörizasyonunda da ateş, kan basıncı ve mukozal alan muayenesi detaylı yapılmalıdır.
- Desensitizasyon öncesi ve süresince hasta düzenli olarak kullandığı ilaçlara (beta-bloker dışında) devam etmelidir.
- Desensitizasyon öncesi endikasyon ve kontrendikasyonlarla ilgili olarak dosyada gerekli notlar yer almalıdır.
- İşlem ciddi reaksiyon riski taşıdığından dolayı acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında, bu konuda deneyimli allerji/klinik immünoloji uzmanlarının kararıyla yapılmalıdır.

- İşlem öncesi hasta veya çocuk hastaların ebeveynleri, desensitizasyon hakkında bilgilendirilmeli ve imzalı onamları alınmalıdır.
- Hastalar işlem sırasında monitörize edilmeli ve sürekli tıbbi gözetim altında olmalıdır.
- Hızlı desensitizasyon resüsitasyon olanaklarının olduğu hastane koşullarında yapılmalıdır. Gerek olduğunda hasta yoğun bakıma alınmalıdır. Önceki öyküsü ciddi anafilaksi olan olguların desensitizasyon işlemi yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. Antibiyotik desensitizasyonu gereken hastaların genel durumu çok düşük olabilir. Bu gibi genel durum düşüklüğü olan olguların da desensitizasyon işleminin yoğun bakımda uygulanması gerekir.
- Yavaş desensitizasyon hastane ortamında acil tedbirlerin bulunduğu ve deneyimli uzmanların bulunduğu ortamlarda gerçekleştirilmelidir.
- Desensitizasyon öncesinde premedikasyon uygulanıp uygulanmayacağı konusunda karar verilmeli ve uygulanacak protokol seçilmelidir.
- Desensitizasyon planı yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlamış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az 10 hastada başarıyla uygulanmış olan protokollerin seçilmesi önerilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon işleminde yer alacak ekip, hasta, endikasyon, işlem ve takip konusunda önceden bilgilendirilmeli ve görev dağılımı net olmalıdır. Hemşireler işlem devam ettiği müddetçe ortamda bulunmalı ve hastayı yakın takip altında tutmalıdır.
- Acil ilaçlar ve diğer acil yardım malzemeleri gözden geçirilmeli ve işlem günü eksik bulunmadığından emin olunmalıdır.

**Desensitizasyon Yöntemi**<sup>[57,82,83,643-646]</sup>

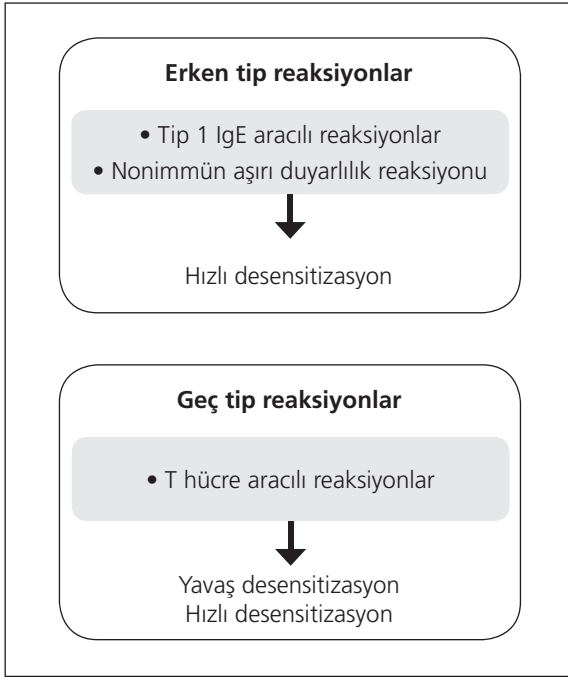
- Desensitizasyon "hızlı" ve "yavaş" desensitizasyon şeklinde iki ana yöntemle yapılır (Şekil 15) (Tablo 38) (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hızlı desensitizasyonda, ilaç 15-60 dakika doz aralıkları verilerek işlem birkaç saat içinde tamamlanır. Hızlı desensitizasyon, sorumlu ilaç ile önceki öykünün erken tip reaksiyon olması (Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ile nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu) ile bazı geç tip reaksiyonlarda (MPE ve FİE gibi) yapılabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Yavaş desensitizasyonda doz artımı saatler-günler içinde yapılır. Desensitizasyonun tamamlanması günler sürer. Yavaş desensitizasyon, önceki öykü T hücre



**Tablo 38. Hızlı ve yavaş desensitizasyonun karşılaştırılması**<sup>[83,84]</sup>

	Hızlı desensitizasyon	Yavaş desensitizasyon
<b>Endikasyon</b>	Erken tip reaksiyonlar (IgE aracılı ve nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu)	Geç tip reaksiyon (MPE, FIE)
	Geç tip reaksiyon (MPE, FIE)	
<b>Uygulama yolu</b>	Sıklıkla oral veya IV	Sıklıkla oral
<b>Başlangıç dozu</b>	1/100.000-1/100	Değişken
<b>Doz aralığı</b>	15 dakika-30 dakika (3 saat*)	Saatler-günler

\* Bazı nonallerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları için (ASA desensitizasyonu).



**Şekil 15. Önceki reaksiyona göre uygulanan desensitizasyon yöntemleri.**

aracılı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ise (MPE ve FIE) önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Hızlı Desensitizasyon<sup>[57,82,644,646]</sup>

##### İlaçlar

- En sık olarak BL antibiyotikler, BL dışı antibiyotikler, ASA, insülin, heparin, kemoterapötik ilaçlar, biyolojik

ajanlar ile hızlı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir.<sup>[20,47,57,127,208,278,644,647-674]</sup>

##### Premedikasyon

- Hızlı desensitizasyonun başarılı seyretmesinde premedikasyonun rolü tartışmalıdır (**düşük-çok düşük/zayıf pozitif öneri**). H<sub>1</sub> bloker, sistemik kortikosteroid, ASA, montelukast gibi ilaçlar işlemden önce verilebilir.<sup>[57,82,644,645,675]</sup>

##### Uygulama yolu

- Oral, parenteral, konjunktival veya diğer yollarla desensitizasyon yapılabilir. Bazı durumlarda iki veya daha fazla farklı yöntem kombine edilebilir.<sup>[57,82,644,645]</sup>

##### Protokol seçimi

- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa "hızlı desensitizasyon" için Castells ve arkadaşlarının üç şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanabilir (Tablo 39) (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[57,82,644,645]</sup>
- Üç şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolünde sulandırılmalarda tam doz, 1/10 ve 1/100 dozların yer aldığı 3 farklı ilaç dilüsyonu elde edilir (Tablo 39). Dilüsyon hazırlanırken ilacın etkileşimi ve/veya sulandırma özellikleri göz önüne alınır. İlaç ile öykü çok ciddi anafilaksi ise dördüncü dilüsyon da (1/1000 dilüsyon) hazırlanabilir.
- Başlangıç dozu: Tedavi edici dozun 1/100.000 ile 1/100'ü arası dozdan başlanır. Öyküde anafilaksi varsa 1/1.000.000 dozda başlanır.
- Doz aralıkları: 15 dakika-1 saat
- Doz artımı: 2-2.5 kat artırılır. Doz artışı 2.5 katı geçmemelidir. Genelde şişe değişimlerinde 2.5 katlık artış olur. Bu artışlar, in vitro çalışmaların sonucuna göre mast hücre degranülasyonuna neden olmayan dozlar üzerinden önerilmiştir.
- Desensitizasyonda doz sayısı değişmekle birlikte önceki öykü Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ise genelde 12 basamak, nonallerjik reaksiyonsa en az beş basamaktan oluşur. Çok duyarlı hastada 16 basamaklık protokol uygulanabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

##### İşlem sırasında doz ayarlaması

- Desensitizasyon sırasında %30-80 oranında reaksiyon gelişebilmektedir. Bu reaksiyonların çoğunluğu hafif ve tedaviyle kontrol altına alınabilen reaksiyonlardır.
- Genelde en çok reaksiyon en konsantride olan son şişede ve son dozlarda görülür.

- Doz modifikasyonu yapıp yapılmayacağına, reaksiyonun ve hastanın özelliklerine göre karar verilmelidir. Desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonlar sonrası doz uygulamaları için standart bir yaklaşım bulunmakla birlikte bazı yaklaşımlar kabul görmektedir.
- Desensitizasyon sırasında görülen reaksiyon sonrası doz modifikasyonunda reaksiyon hafif-orta (Tablo 32) ise tedavi edilir, stabil durum sağlandıktan sonra son doz tekrarlanabilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Ciddi reaksiyon (Tablo 32) gelişmesi durumunda reaksiyon gerektiği gibi tedavi edilir.<sup>[676]</sup> Stabil durum sağlandıktan sonra desensitizasyona devam kararı gözden geçirilir, devam edilecekse hastanın son tolere ettiği doz tekrar verilebilir. Doz yükseltilirken ara doz uygulaması düşünülebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Tekrarlayan desensitizasyon yapılacaksa (kemoterapi, biyolojik ajanlar gibi) önceki desensitizasyonda reaksiyon gözlenen doz göz önüne alınarak desensitizasyon protokolünde modifikasyon planlanabilir. Bu olgularda önceki desensitizasyon işleminde reaksiyon geliştiği bilinen dozdan önce ara doz uygulaması yapılabilir. Yine bu aşamadan önce ilave premedikasyon verilebilir (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Tedavinin devamında ilk doz desensitizasyon şeklinde verildikten sonra tedavi planındaki ardışık dozlar olağan yöntemle ve sıklıkla verilir. Antibiyotik desensitizasyonu buna örnektir.
- Antibiyotiklerin IV formu ile yapılan desensitizasyonda son konsantrasyonun ilacın idamede verilecek konsantrasyonu ile aynı olması gerekir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon durumu ilaç düzenli olarak kullanılmaya devam ettiği sürece vardır. Kemoterapötiklerde olduğu gibi tedavilerin yapıldığı uygulamalar arası süre, desensitizasyon yapılan ilacın yarı ömrünün iki katı süreyi geçerse desensitizasyon durumu kaybolur. Bu nedenle yeni tedavi uygulaması yeniden desensitizasyon şeklinde verilmelidir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Yavaş Desensitizasyon<sup>[83]</sup>

##### Endikasyon

- Yavaş desensitizasyon geç tip MPE veya FIE için uygulanmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**Tablo 39. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü (600 mg örnek alınarak hazırlanmıştır. Sulandırılmalar 250 mL SF içinde yapılmıştır)<sup>[57,82,644,645]</sup>**

	mg/mL	Dilüsyon içindeki ilaç miktarı (mg)				
Dilüsyon 1	0.024	6				
Dilüsyon 2	0.24	60				
Dilüsyon 3	2.3811	595.275				
Basamak	Dilüsyon	Hız (mL/saat)	Zaman (dakika)	Miktar (mL)	Doz (mg)	Kümülatif doz
1	1	2.5	15	0.625	0.015	0.015
2		5	15	1.25	0.03	0.045
3		10	15	2.5	0.06	0.105
4		20	15	5	0.12	0.225
5	2	5	15	1.25	0.3	0.525
6		10	15	2.5	0.6	1.125
7		20	15	5	1.2	2.325
8		40	15	10	2.4	4.725
9	3	10	15	2.5	5.95275	10.67775
10		20	15	5	11.9055	22.58325
11		40	15	10	23.811	46.39425
12		80	174.375	232.5	553.60575	600

**Toplam süre:** 5.82 dakika

### İlaçlar

- En sık olarak HIV pozitif olgularda *Pneumocystis carinii* pnömonisi için TMP-SMX ile gerçekleştirilen desensitizasyonlar mevcuttur.
- Kistik fibrozisli olgularda antibiyotiklerle ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar için (MPE veya FİE) yavaş desensitizasyon başarıyla uygulanmıştır. Diğer ilaçlar; pentamidin, antitüberküloz ilaçlar, antiepileptikler, allopürinol ve diğerleridir.

### Uygulama yolu

- Yavaş desensitizasyonda, sıklıkla oral formda ilaçlarla işlem uygulanmıştır.

### Premedikasyon

- Önceki reaksiyonun geç tip olması durumunda desensitizasyon işlemi öncesi yapılan premedikasyon uygulamalarının etkinliğine dair net veri bulunmamaktadır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**). Sıklıkla antihistaminik ve sistemik kortikosteroid uygulaması yapılmakla birlikte, sistemik kortikosteroidlerin desensitizasyon sırasında görülen reaksiyonları önlemediğini bildiren raporlar vardır.

### Protokol seçimi

- Sorumlu ilaç ile literatürde desensitizasyon protokolü yoksa önceki reaksiyonda reaksiyonun özelliği, ortaya çıkış zamanına ve ilacın farmakokinetik özelliğine göre yeni protokol belirlenebilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Mevcut protokoller arasında kontrollü bir araştırma bulunmamaktadır.
- Protokollerin başlangıç dozu, doz aralıkları ve basamak sayısı son derece heterojendir.
- Başlangıç dozu standart bir doz uygulaması yoktur. Birçok farklı doz ve protokol tanımlanmıştır.
- Doz aralığı, ilaca ve önceki reaksiyonun özelliğine göre belirlenir. Belirlemede ilacın farmakokinetiği mutlaka göz önüne alınmalıdır.
- Yavaş protokollerde artan dozlar saatler ile günler arasında tedavi edici doza ulaşılmıştır.
- Böbrek-karaciğer yetmezliği olan olgularda ve çocuk olgularda doz ve doz aralığı ayarlaması yapılması gerekir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- HIV pozitif olgularda ve tüberkülozlu olgularda direnç gelişimini indüklememek adına desensitizasyon sıra-

sında günlük ulaşılan dozun, olağan tedavideki günlük olarak verilen dozun üstünde olmaması gerekir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

- İşlem sırasında yakın monitörizasyon, ateş, vital bulgu, deri ve mukoza takibi yapılmalıdır. Şüpheli durumda tam kan sayımı ve/veya CRP ölçümü yapılır.

### Desensitizasyon sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar

- Desensitizasyon sırasında ekzantemlerde alevlenme şeklinde reaksiyonlar olabileceği gibi daha ciddi reaksiyonlar da gelişebilmektedir.

### Desensitizasyonun başarı oranı

- Genel olarak geç tip reaksiyonlar için uygulanan yavaş desensitizasyon şeklinde yapılan protokollerin başarı oranı hızlı desensitizasyon şeklinde yapılan protokollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni geç tip reaksiyonların ortaya çıkışının 2-3 günü bulabilmesi ve doz artırımının günler içinde yapılması durumunda bu durumun daha önlenebilir olmasıdır.
- Bununla birlikte bu sonuç, geç tip reaksiyonlara yönelik yapılan desensitizasyon uygulamalarında sıklıkla önceki reaksiyonlar ve/veya yapılan tanısal testlere yönelik veri bulunmadığı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle başarılı desensitizasyon sonucu elde edilen olgularda gerçekte ne oranda ilaç aşırı duyarlılığı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen "başarılı desensitizasyon" sonuçlarını dikkatli yorumlanması önerilir.

### ASA DESENSİTİZASYONU

- ASA ve benzeri NSAİİ kullanımı ile farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Bu tablolar, nonimmünolojik yolla olabileceği gibi immünolojik mekanizmayla da ortaya çıkabilir (Tablo 22,23)<sup>[35,308,677]</sup>.
- ASA desensitizasyonu, ASA duyarlılığı olan olgularda ASA'nın küçük dozlardan başlanarak aralıklı olarak artan dozlarda verilmesi sonucu ASA'ya tolerans gelişmesi durumudur.<sup>[35,208,651,677,679-684]</sup>
- Gelişen tolerans geçicidir. İlaç düzenli alınmaya devam edildikçe devam eder. İlaça 2-5 gün ara verildiğinde tolerans durumu kaybolur.
- ASA ile desensitizasyon gerçekleştirildiğinde, diğer COX-1 inhibitörlerine de tolerans gelişir. Bu grup ilaçlar da hasta tarafından kullanılabilir. Bu durum, günlük olarak en az 300 mg ASA alındığında gerçekleşir. Daha düşük dozlarda diğer COX-1 inhibitörlerine çapraz tolerans gelişmeyebilir.

**Endikasyon** [35,208,651,677,679-684]

- ASA desensitizasyonu ile ilgili en çok veri ASA ve benzeri NSAİİ kullanımıyla ortaya çıkan klinik tablolardan sadece NSAİİ'lerle alevlenen hava yolu hastalığı (NERD)'nda mevcuttur (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Bu olgularda optimum tedaviye karşın;
  - Cerrahi girişim gerektiren, tekrarlayan nazal polip olması,
  - Astım kontrolünün güç olması durumunda ASA desensitizasyonu önerilir.
- Kütanöz reaksiyonu olan olgularda (NECD) tartışmalı sonuçlar vardır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**) [685,686].
- ASA ve diğer NSAİİ ile ortaya çıkan diğer klinik tablolarda ASA desensitizasyonunun kullanımına ait veri bulunmamaktadır.
- Diğer bir nedenle ASA ve/veya NSAİİ kullanımı zorunlu olan (profilaksi veya tedavi amaçlı) başka bir klinik durumun olması (felç, kardiyovasküler hastalık gibi) durumunda da ASA desensitizasyonu önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**) [210,687-690].

**Kontrendikasyonlar**

- Aşağıdaki durumların varlığında ASA desensitizasyonu kontrendikedir
  - Kanama bozukluğu,
  - Gastrik problemler (eroziv gastrit, mide kanaması öyküsü),
  - Psikolojik bozukluklar olması,
  - Altta yatan hastalığının (astım, ürtiker gibi) kontrol altında olmaması,
  - FEV<sub>1</sub>'in 1.5 L'nin veya %60'ın altında olması,
  - Beta-bloker kullanıyor olmak.

**NSAİİ'lerde alevlenen hava yolu hastalığında ASA desensitizasyonunun klinik sonuçları** [691-695]

- Erken dönemdeki sonuçlar (desensitizasyonun hemen bitimi):
  - Koku duyusunda düzelme,
  - Burun tıkanıklığının azalması.
- Geç dönemdeki sonuçlar (1-3 yıl):
  - Nazal yakınmalarda düzelme (koku alma duyusu, burun tıkanıklığı gibi),
  - İlaç kullanımında azalma,
  - Yıllık sinüzit sayısında azalma,
  - Nazal polip oluşumunda gecikme,
  - Astım belirtilerinde düzelme,
  - Astım nedeni acil servis başvurularında azalma,
  - Yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir.

**Yöntem**

- Oral, intravenöz ve nazal yöntemlerle uygulanabilir. En yaygın olarak oral yol kullanılmıştır. İntravenöz yolla yapılmaya yönelik sınırlı veri bulunmaktadır. Nazal ve oral yöntemin ardışık kullanımı da söz konusudur.

**İşlem öncesi hazırlık**

- Hastanın desensitizasyon öncesi klinik durumu ve kullandığı ilaçlar gözden geçirilir.
- Mevcut astımının kontrol altında olması beklenir. Astımı kontrol altında olmayan hastaların ilaçları tekrar düzenlenir, gerek duyulursa oral kortikosteroid başlanır.
- Desensitizasyon öncesi astım stabilizasyonunu gösterme açısından üç farklı ölçümde (bire saat arayla üç ölçüm) FEV<sub>1</sub> değerlerinin birbirinin %10'u içinde olması istenir.

**Premedikasyon**

- İşlemden 2-15 gün önce montelukast başlanmasının desensitizasyon sırasında ortaya çıkan reaksiyonların şiddetini azalttığı gösterilmiştir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**) [696].
- İşlem öncesi antihistaminik kullanımı tartışmalıdır. Ortaya çıkacak hafif reaksiyonları baskılayabileceği için ciddi reaksiyon gelişmesine aracılık ettiği öne sürülmektedir.

**Oral desensitizasyon**

- Oral desensitizasyon, ASA ile yapılır. Diğer NSAİİ'lerin desensitizasyonda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.
- Damar yolu açılır, acil tedbirlerin alındığı ortamda yapılır. Hasta, en az bir hemşire gözleminde yakın takipte tutulur.
- Kullanılan ASA: Pratiklik açısından ülkede piyasada bulunan ASA preparatlarından seçilmesi önerilir. Bu doğrultuda enterik kaplı Coraspin 100 mg ve 300 mg, Ecopirin 300 mg ve ASA 500 mg kullanılabilir.
- ASA dozları: Ülkemizdeki mevcut ASA dozları doğrultusunda 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg'lık dozlar kullanılabilir.
- Başlangıç dozu ve doz aralıkları hastanın önceki öyküsüne bağlı olarak değişir.
- Başlangıç dozu: Genelde 50 mg ile başlanır. Ağır astım öyküsü olanlarda ya da çok duyarlı olgularda 25 mg ile başlanabilir. 300 mg'da desensitizasyon tamamlanmış kabul edilir.
- Doz aralıkları: Farklı protokoller vardır. Doz aralıkları 90 dakika ile 3 saat arasında değişir.

### **Desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişmesi ve protokol modifikasyonu (düşük/kuvvetli pozitif öneri)**

- Desensitizasyon sırasında reaksiyon en çok 50 mg ile 100 mg arasındaki dozlarda ortaya çıkar<sup>[697,698]</sup>. Çok duyarlı hastalarda en düşük dozda dahi reaksiyon gözlenebilir. Genelde 150 mg ASA sonrasında reaksiyon gelişmesi beklenmez.
- Desensitizasyon sırasında ASA ile reaksiyon gelişen doz "eşik doz" olarak tanımlanır. Genelde çoğu hastada tek eşik değer varken, çok duyarlı hastalarda birden fazla dozda reaksiyon gözlenebilir.
- Desensitizasyon sırasında reaksiyon gözleendiğinde desensitizasyon işlemine ara verilir. Ortaya çıkan reaksiyon gerektiği şekilde tedavi edilir.
- Tedavi sonrası tam iyilik durumu en az üç saat sağlandıında desensitizasyona devam edilir. Desensitizasyona devam edilirken son doz tekrarlanır.
- Reaksiyon oluşturan doz, hasta tolere edinceye kadar gerektiği kadar tekrarlanır.
- 300 mg ASA tolere edildikten sonra desensitizasyonun başarılı olduğu kabul edilir. Gerek duyulursa 600 mg'lık son doz verilebilir.
- İdame doz uygulaması: Farklı yaklaşımlar vardır.
  - Önce yüksek, sonra düşük doz uygulaması: ilk 1-6 ay 1200 mg/gün aldıktan sonra günlük 600 mg ASA ile tedaviye devam edilir<sup>[651,679,680]</sup>.
  - Düzenli sabit doz uygulaması: Desensitizasyon 300 mg/günde tamamlanır ve hasta daha sonrasında 300 mg/gün ile devam eder<sup>[699,700]</sup>.
- Klinik etkinliğe ait veriler daha çok yüksek doz uygulamasına aittir. 300 mg/gün ASA uygulamasının da klinik olarak polip nöksü üzerine baskılayıcı etkisi sınırlı sayıda araştırmada gösterilmiştir. 100 mg ASA'nın klinik etkisi sınırlı bulunmuştur<sup>[700,701]</sup>.
- Hastanın tedaviye düzenli olarak her gün devam etmesi önerilir. İki-beş gün ara verildiğinde desensitizasyon durumu kaybolur.
- Desensitizasyon süresince ASA kullanımıyla ilişkili yan etkiler (gastrik yakınmalar, psikolojik sorunlar gibi) görülebilir.

### **Kardiyovasküler hastalıkta ASA desensitizasyonu<sup>[210,687-689]</sup>**

- Benzer ilkeler söz konusudur.
- Durumun aciliyeti nedeniyle daha kısa sürede daha hızlı olarak doz yükseltilmesi yapılır.

- ASA dozları 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20, 40, 81, 162, 325 mg olarak kullanılır. Gereksinime göre idame 100 mg'da tutulabilir.

- Doz aralıkları 10-30 dakika.

### **Ürtikerde ASA desensitizasyonu<sup>[685,686]</sup>**

- ASA dozları 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20, 40, 81, 162, 325 mg olarak kullanılmıştır (**çok düşük/zayıf pozitif öneri**).
- Klinik etkinliğe dair sonuçları çelişkilidir.

### **ANTİBİYOTİK DESENSİTİZASYONU**

- Antibiyotikler dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından. En sık BL olmak üzere tüm antibiyotiklerin, IgE bağımlı veya bağımsız olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilecekleri bilinmektedir. Bu reaksiyonların şiddeti lokalize ürtiker gibi hafif olandan anafilaksi gibi ağır olana kadar değişiklik gösterebilir<sup>[82]</sup>.
- Antibiyotik duyarlılığı olan olgularda şüpheli ilaçtan ve şüpheli ilaçla çapraz reaksiyon verebilecek ilaçlardan kaçınılmalı, daha sonra tedavi zorunluluğu olan infeksiyonun tedavisinde etkili olduğu bilinen şüpheli ilaçtan yapısal olarak farklı güvenli bir alternatif düşünülmelidir.
- Bu yaklaşımla hastaların çoğuna çözüm sunulabilir ancak nadiren etkili ve güvenli bir alternatif bulunmadığında, daha önce kullanımında reaksiyon görülen ilacın uygun bir desensitizasyon protokolü ile verilmesi söz konusu olabilir<sup>[23,57,63]</sup>.
- Antibiyotik desensitizasyonuna ait bilgi ve tecrübe birikimi çoğunlukla penisilin ve sefalosporinlerle yapılan desensitizasyonlar sayesinde oluşmuştur.
- Temel olarak IgE bağımlı erken reaksiyonlar için hızlı desensitizasyon yapılmıştır.
- Daha çok dermatolojik bulgularla ortaya çıkan T hücre aracılı geç reaksiyonlar ise hızlı veya yavaş desensitizasyon uygulanmıştır.
- Antibiyotikler ile FİE ve MPE için tanımlanmış az sayıda desensitizasyon örneği bulunmaktadır<sup>[568,702]</sup>.

### **PENİSİLİNLERLE DESENSİTİZASYON**

- Penisilin desensitizasyonunun temel endikasyonu sadece penisiline G'ye duyarlı sifiliz, bakteriyel endokardit ve otitis media infeksiyonlarıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[190,653,654,703]</sup>.
- Literatürde hızlı penisilin desensitizasyonu için tanımlanmış çeşitli protokoller olmakla beraber en bilineni

ve yaygın olarak kullanılanı Sullivan tarafından tarif edilendir<sup>[82,254]</sup>.

- Başlangıç dozları genellikle hedef dozun 1/100 ile 1/10.000'i arasında değişmekle birlikte, referans reaksiyon şiddetli anafilaksi ise basamak sayısı artırılarak 1/1.000.000'a kadar düşürülebilir<sup>[82]</sup>.
- Desensitizasyon, oral, intravenöz veya farklı yöntemlerin kombinasyonu şeklinde yapılabilir (Tablo 40-44).
- Çoğu merkezde premedikasyon uygulanmamıştır. Desensitizasyon sırasında hastaların %30-80'inde hafif reaksiyonlar görülmeye rağmen, desensitizasyon çoğunlukla başarılı olmuştur<sup>[190,653,654,704]</sup>.
- Oral yolda başlangıç dozu hedef dozun yaklaşık 1/12.000'i olup, 15 dakika ara ile doz iki kat artırılarak 14 basamakta hedef doza ulaşılır.
- IgE bağımlı reaksiyonlarda rolü olduğu düşünülen multivalan penisilin konjugatlarına daha az maruz kalındığından, oral yolla yapılan desensitizasyonun daha güvenli olduğu düşünülmektedir<sup>[643]</sup>.
- İntravenöz protokollerin de orallere benzer olarak başlangıç dozları hedef dozun 1/100 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Doz genellikle 15-20 dakika arayla her basamakta iki katına çıkarılır. Bazen başlangıç doz artırımı daha yavaş, bazen de son doz daha fazla ve uzun süre olabilir.
- Castells ve arkadaşlarının kemoterapi ve monoklonal antikorlar için tariflediği protokol antibiyotik desensitizasyonunda da sık kullanılan farklı preparatlara da uygulanabilecek güncel bir protokoldür (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[57]</sup>. Bu protokol üç farklı konsantrasyonda solüsyonla yapılan, 12 basamaktan oluşmakta ve yaklaşık altı saat sürmektedir. Tablo 41'de hedef doz 1000 mg, Tablo 42'de 500 mg olarak hesaplanmıştır. Referans reaksiyon şiddetli anafilaksi ise 16 basamaklı protokol uygulanabilir (Tablo 43). Tablo 44'te oral, subkütan ve intramusküler yolun kullanıldığı kombine bir protokol gösterilmiştir.
- Penisiline bağlı gecikmiş cilt reaksiyonu olan bir hastada günler süren yavaş desensitizasyon tanımlanmıştır<sup>[703]</sup>.

**Tablo 40. Oral penisilin ile hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 1.221.700 U)<sup>[264]</sup>**

Penisilin	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu
Solüsyon 1	2 mL Sol 2 + 18 mL SF = 20 mL	1000 U/mL
Solüsyon 2	2 mL Sol 3 + 13 mL SF = 15 mL	10.000 U/mL
Solüsyon 3	10 mL süsp* + 10 mL SF = 20 mL	75.000 U/mL

\* Fenoksimetil penisilin V (Pen-Os 750.000 U/5 mL süsp.)= 150.000 U/mL  
İlk olarak 3. solüsyon hazırlanır.

Basamak	PenisilinV (U/mL)	Süre (dakika)	Verilen miktar (mL)	Verilen doz (U)	Kümülatif doz (U)
1	Solüsyon 1	15	0.1	100	100
2		15	0.2	200	300
3		15	0.4	400	700
4		15	0.8	800	1500
5		15	1.6	1600	3100
6		15	3.2	3200	6300
7		15	6.4	6400	12.700
8	Solüsyon 2	15	1.2	12.000	24.700
9		15	2.4	24.000	48.700
10		15	4.8	48.000	96.700
11	Solüsyon 3	15	1	75.000	171.700
12		15	2	150.000	321.700
13		15	4	300.000	621.700
14		15	8	600.000	<b>1.221.700</b>

**Başlangıç dozu:** 1/12.000, **Toplam süre:** 3 saat 15 dakika



**Tablo 41. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 1000 mg)<sup>[57]</sup>**

<b>Penisilin</b>		<b>Hazırlanışı</b>		<b>Solüsyon konsantrasyonu</b>	
Solüsyon 1		250 mL (25 mL Sol 2 + 225 mL SF)		0.04 mg/mL	
Solüsyon 2		250 mL (25 mL Sol 3 + 225 mL SF)		0.4 mg/mL	
Solüsyon 3		250 mL + 1000 mg tam doz		4 mg/mL	

<b>Basamak</b>	<b>Solüsyon</b>	<b>Hız (mL/saat)</b>	<b>Süre (dakika)</b>	<b>Verilen doz (mg)</b>	<b>Kümülatif doz (mg)</b>
1	Solüsyon 1	2	15	0.02	0.02
2		5	15	0.05	0.07
3		10	15	0.1	0.17
4		20	15	0.2	0.37
5	Solüsyon 2	5	15	0.5	0.87
6		10	15	1	1.87
7		20	15	2	3.87
8		40	15	4	7.87
9	Solüsyon 3	10	15	10	17.87
10		20	15	20	37.87
11		40	15	40	77.87
12		75	186	922	<b>1000</b>

**Başlangıç dozu:** 1/50.000, **Toplam süre:** 351 dakika

**Tablo 42. On iki basamaklı genel intravenöz hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 500 mg)<sup>[57]</sup>**

<b>Penisilin</b>		<b>Hazırlanışı</b>		<b>Solüsyon konsantrasyonu</b>	
Solüsyon 1		250 mL (25 mL Sol 2 + 225 mL SF)		0.02 mg/mL	
Solüsyon 2		250 mL (25 mL Sol 3 + 225 mL SF)		0.2 mg/mL	
Solüsyon 3		250 mL + 500 mg tam doz		2 mg/mL	

<b>Basamak</b>	<b>Solüsyon</b>	<b>Hız (mL/saat)</b>	<b>Süre (dakika)</b>	<b>Verilen doz (mg)</b>	<b>Kümülatif doz (mg)</b>
1	Solüsyon 1	2	15	0.010	0.010
2		5	15	0.025	0.035
3		10	15	0.050	0.085
4		20	15	0.100	0.185
5	Solüsyon 2	5	15	0.250	0.435
6		10	15	0.500	0.935
7		20	15	1	1.935
8		40	15	2	3.935
9	Solüsyon 3	10	15	5	8.935
10		20	15	10	18.935
11		40	15	20	38.935
12		75	186	461	<b>500</b>

**Başlangıç dozu:** 1/50.000, **Toplam süre:** 351 dakika

**Tablo 43. Şiddetli anafilaktik reaksiyonlar için 16 basamaklı hızlı intravenöz desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 532 mg)<sup>[57]</sup>**

Penisilin		Hazırlanışı		Solüsyon konsantrasyonu		
Solüsyon 1		250 mL + 0.266 mg		0.01 mg/mL		
Solüsyon 2		250 mL + 5.32 mg		0.021 mg/mL		
Solüsyon 3		250 mL + 53.2 mg		0.21 mg/mL		
Solüsyon 4		250 mL + 527.8 mg		2.11 mg/mL		

Basamak	Solüsyon	Hız (mL/saat)	Süre (dakika)	Verilen hacim	Verilen doz (mg)	Toplam doz (mg)
1	Solüsyon 1	2.5	15	0.625	0.001	0.001
2		5	15	1.25	0.001	0.002
3		10	15	2.5	0.003	0.005
4		20	15	5	0.005	0.010
5	Solüsyon 2	2.5	15	0.625	0.013	0.023
6		5	15	1.25	0.027	0.050
7		10	15	2.5	0.053	0.103
8		20	15	5	0.106	0.209
9	Solüsyon 3	5	15	1.25	0.266	0.475
10		10	15	2.5	0.532	1.007
11		20	15	5	1.064	2.071
12		40	15	10	2.128	4.199
13	Solüsyon 4	10	15	2.5	5.278	9.477
14		20	15	5	10.556	20.033
15		40	15	10	21.112	41.146
16		80	174	232.5	490.854	532.000

**Başlangıç dozu:** 1/532.000, **Toplam süre:** 400 dakika

**Tablo 44. Oral, subkütan ve intramusküler yolun birlikte kullanıldığı penisilin için kombine desensitizasyon protokolü<sup>[653]</sup>**

Basamak	Süre (dakika)	Ünite	Yol
1	15	100	Oral
2	15	200	Oral
3	15	400	Oral
4	15	800	Oral
5	15	1600	Oral
6	15	3200	Oral
7	15	6400	Oral
8	15	12.800	Oral
9	15	25.000	Oral
10	15	50.000	Oral
11	15	100.000	Oral
12	15	200.000	Oral
13	15	400.000	Oral
14	15	200.000	Subkütan
15	15	400.000	Subkütan
16	15	800.000	Subkütan
17	15	<b>1.000.000</b>	Intramusküler

**Başlangıç dozu:** 1/32.000, **Toplam süre:** 255 dakika

## SEFALOSPORİNLER ve DİĞER BETA-LAKTAMLARLA DESENSİTİZASYON

- Penisilin allerjisi olan kişilerde ortak BL halka nedeniyle %4-11 oranında sıklıkla birinci ve ikinci kuşak olmak üzere sefalosporin allerjisi de görülebilir. Çoğunluğunun IgE bağımlı olduğu düşünülmektedir<sup>[705]</sup>.
- Ayrıca, sefalosporin yan halkalarına karşı oluşmuş antikorlar sefalosporinlere spesifik reaksiyonlara neden olabilir<sup>[705]</sup>.
- Monobaktamlar ve karbapenemler penisilin allerjik kişilerde genellikle güvenli alternatif olarak kabul edilirken bu grup antibiyotiklerle de az sayıda allerjik reaksiyon tanımlanmıştır<sup>[47,127,652]</sup>.
- Kistik fibrozisli hastalarda yoğun BL antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotik allerjisi sık görülmektedir. Bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır<sup>[42,656,658]</sup>.
- Literatürde daha çok bu grup hastalarda olmak üzere meropenem, imipenem, seftaksim, seftriakson ve seftazidim gibi penisilin dışı beta-laktam antibiyotiklerle yapılmış başarılı hızlı desensitizasyon örnekleri bulunmaktadır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[706-710]</sup>. Başarı oranları %75-100 arasında değişmektedir<sup>[655-657]</sup>.
- Legere ve arkadaşları desensitizasyondan 20 dakika önce tüm hastalarda difenhidramin (25 mg oral veya IV), famotidin (20 mg IV) veya ranitidin (50 mg IV) ile premedikasyon uygulamışlardır. Bazı hastalara ayrıca bir saat önce ASA 325 mg ve montelukast 10 mg verilmiştir. On beş hastalık bu seride sadece bir hastada ciddi reaksiyon görülmüş ve entübe edilmiştir. Dört hastada flaşing, ürtiker ve bulantı gibi hafif reaksiyonlar izlenmiştir<sup>[657]</sup>.
- Tablo 45'te hedef doz olarak 2000 mg seftazidim, Tablo 46'da ise hedef doz 2000 mg sefepimin alındığı desensitizasyon şemaları gösterilmiştir<sup>[4,657]</sup>.
- Kistik fibrozisli olgularda en sık kullanılan altı antibiyotikle ortaya çıkan geç reaksiyonlar için 42 hastada yapılmış hızlı desensitizasyonlar retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 25 hastada hafif reaksiyon gözlenmiş ve %91 oranında başarı sağlanmıştır. Antihistaminik ve kortikosteroidle yapılan premedikasyon, reaksiyon riskini azaltmamıştır<sup>[658]</sup>.

## GLİKOPEPTİDLERLE DESENSİTİZASYON

- Vankomisin BL antibiyotiklere allerjisi olan veya BL antibiyotiklere yanıt vermeyen ciddi stafilokoksik ve

streptokoksik infeksiyonlarda kullanılabilen önemli bir antibiyotiktir.

- Vankomisin kullanılan hastalarda %7-14 oranında, iki farklı tipte reaksiyon görülmektedir<sup>[662,711]</sup>. İlki ve daha sık olanı, immün mekanizmalarla ilişkisiz olarak nonspesifik histamin salınımına bağlı ortaya çıkan "kırmızı adam sendromu (red man syndrome)"dur. Benzer mekanizmayla histamin salınımına neden olan narkotiklerin birlikte kullanılması bu tip reaksiyonların görüme sıklığını artırır<sup>[663]</sup>.
- İkinci tip reaksiyonlar ise immün mekanizmalarla ortaya çıkar ve ürtiker anafilaksi şeklinde klinik oluşturur.
- İnfüzyon hızının azaltılması ve premedikasyon ile "kırmızı adam sendromu" çoğunlukla önlenirken, bunlara yanıt vermeyen hastalarda ve vankomisinle anafilaksi tarif eden hastalarda desensitizasyon düşünülebilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Vankomisine bağlı reaksiyonlar için hızlı, yavaş ve kombine olmak üzere çeşitli desensitizasyon protokolleri tariflenmiştir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Desensitizasyonlar çoğunlukla başarılıdır<sup>[258,332,712,713]</sup>.
- "Kırmızı adam sendromu"nda ek olarak premedikasyon önerilmektedir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Tablo 47'de vankomisine özel bir desensitizasyon protokolü verilmiştir<sup>[663]</sup>.
- Literatürde yeni kuşak bir glikopeptid olan linezolid allerjisi için yapılan bir desensitizasyon örneği bulunmaktadır<sup>[713]</sup>.

## KİNOLONLARLA DESENSİTİZASYON

- Kinolonlar günümüzde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Sık olmamakla beraber MPE, FİE, ürtiker ve anjiyoödeme neden olabilir. Ürtiker ve anjiyoödemde IgE bağımlı mekanizmaların rol oynadığı ve çapraz reaksiyonların olabileceği gösterilmiştir. Nadiren SJS ve TEN gibi ciddi, IgE'den bağımsız gecikmiş deri reaksiyonları ortaya çıkabilir<sup>[258,711]</sup>.
- Kinolonlarla hızlı desensitizasyon sık yapılan bir uygulama olmayıp şimdiye kadar birkaç hastada anafilaksi ve eritematöz döküntü öyküsü için yapılmış ve hepsi başarılı sonuçlanmıştır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[664-666,714]</sup>. Tablo 48'de örnek bir oral desensitizasyon protokolü görülmekte olup, Castells'in 12

**Tablo 45. İntravenöz seftazidim için 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 2000 mg)<sup>[57]</sup>**

Seftazidim	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu	
Solüsyon 1	250 mL (25 mL Sol 2 + 225 mL SF)	0.08 mg/mL	
Solüsyon 2	250 mL (25 mL Sol 3 + 225 mL SF)	0.8 mg/mL	
Solüsyon 3	250 mL + 2000 mg tam doz	8 mg/mL	

Basamak	Solüsyon	Hız (mL/saat)	Süre (dakika)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	Solüsyon 1	2	15	0.04	0.04
2		5	15	0.1	0.14
3		10	15	0.2	0.34
4		20	15	0.4	0.74
5	Solüsyon 2	5	15	1	1.74
6		10	15	2	3.74
7		20	15	4	7.74
8		40	15	8	15.74
9	Solüsyon 3	10	15	20	35.74
10		20	15	40	75.74
11		40	15	80	155.74
12		80	173	1844,26	<b>2000</b>

**Başlangıç dozu:** 1/50.000, **Toplam süre:** 338 dakika

**Tablo 46. On altı basamaklı hızlı intravenöz sefepim desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 2000 mg)<sup>[657]</sup>**

Sefepim	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu	
Solüsyon 1	20 mL + 2 mg	0.1 mg/mL	
Solüsyon 2	20 mL + 20 mg	1 mg/mL	
Solüsyon 3	20 mL + 200 mg	10 mg/mL	
Solüsyon 4	20 mL + 1920 mg	96 mg/mL	

Basamak	Solüsyon	Hız (mL/saat)	Süre (dakika)	Verilen hacim	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	0.5	15	0.12	0.013	0.013
2		1	15	0.25	0.025	0.038
3		2	15	0.50	0.05	0.088
4		4	15	1	0.1	0.188
5	2	1	15	0.25	0.25	0.438
6		2	15	0.50	0.5	0.938
7		4	15	1	1	1.938
8		8	15	2	2	3.938
9	3	2	15	0.5	5	8.938
10		4	15	1	10	18.938
11		8	15	2	20	38.938
12		16	15	4	40	78.938
13	4	4	15	1	96	175
14		10	15	2.5	240	415
15		20	15	5	480	895
16		40	17.25	11.5	1105	2000

**Başlangıç dozu:** 1/150.000, **Toplam süre:** 242 dakika

**Tablo 47. İntravenöz vankomisin için 11 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 80 mg)<sup>[663]</sup>**

Süre (dakika)	Vankomisin konsantrasyonu (mg/mL)	İnfüzyon hızı (mL/dakika)	İnfüzyon hızı (mg/dakika)	Verilen doz (mg)	Toplam doz (mg)
1	0.0001*	1.0	0.00010	0.0010	0.0010
2	0.001	0.33	0.00033	0.0033	0.0043
3	0.001**	1.0	0.001	0.0100	0.0143
4	0.01	0.33	0.0033	0.33	0.047
5	0.01	1.0	0.01	0.1	0.147
6	0.1	0.33	0.033	0.33	0.48
7	0.1	1.0	0.1	1.0	1.48
8	1	0.33	0.33	3.33	4.78
9	1	1.0	1.0	10	14.78
10	10	0.22	2.2	22	37
11	10	0.44	4.4	44	81

**Başlangıç dozu:** 1/80.000, **Toplam süre:** 110 dakika

\* Çok şiddetli reaksiyonlar için başlama dozu.

\*\* Orta şiddetli reaksiyonlar için başlama dozu.

**Tablo 48. Oral siprofloksasin için 13 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 450 mg)<sup>[664]</sup>**

Basamak	Konsantrasyon (mg/mL)	Süre (dakika)	Verilen miktar (mL)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0.01	15	5	0.05	0.05
2	0.1	15	1	0.1	0.15
3	0.1	15	2	0.2	0.35
4	0.1	15	4	0.4	0.75
5	0.1	15	8	0.8	1.55
6	1	15	1.6	1.6	3.15
7	1	15	3.2	3.2	6.35
8	1	15	6.4	6.4	12.75
9	1	15	12.8	12.8	25.55
10	10	15	2.5	25	50.55
11	10	15	5	50	100.55
12	10	15	10	100	200.55
13		15		250 mg tab	450.5

**Başlangıç dozu:** 1/9.000, **Toplam süre:** 195 dakika

basamaklı standart protokolü IV desensitizasyon için kullanılabilir (Tablo 38). Ayrıca kistik fibrozis tanılı bir hastada siprofloksasin sonrası geç ortaya çıkan eritematöz plaklar için üç günde başarılı bir yavaş desensitizasyon protokolü tarif edilmiştir<sup>[272]</sup>.

#### MAKROLİDLERLE DESENSİTİZASYON

- Makrolidlere bağlı aşırı duyarlılık sık görülen bir durum değildir. En sık eritromisin reaksiyona neden olurken, son zamanlarda klaritromisin gibi yeni kuşak makrolidlere karşı da az sayıda reaksiyon tariflenmiştir<sup>[278,711]</sup>.

- Sıklıkla ürtiker, anjiyoödem ve deride döküntüler gibi bulgularla ortaya çıkar, nadiren anafilaksi de görülebilir. Pozitif deri testleri IgE bağımlı mekanizmaları düşündürse de, makrolidlere bağlı reaksiyonların gerçek mekanizmaları henüz iyi bilinmemektedir<sup>[278, 711]</sup>.
- Makrolidlerle yapılmış az sayıda desensitizasyon örneği bulunmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Bunlardan ilkinde eritromisin ve roksitromisinle reaksiyon öyküsü olan hastaya *Mycobacterium chelonae* infeksiyonu için klaritromisinle hızlı desensitizasyon yapılmıştır. Premedikasyon yapılmadan,

**Tablo 49. Oral klaritromisin için hızlı desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 1300 mg)<sup>[715]</sup>**

Basamak	Klaritromisin süspansiyon (mg/mL)	Süre (dakika)	Verilen miktar (mL)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0.05	15	0.1	0.005	0.0
2	0.05	15	0.2	0.01	0.0
3	0.05	15	0.4	0.02	0.0
4	0.05	15	1	0.05	0.1
5	0.05	15	2	0.1	0.2
6	0.05	15	4	0.2	0.4
7	0.5	15	0.8	0.4	0.8
8	0.5	15	1.6	0.8	1.6
9	0.5	15	3.2	1.6	3.2
10	0.5	15	6.4	3.2	6.4
11	5	15	1.2	6	12.4
12	5	15	2.4	12	24.4
13	5	15	4.8	24	48.4
14	50	15	1	50	98.4
15	50	15	2	100	198.4
16	50	15	4	200	398.4
17	50	15	8	400	798.4
18	50	15	10	500	1.298,4

**Başlangıç dozu:** 1/130.000, **Toplam süre:** 270 dakika**Tablo 50. Geç reaksiyonlar için oral TMP-SMX ile yavaş desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 400 mg)<sup>[717]</sup>**

	Trimetoprim (mg)	Sülfametoksazol (mg)
1. gün		
9:00	0.8	4
11:00	1.6	8
13:00	4	20
17:00	8	40
2. gün		
9:00	16	80
15:00	32	160
21:00	40	200
3. gün		
9:00	80	400

**Başlangıç dozu:** 1/400 **Toplam süre:** 3 gün

hedef dozun 1/100.000'i ile başlanmış, doz iki kat artırılarak 18 basamakta hedef doza ulaşılmıştır (Tablo 49)<sup>[715]</sup>. Diğer örnekteyse birden fazla makrolide duyarlılık gösteren hasta klaritromisinle başarılı bir şekilde desensitize edilmiştir<sup>[668]</sup>.

### SÜLFONAMİDLERLE DESENSİTİZASYON

- Günümüzde sülfonamidlerin (TMP-SMX) ilk tercih olarak kullanıldığı endikasyon özellikle HIV pozitif

hastalarda olmak üzere *Pneumocystis jirovecii* infeksiyonlarıdır. HIV pozitif kişilerde bu grup ilaca karşı %80'lere varan oranda ilaç reaksiyonu görülebilmekte ve bu hastaların ilaç metabolizasyon hızlarının yavaş olması ve daha fazla toksik metabolit oluşturmaları buna sebep olarak gösterilmektedir<sup>[302,716]</sup>.

- En sık görülen reaksiyon, tedavinin genellikle ikinci haftası sonunda başlayan ateş ve döküntüdür. Ürtiker ve anjiyoödem gibi erken reaksiyonlar daha az sıklıkla görülür ve bu reaksiyonlar için çok az sayıda hastaya desensitizasyon uygulanmıştır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[302]</sup>.
- Makülopapüler döküntüler ve FİE gibi geç reaksiyonlar için ise çok sayıda yapılmış desensitizasyon çalışması ve protokolü bulunmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[660,661,702,717-719]</sup>.
- Başlangıç dozları 10 µg ile 4 mg, basamak sayıları 5 ile 40, toplam süreleri ise 3.5 saat ile 33 gün arasında değişmektedir<sup>[660,661,702,717-719]</sup>.
- Çoğunlukla oral yol tercih edilmiştir. Desensitizasyon sırasında genellikle hafif reaksiyonlar görülmekte ve başarı oranı %60-100 arasında değişmektedir. Tablo 50'de örnek bir desensitizasyon protokolü görülmektedir<sup>[660,661,702,717-719]</sup>.



**KOLİMİSİNLE DESENSİTİZASYON**

- Kolimisin genellikle yoğun bakımlarda, özellikle karbapenemler olmak üzere çok ilaca karşı dirençli gram-negatif bakteriler için kullanılan bir antibiyotiktir<sup>[720]</sup>.
- Nefrotoksiste ve nörotoksiste gibi yan etkileri sık olmakla beraber, aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülmektedir<sup>[721]</sup>.
- Literatürde olgu bazında inhalasyon ve intravenöz yolla tariflenmiş hızlı desensitizasyon örnekleri bulunmaktadır<sup>[721,722]</sup>.

**NİTROİMİDAZOLLERLE DESENSİTİZASYON**

- Metronidazol ve ornidazol gibi grup üyesi ilaçlara çeşitli aşırı duyarlılık reaksiyonları tariflenmiştir. En sık ürtiker ve yüzde anjiyoödem görülmektedir.
- Metronidazole duyarlı 15 kadın hasta oral ve intravenöz yolla başarıyla desensitize edilebilmiştir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[723]</sup>. Tablo 51'de intravenöz ve oral yolun birlikte kullanıldığı bir desensitizasyon protokolü gösterilmiştir.

**ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON**

- Tüberküloz tedavisi, düzenli ve çoklu ilaç kullanımı temeline dayanır.
- İlaçların yan etkilerine bağlı gelişen tedavi aksamaları hastalığa bağlı ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Hem majör hem de minör tüberküloz ilaçlarına bağlı birçok yan etki oldukça iyi tanımlanmıştır. Ancak antitüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bunların tedavilerine yönelik veriler oldukça kısıtlıdır.

- Antitüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları yalnız cilt lezyonlarıyla sınırlı olabildiği gibi çoklu sistem tutulumlarıyla seyreden klinik tablolar halinde görülebilir. Bugüne kadar kızamıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, morbiliform erüpsiyonlar, ateş, artralji/artrit, SJS, TEN, AGEP, DRESS, likenoid ve psöriiform kütanöz lezyonlar bildirilmiştir<sup>[35,669,671,672,723-754]</sup>.
- Bu bildirimlerin çoğunluğu olgu sunumları şeklindedir.
- Birçok hastada reaksiyon kendini sınırlarken, bazı olgularda önemli morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilmektedir.
- Antitüberküloz ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları hem majör hem de minör ilaçlarla görülebilir. Bir ilaç birden farklı reaksiyona neden olabilir veya reaksiyonlar farklı ilaçlara hatta bazı olgularda aynı anda iki veya üç ilaca bağlı olabilir.

**Desensitizasyon**

- Desensitizasyon, ilaç allerjilerinde, temelde IgE ilişkili reaksiyonlarda önerilmekle birlikte, tüberküloz olgularında gereklilik nedeniyle, geç ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon uygulaması yapılmıştır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Antitüberküloz ilaç desensitizasyonları için kesin kabul edilmiş desensitizasyon şemaları yoktur. Olgu sunumları veya olgu serileri şeklinde protokoller vardır. Uygulanan protokollerin, genel desensitizasyon kurallarına birebir uygun olmayabildiği görülmektedir.

**Tablo 51. İntravenöz ve oral metronidazol desensitizasyon protokolü (Hedef doz: 3000 mg)<sup>[723]</sup>**

Basamak	Süre (dakika)	Konsantrasyon (mg/mL)	Hacim (mL)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	15	0.005	1	0.005	0.005
2	15	0.005	3	0.015	0.020
3	15	0.05	1	0.05	0.070
4	15	0.05	3	0.15	0.220
5	15	0.5	1	0.5	0.720
6	15	0.5	3	1.5	2.22
7	15	5	1	5	7.22
8	15	5	3	15	22.22
9	15	5	6	30	52
10	15	5	12	60	112
11	15	5	25	125	237
12	15	250 mg oral	Tablet	250	487
13	60	500 mg oral	Tablet	500	987
14	60	2000 mg oral	Tablet	2000	2987

**Başlangıç dozu:** 1/600.000, **Toplam süre:** 285 dakika

- Olgu sunumlarındaki olguların geçmiş reaksiyon hikayeleri birbirinden farklıdır ve bu olgular için kullanılan protokoller standardize edilmiş değildir.
- Antitüberküloz ilaçlarla hızlı ve yavaş desensitizasyon protokolleri tanımlanmıştır.
- Antitüberküloz ilaçlar için bugüne kadar kurumsal olarak önerilen, tek şemalar izoniazid ve rifampisin için "Japon Tüberküloz Derneği" tarafından önerilen yavaş desensitizasyon şemalarıdır<sup>[749]</sup>.
  - Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam 46 olgu) ilaç ateşi ve/veya ilaca bağlı cilt döküntüsü öyküsü olan olgulardır. Olguların reaksiyon özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanmamış olmakla birlikte tüm grupta ortalama reaksiyon gelişim süresinin yaklaşık 4.5 gün olması bu reaksiyonların geç tip reaksiyon olduğunu düşündürmektedir.
  - Bu protokolde doz artımları günlük olarak yapılmakta ve hedef doza 16 günde ulaşılmaktadır. Öncesinde herhangi bir premedikasyon verilmemiştir (Tablo 52).
  - Başarı oranı: Desensitizasyon yapılan 30 rifampisin desensitizasyonundan 23 (%77)'ü, 16 izoniazid desensitizasyonundan 13 (%81)'ü reaksiyon gelişmeksizin bitirilebilmiştir. Başarısız 10 desensitizasyon hastasının üçünde ateş, altısında döküntü, birinde

ateş ve döküntü gelişmiştir. Bu reaksiyonlar hastaların geçmiş reaksiyonlarıyla benzerlik göstermektedir.

- Rifampisin ve etambutol için hızlı desensitizasyon şemaları tanımlanmıştır<sup>[672]</sup>.
  - Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam 10 olgu), pruritis, ürtiker, anjiyoödem, eritem, anafilaktoid reaksiyon ve kızarıklık öyküsü olan hastalardır.
  - Bu protokolde doz artımları başlangıçta 45 dakikada bir yapılmakta, son dozda ise doz aralığı 3.5 saate çıkılmaktadır. Öncesinde herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır (Tablo 53).
  - Başarı oranı: Olguların yarısında (beş olgu) işlem bitiminden 4-24 saat sonra, cilt lezyonu görülmüştür. Desensitizasyon reaksiyonlarının tedavisi için; MPE gelişen bir olguda yedi günlük sistemik steroid tedavisi uygulanmıştır. Diğer dört olguda bir günlük antihistaminik tedavisi yeterli olmuştur.
- IgE aracılı olduğu cilt testiyle gösterilmiş bir anafilaksi olgusunda, pirazinamid için hızlı desensitizasyon şeması tanımlanmıştır. İki günde tam doza ulaşılan bu şemada doz aralıkları 30 dakika ve 1 saat olarak uygulanmıştır (Tablo 53)<sup>[752]</sup>.
- Çoklu ilaç kullanımı esnasında büllöz cilt reaksiyonu gelişen olgularda izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile yavaş desensitizasyon şeması tanımlanmıştır<sup>[738]</sup>.
  - Bu protokol ile, desensitizasyon yapılan olgular (toplam sekiz olgu), çoklu ilaç kullanımı esnasında (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, streptomisin, tiasetazonu farklı kombinasyonlar şeklinde kullanan hastalar) SJS gelişen hastalardır.
  - Bu protokol her bir ilaç için dört basamaktan oluşmaktadır ve her basamak arasındaki süre iki gündür. Protokol, dört ilaç için 31 günde tamamlanmıştır. Hastalara bu işlem sırasında herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır (Tablo 54).
  - Başarı oranı: Sekiz hastalık seride yalnız bir olguda pirazinamid uygulaması esnasında eritem, kaşıntılı makülopapüler erüpsiyon gelişmiş ve işleme son verilmiştir. Ancak bu hastalar değerlendirilirken, tedavi rejimlerinden tiasetazonun çıkartılmış olması nedeniyle (bu olguların HIV pozitif olgular olması göz önüne alındığında bazı olgularda muhtemel suçlu ajanın tiasetazon olma olasılığı vardır) desensitizasyon başarısı konusunda şüpheli davranılmalıdır.

**Tablo 52. İzoniazid ve rifampisin için yavaş desensitizasyon örneği<sup>[749]</sup>**

Gün	İzoniazid*	Rifampisin*
1	25 mg	25 mg
2	25 mg	25 mg
3	25 mg	25 mg
4	50 mg	50 mg
5	50 mg	50 mg
6	50 mg	50 mg
7	100 mg	100 mg
8	100 mg	100 mg
9	100 mg	100 mg
10	200 mg	200 mg
11	200 mg	200 mg
12	200 mg	200 mg
13	300 mg	300 mg
14	300 mg	300 mg
15	300 mg	300 mg
16	400 mg	450 mg
<b>Hedef günlük doz</b>	<b>400 mg</b>	<b>450 mg</b>

\* Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır.

Başlangıç dozu; izoniazid için hedef dozun 1/16'sı, rifampisin için ise 1/18'idir.

**Tablo 53. Rifampisin, etambutol ve pirazinamid için hızlı desensitizasyon örneği**

Zaman (saat:dakika)	Rifampisin* <sup>[672]</sup>	Etambutol* <sup>[672]</sup>	Zaman (saat:dakika)	Pirazinamid* <sup>[752]</sup>
00:00	0.1 mg	0.1 mg	1. gün 00:00	6.25 mg
00:45	0.5 mg	0.5 mg	00:30	12.5 mg
01:30	1 mg	1 mg	01:00	25 mg
02:15	2 mg	2 mg	01:30	50 mg
03:00	4 mg	4 mg	02:30	75 mg
03:45	8 mg	8 mg	03:30	125 mg
04:30	16 mg	16 mg	04:30	250 mg
05:15	32 mg	32 mg	2. gün 00:00	500 mg
06:00	50 mg	50 mg	00:30	1000 mg
06:45	100 mg	100 mg		
07:30	150 mg	200 mg		
11:00	300 mg	400 mg		
1 gün sonra	300 mg (2 doz)	400 mg (3 doz)		
<b>Hedef günlük doz</b>	<b>600 mg</b>	<b>1200 mg</b>		<b>1500 mg</b>

\* Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır.

Başlangıç dozu; rifampisin için hedef dozun 1/6000'i, etambutol için 1/12.000'i, pirazinamid için ise 1/240'ıdır.

**Tablo 54. Çoklu ilaç kullanımında gelişmiş büllöz cilt reaksiyonu için önerilmiş yavaş desensitizasyon örneği<sup>[738]</sup>**

Hafta	Gün	İlaç	Doz
1	1	İzoniazid	50 mg
1	3	İzoniazid	100 mg
1	5	İzoniazid	200 mg
1	7	İzoniazid	300 mg
2	9	Etambutol	200 mg
2	11	Etambutol	400 mg
2	13	Etambutol	600 mg
2	15	Etambutol	800 mg
3	17	Rifampisin	150 mg
3	19	Rifampisin	300 mg
3	21	Rifampisin	450 mg
3	23	Rifampisin	600 mg
4	25	Pirazinamid	250 mg
4	27	Pirazinamid	500 mg
4	29	Pirazinamid	1000 mg
4	31	Pirazinamid	1500 mg
<b>Hedef günlük doz: İzoniazid: 300 mg, Etambutol: 800 mg, Rifampisin: 600 mg, Pirazinamid: 1500 mg</b>			

\* Protokolde ilaçlar oral olarak uygulanmaktadır.

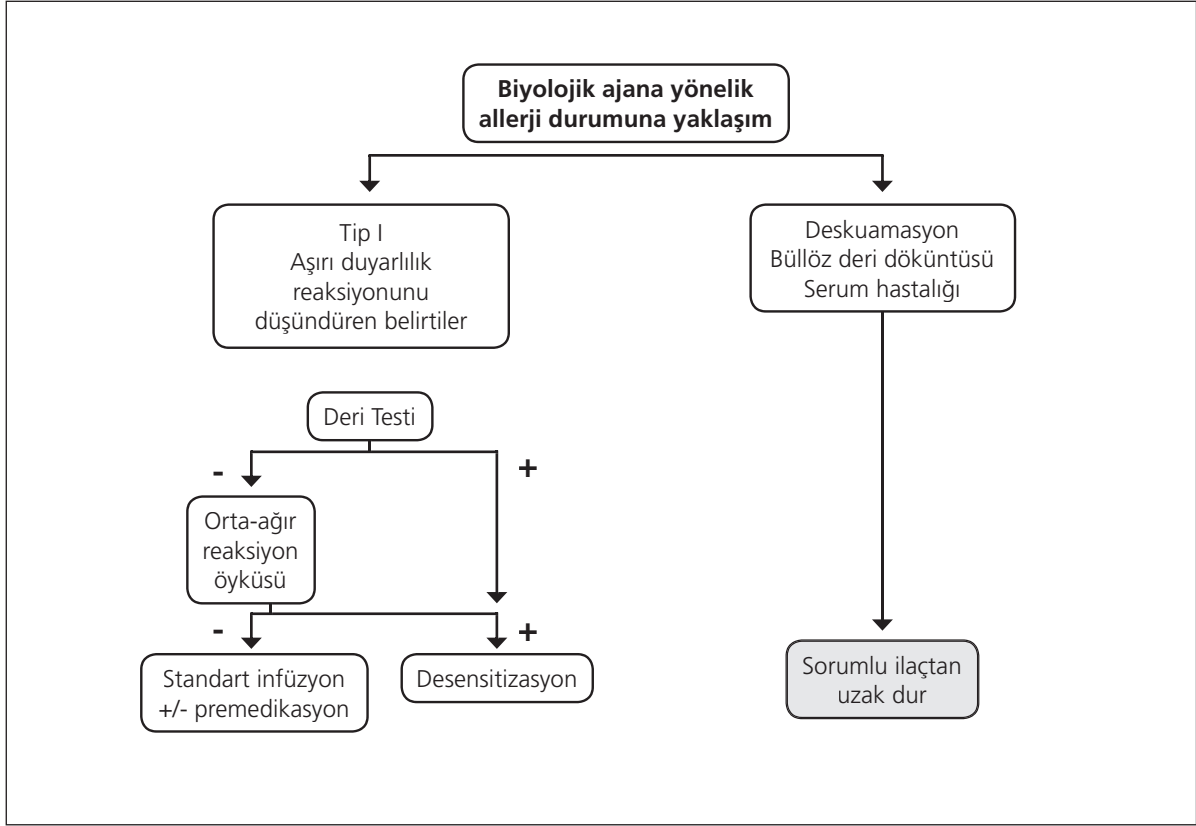
Başlangıç dozu; izoniazid için hedef dozun 1/6'sı, etambutol için 1/4'ü, rifampisin için 1/4'ü, pirazinamid için ise 1/6'sıdır.

- Elimizdeki veriler antitüberküloz ilaçlarla desensitizasyonun kime, ne zaman hangi protokolle yapılacağı konusunda henüz kanıt düzeyinde veri sunamamaktadır.

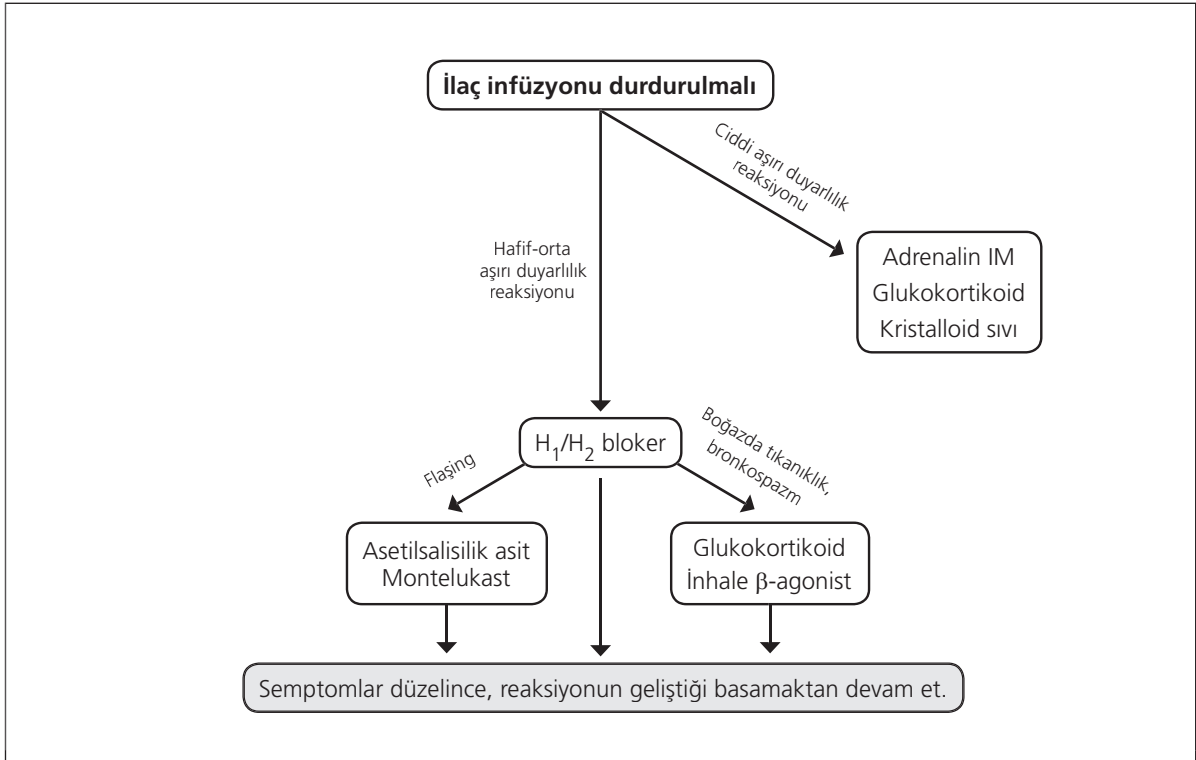
- Her olgu, ilaçların tekrar uygulanmasının yaratacağı riskler ve ilacın tedavideki gerekliliği düşünülerek değerlendirilmelidir.

#### BİYOLOJİK AJANLARLA DESENSİTİZASYON

- Son yıllarda başlıca proinflatuvar sitokinleri, bu sitokinlerin solubl haldeki ya da hücrelerdeki reseptörlerini ve bazı antikörleri nötralize eden çeşitli biyolojik ajanlar geliştirilmiştir<sup>[361]</sup>.
- Bu ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla sitokin salınım sendromları, sekonder immünyetmezlikler, otoimmünite, çapraz reaktivite ve immünolojik olmayan çeşitli etkiler gibi küçük molekül ağırlıklı ilaçlarda sıkça görülmeyen, istenmeyen etkiler tanımlanmıştır<sup>[361,418]</sup>.
- Bunların yanı sıra IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız erken tip ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmektedir<sup>[361,418]</sup>.
- Biyolojik ajanlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavi kararı, Şekil 16'da gösterilen algoritma göre düzenlenir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[20]</sup>.
- Hastanın kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı, vizing gibi semptomlarla Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirdiği belirlenmişse, sorumlu ajanla deri testi uygulanmalıdır<sup>[20]</sup>.
- Test pozitif saptandığında, ilacın uygulanması zorunluysa desensitizasyon yapılır<sup>[20]</sup>.
- Deri testi negatif saptanırsa, hafif reaksiyon durumunda ilacın premedikasyonu takiben yavaş olarak



Şekil 16. Biyolojik ajanlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisinde önerilen algoritma<sup>[20]</sup>.



Şekil 17. Biyolojik ajanlarla yapılan desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyon için uygulanacak tedavi basamakları<sup>[20]</sup>.

uygulanması, orta-ciddi reaksiyon halinde ise ilacın hızlı desensitizasyonla verilmesi önerilmektedir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[20,650]</sup>.

- Özellikle monoklonal antikor uygulamalarında görülebilen ateş tek başına desensitizasyon için endikasyon oluşturmamaktadır<sup>[20]</sup>. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtilerine eşlik eden ateş durumunda desensitizasyon yapılabilir<sup>[20]</sup>.
- Biyolojik ajanlarla yapılmış kontrollü desensitizasyon çalışmaları henüz bulunmadığı için birçoğu için kanıt düzeyi, bu konudaki uzman kişilerin oluşturduğu panellerin ortak görüşü niteliğindedir<sup>[82]</sup>. Diğer ajanlar içinse olgu bildirimleri bulunmaktadır.
- Genel bir kural olarak bir hastaya uygulanmak istenen desensitizasyon protokolünün daha önce 10 kişiden daha büyük bir gruba uygulanmış olması tercih edilmesi önerilmekle birlikte bazı monoklonal antikorlar dışındaki biyolojik ajanla ilgili yayınlar tek olgu bildirimleri ya da 10 kişiden az olgu serilerinden oluşmaktadır<sup>[20,82]</sup>.
- Biyolojik ajanlarla tanımlanmış hızlı ve yavaş desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır<sup>[416,755-757]</sup>.
- Hızlı desensitizasyon protokolleri son ilaç kullanımından sonraki 24 saat içinde aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren hastalarda uygulanır ve hedef tedavi dozuna 4 ile 12 saatte ulaşılır<sup>[82]</sup>.
- Yüksek riskli hızlı protokoller hastaya ilk olarak yoğun bakım ünitesinde tek gün içinde uygulanır. Tekrar edilen uygulamalar ya da düşük riskli protokoller ise acil müdahale imkanları bulunan deneyimli infüzyon merkezlerinde hastayı yatırarak ya da ayaktan takip ederek yapılabilir<sup>[20,57,416]</sup>.
- Biyolojik ajanlarla desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonların tedavisinde öncelikle infüzyon durdurulmalı, reaksiyon ciddiyeti dikkate alınarak Şekil 17'de gösterilen algoritmaya göre hızla tedavi edilmelidir<sup>[20]</sup>.
- Ciddi reaksiyon durumunda her hastanın yatak başında hazır durumda bulundurulmuş adrenalin uygulanmalı, ayrıca intravenöz kristalloidler, glukokortikoidler endikasyona göre yapılmalıdır. Her reaksiyonda antihistaminikler uygulanmalıdır. Bir desensitizasyon sırasında birden çok reaksiyon gelişirse, H<sub>1</sub> antihistaminik uygulamaları tekrarlanmalıdır. Bronkospazm durumunda inhale beta-2 agonistler, intravenöz glukokortikoidler ve antihistaminik tedaviyle düzelme-

yen göğüste sıkışma hissi için intravenöz glukokortikoidler uygulanmalıdır. Anksiyete için desensitizasyon öncesinde ya da işlem sırasında benzodiazepin verilebilir<sup>[20]</sup>.

- Hızlı desensitizasyon protokolünde gelişen reaksiyonlar yukarıda belirtildiği gibi tedavi edilmelidir.
- Aynı hastanın sonraki desensitizasyon protokolünde ilaçlar ya premedikasyon şeklinde tedaviden önce ya da bir önceki desensitizasyon protokolüne göre reaksiyon geliştiği bilinen belirli basamaktan önce uygulanmalıdır<sup>[20]</sup>.
- Reaksiyon geçirdiği bilinen her hastaya premedikasyon olarak antihistaminikler verilir; ilave olarak kızamıkçık gibi deri belirtileri beklenen hastalarda ASA ve montelukast; bronkospazm gelişebilecek olanlarda glukokortikoid ve montelukast; döküntü ve ateş durumları için ise asetaminofen ve glukokortikoidler tedavi öncesinde uygulanır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[20]</sup>.
- Bu ilave tedavilere rağmen reaksiyon geçiren hastalarda basamak sürelerinin uzatılması ya da yeni basamakların ilavesi önerilir<sup>[20]</sup>.

#### İnterferon (IFN) Desensitizasyonu

- Farklı interferon (IFN) tipleri, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Üç alt tipi bulunan IFN- $\alpha$ , kronik hepatit C ve melanom; iki alt tipi olan IFN- $\beta$  multipl skleroz ve IFN- $\gamma$  ise ailesel granülomatöz tedavisinde kullanılmaktadır<sup>[758]</sup>.
- Bu ajanlara bağlı olarak erken dönemde bildirilen aşırı duyarlılık belirtileri ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi; geç dönemde ise jeneralize ekzantematöz döküntü, makülopapüler döküntü, jeneralize ürtiker, anjiyoödem ve likenoid döküntü şeklindedir<sup>[757,759]</sup>.
- Literatürde IFN'ye bağlı makülopapüler lezyonlar tarif eden dört hastanın üçüne 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü (ikisi IFN $\alpha$ 2b ile, biri IFN $\alpha$ 2a ile)<sup>[758]</sup>; birine ise IFN $\alpha$ 2b ile iki günlük yavaş desensitizasyon protokolü uygulanmıştır<sup>[756]</sup>. Ayrıca IFN $\alpha$ 2a ile geç dönemde ürtiker ve anjiyoödem tarif eden bir çocuk hastaya ve IFN $\beta$ 1b'ye bağlı erken dönemde yine ürtiker ve anjiyoödem tarif eden bir erişkin hastaya ise dört günlük yavaş protokolle desensitizasyon yapılmıştır<sup>[755,757]</sup>.
- IFN türleriyle bildirilmiş hızlı desensitizasyon protokolleri Tablo 55'te gösterilmektedir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[758]</sup>.

**Tablo 55. Peg-İnterferon a2b için subkütan yol ile hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[758]</sup>**

Basamak	Premedikasyon	Süre (dakika)	Dilüsyon	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1.	Desloratadin*	15	1:100.000	0.0012	0.0012
2.		15	1:10.000	0.012	0.0132
3.		15	1:1000	0.12	0.1332
4.		15	1:100	1.2	1.3332
5.		15	1:100	1.2	2.5332
6.		15	1:100	1.2	3.7332
7.		15	1:10	12	15.7332
8.		15	1:10	12	27.7332
9.		15	1:10	12	39.7332
10.		15		26.75	66.2332
11.		15		26.75	92.7332
12.		240		26.75	120

Toplam süre: 405 dk

\* Tedaviden bir gün önce başlanmış ve iki gün boyunca verilmiştir.

- Premedikasyon: Hızlı desensitizasyon protokolünde bir gün önce desloratadin 5 mg/gün ile başlanmış ve iki gün boyunca verilmiştir<sup>[758]</sup>.
- Makülopapüler döküntü tarif eden, hızlı desensitizasyon uygulanan üç hastada intradermal deri testleri ortalama 72 saatte pozitif saptanmıştır<sup>[758]</sup>.
- İşlemin sona ermesinden sonra hastalar beş saat gözlem altında tutularak herhangi bir yan etki görülmesi durumunda taburcu edilmiştir. Desensitizasyon protokolleri haftada bir olacak şekilde tekrarlanmıştır. Her üç hastada da viral yük, tedavi sonunda negatif bulunmuştur<sup>[758]</sup>.
- IFN $\alpha$ 2a ile hızlı desensitizasyon yapılan ilk hastada 13. haftada sağ kolda gelişen kaşıntılı papüler lezyon topikal klobetazol ve günlük 5 mg desloratadin tedavisiyle düzelmiştir. On yedinci haftada gövdede gelişen makülopapüler döküntü ise topikal betametazon ve 10 mg desloratadin ile kontrol altına alınmıştır. Bu hastaya desloratadin 6. ve 22. haftalar arasında verilmiştir. Tedavinin 22. haftasında hematotoksisite ve asteni nedeniyle tedavi kesilmiştir<sup>[758]</sup>.
- IFN $\alpha$ 2b ile hızlı desensitizasyon uygulanan iki hastanın ilkinde beşinci haftadan sonra gelişen makülopapüler lezyonlar topikal klobetazol ile kontrol altına alınmış, tedavinin altıncı haftasından tedavinin kesileceği son hafta olan 52. haftaya kadar hastada desloratadin tedavisine devam edilmiştir. Diğer hastadaysa desensitizasyon sırasında görülen tek yan etki, enjeksiyon bölgesinde egzamadır. Kortikosteroid tedavile lezyonun düzelmesi üzerine hasta 30. haftadan sonra tedavi dozunu desensitizasyon işlemi uygulanmadan alabilmiştir. Ancak 32. haftada hastada gelişen hematotoksisite nedeniyle tedavi kesilmiştir<sup>[758]</sup>.
- IFN'lerle yavaş desensitizasyon protokolleri toplam üç hastada bildirilmiştir (Tablo 56-58)<sup>[755-758]</sup>.
- IFN ile yapılan yavaş protokollerin hiçbirinde premedikasyon uygulanmamıştır<sup>[755-758]</sup>.
- Kronik hepatit B tanısı olan 3 yaşındaki çocuk hastaya IFN $\alpha$ 2a uygulamasına bağlı geç dönemde (2. dozdan 10 saat sonra) ürtiker ve anjiyoödem gelişmesi üzerine Tablo 57'deki desensitizasyon başarıyla uygulanmıştır. Hastaya yapılan prik ve intradermal deri testleri erken ve geç dönemde negatif saptanmıştır. Tedavinin ikinci gününde 2 MIU/mL solüsyonun 0.5 mL'lik dozu uygulandıktan 8-10 saat sonra hastada ürtiker ve anjiyoödem gelişmiş, tek doz antihistaminik tedaviyle lezyonlar 8-10 saatte düzelmiştir. Üçüncü gününde 2 MIU/mL solüsyonun 0.2 mL'lik dozu bir önceki dozdan iki basamak aşağı inilerek uygulanmıştır. Takiben hiçbir reaksiyon gelişmeyen hastanın tedavisine 6 MIU/m<sup>2</sup>/doz haftada üç gün olacak şekilde 100 gün boyunca devam edilmiştir<sup>[755]</sup>.
- Kronik hepatit C tanısı olan IFN $\alpha$ 2b kullanımına bağlı makülopapüler döküntü ve ateş tarif eden 65 yaşındaki hastaya Tablo 57'de gösterilen desensitizasyon protokolü iki gün süreyle başarıyla uygulanmış, takip eden beş gün boyunca 1.500.000 IU/gün verilmiştir. Daha sonra tedavinin sonuna kadar (54. haftaya kadar) günde 3.000.000 IU/gün dozuna devam edilmiştir. Bu protokolle hedeflenen antiviral etki elde edilmiştir. İşlem sırasında görülen tek istenmeyen etki, protokolün ikinci gününde gelişen hafif kaşıntıdır. Bu belirti difenhidramin ile düzelmiştir<sup>[756]</sup>.



**Tablo 56. İnterferon a2b için subkütan yol ile yavaş desensitizasyon protokolü<sup>[755]</sup>**

Gün	Basamak sayısı (30 dakika aralarla)	Dilüsyon	Miktar (mL)	İlaç dozu (MIU)
1		1 MIU/mL		
	1.	1:1.000.000	0.5	0.5
	2.	1:100.000	0.5	5
	3.	1:10.000	0.5	50
	4.	1:1000	0.5	500
	5.	1:100	0.5	5000
	6.	1:10	0.5	50.000
	7.	1:1	0.1	100.000
Birinci gün toplam doz: 0.155 MIU				
2	1.	1 MIU/mL	0.1	100.000
	2.	2 MIU/mL	0.1	200.000
	3.		0.2	400.000
	4.		0.4	800.000
	5.		0.5	1.000.000
2. gün toplam doz: 2.5 MIU				
3		4.5 MIU/0.5 mL		
	1.		0.1	900.000
	2.		0.2	1.800.000
3. gün toplam doz: 2.7 MIU				
4	1.	4.5 MIU/0.5 mL	0.44	4.000.000
4. gün toplam doz: 4 MIU				

MIU: Milyon internasyonal ünite. Hastanın kilosu: 16 kg (0.67 m<sup>2</sup>).**Tablo 57. İnterferon a2b için subkütan yolla yapılan yavaş desensitizasyon protokolü<sup>[756]</sup>**

IFNa2b (subkütan)	Doz	İlk dozdan sonraki zaman (saat)	Dilüsyon	Volüm (mL)	İlaç dozu (IU)
<b>1. Gün</b>	1.	0	1:100.000	0.1	3
	2.	1	1:100.000	0.1	3
	3.	2	1:10.000	0.1	30
	4.	3	1:10.000	0.1	30
	5.	4	1:1000	0.1	30
	6.	5	1:1000	0.1	300
	7.	6	1:100	0.1	3000
	8.	7	1:100	0.1	3000
	9.	8	1:100	0.1	3000
	10.	9	1:100	0.1	3000
	11.	10	1:100	0.1	3000
	12.	11	1:100	0.1	3000
	13.	12	1:100	0.1	3000
	14.	13	1:100	0.1	3000
1. gün toplam (hedef) doz		Toplam süre (13 saat)			24.666
<b>2. Gün</b>					
	1.	0	1:100	0.1	3000
	2.	1	1:100	0.1	3000
	3.	2	1:10	0.1	30.000
	4.	3	1:10	0.1	30.000
	5.	4	1:1	0.1	300.000
	6.	5	1:1	0.1	300.000
	7.	6	1:1	0.1	300.000
	8.	7	1:1	0.1	300.000
2. gün toplam (hedef) doz		Toplam süre (7 saat)			1.266.000

IU: İnternasyonal ünite.

**Tablo 58. İnterferon  $\beta$ 1a için subkütan yolla yavaş desensitizasyon protokolü<sup>[757]</sup>**

IFN $\beta$ 1a (subkütan)	Basamak sayısı (30 dakika aralarla)	Dilüsyon	Miktar (mL)
<b>1. Gün</b>		11 $\mu$ g/mL	
	1.	1:1.000.000	0.5
	2.	1:100.000	0.5
	3.	1:10.000	0.5
	4.	1:1000	0.5
	5.	1:100	0.5
	6.	1:10	0.5
	7.	Günlük hedef doz	0.1
1. gün toplam süre: 3 saat			Toplam doz: 1.71 $\mu$ g
<b>2. Gün</b>	1.	11 $\mu$ g/mL	0.1
	2.	22 $\mu$ g/mL	0.1
	3.	22 $\mu$ g/mL	0.2
	4.	22 $\mu$ g/mL	0.4
	5.	22 $\mu$ g/mL	0.5
2. gün toplam süre: 2 saat			Toplam doz: 27.5 $\mu$ g
<b>3. Gün</b>	1.	44 $\mu$ g/mL	0.125
	2.	44 $\mu$ g/mL	0.25
3. gün toplam süre: 1 saat			Toplam doz: 33 $\mu$ g
<b>4. Gün</b>	1.	44 $\mu$ g/mL	0.5
	4. gün toplam süre: 1/2 saat		

- Multipl skleroz tanısıyla IFN $\beta$ 1a kullanımına bağlı erken dönemde ürtiker ve anjiyoödem gelişen, prik ve geç dönem intradermal deri testi pozitif bulunan hastaya 4 gün süreli yavaş desensitizasyon protokolü başarıyla uygulanmıştır (Tablo 58). Altı aylık takip boyunca hastaya 44  $\mu$ g/0.5 mL'lik doz haftada 3 gün subkütan yolla uygulanırken hiç bir istenmeyen etki gelişmemiştir<sup>[757]</sup>.
- IFN ile bildirilmiş tüm desensitizasyon protokolleri başarıyla tamamlanmıştır. Ölüm bildirilmemiştir.

#### Etanersept ile Desensitizasyon

- TNF- $\alpha$  inhibitörü olan etanersept ile sık olarak şişlik, kızarıklık ve kaşıntı gibi lokal belirtiler bildirilmektedir<sup>[416,417]</sup>.
- Etanersept ile lokal şişlik, kaşıntı ve kızarıklık tarif eden iki hastaya üç günlük yavaş desensitizasyon protokolü uygulanmıştır<sup>[432,760]</sup>. Desensitizasyon protokolü Tablo 59'da gösterilmektedir<sup>[432]</sup>.
- Hastada intradermal deri testleri erken dönemde pozitif saptanmıştır.
- Bir saat önce 325 mg ASA, 10 mg montelukast, 25 mg difenhidramin ve 40 mg famotidin premedikasyon olarak kullanılmıştır. Günlük olarak setirizin 10

mg tablet kullanan hastaya desensitizasyondan sonra haftada iki gün uygulanan etanersept enjeksiyonlarından bir saat önce difenhidramin tablet kullanımına devam edilmiştir<sup>[432]</sup>.

- Desensitizasyondan önce etanersept enjeksiyonunu takiben 10-15 dakikada enjeksiyon bölgesinde 10 cm'lik şişlik, kızarıklık ve kaşıntı ile tüm vücutta ürtiker lezyonları tarif eden hastanın desensitizasyon sonucu lokal reaksiyonu 3 cm'nin altına inmiş ve sistemik deri bulguları gelişmemiştir<sup>[432]</sup>. Aynı protokolün uygulandığı ikinci hastada da hafif lokal reaksiyonlar desensitizasyonun ilk dört gününde görülmüş, tedavinin devamıyla ortadan kaybolmuştur<sup>[760]</sup>.

#### Monoklonal Antikorlar ile Desensitizasyon

- Monoklonal antikorlar birçok hastalığın standart tedavisinde yer almaya başlamıştır. Genel olarak iyi tolere edilebilmelerine rağmen, bu ajanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmektedir<sup>[644]</sup>.
- Bu reaksiyonların kanser ve romatoloji hastalarının sayısına paralel olarak arttığı söylenebilir<sup>[57]</sup>.
- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, rituksimab ile %5-10, infliksimab ile %2-3, trastuzumab ile %0.6-5 sıklıkta görülmektedir<sup>[20]</sup>.

**Tablo 59. Etanersept için subkütan yol ile yapılan yavaş desensitizasyon protokolü<sup>[432]</sup>**

Etanersept (subkütan) Basamak	Premedikasyon	Önceki basamak ile aradaki süre (dakika)	Doz (mg)	Dilüsyon	Uygulanan volüm (mL)
1. gün*	1 saat önce				
1.	325 mg asetilsalisilik asit,	0	0.25	1:100	1
2.	10 mg montelukast,	30	0.5	1:10	0.2
3.	25 mg benadril ve	60	1	1:10	0.4
4.	40 mg famotidin	60	2	1:10	0.8
5.		90	4	1:1	0.16
6.		120	4.5	1:1	0.18
			Toplam doz: 12.25		
2. gün**					
1.		0	0.25	1:100	1
2.		30	0.5	1:10	0.2
3.		60	1	1:10	0.4
4.		60	2	1:10	0.8
5.		90	4	1:1	0.16
6.		120	4.5	1:1	0.18
			Toplam doz: 12.25		
3. gün***					
1.		0	0.25	1:100	1
2.		30	0.5	1:10	0.2
3.		60	1	1:10	0.4
4.		60	2	1:10	0.8
5.		90	4	1:1	0.16
6.		120	8	1:1	0.32
7.		150	8.75	1:1	0.35
			Toplam doz: 24.75		
İdame doz (haftada 2 gün)		-	25	1:1	1
* Toplam doz: 12.25 mg					
** Toplam doz: 12.25 mg					
*** Toplam doz: 25 mg					
Etanersept standart dilüsyonu: 25 mg/mL					

- Ayrıca omalizumab, natalizumab, basiliximab, absiksimab ve setuksimab ile de bu tür reaksiyonlar bildirilmektedir<sup>[20]</sup>.
- Monoklonal antikorlar için önerilen hızlı desensitizasyonlarda üç solüsyon halinde 12 basamakta uygulanmaktadır. Her basamakta doz 2 ile 2.5 kat artırılır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[20]</sup>.
- Birinci solüsyon hedef konsantrasyonun 100 kat, ikinci solüsyon ise 10 kat dilüsyonu ile elde edilir. Birinci solüsyon 1-4., ikinci solüsyon 5-8. ve üçüncü solüsyon ise 9-12. basamaklarda uygulanır. Üçüncü solüsyondaki konsantrasyon, toplam hedef dozdan 1-8. basamaklardaki dozların toplamının çıkarılmasıyla hesaplanır<sup>[20]</sup>.
- İlk 11 doz 15 dakika aralarla, son doz ise daha uzun sürede uygulanır. Monoklonal antikorlarla yapılmış protokollerde diğer ilaçlarda kullanılan, dozların iki

katına çıkarılmasını öneren çoğu protokolün aksine son basamakta yüksek doz ilaç uzun sürede uygulanmaktadır<sup>[20]</sup>.

- Hızlı desensitizasyon protokolüne başlamadan 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da hidrosizin (oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da 50 mg ranitidin (parenteral) uygulanmalıdır. Asetaminofen ya da glukokortikoidler rutin olarak önerilmemekte, standart onkolojik ya da romatolojik tedavilerde ilave edilmektedir. Beta-bloker tedavi, işlemden 24 saat önce kesilmelidir<sup>[20]</sup>.
- Setuksimab, adalimumab ve omalizumab ile yapılmış tek olgulardan oluşan desensitizasyon protokolleri; rituksimab, infliksimab ve trastuzumab ile yaklaşık 20 olguluk olgu serileri bulunmaktadır<sup>[20,416,430,761-764]</sup>.
- Rituksimab, infliksimab ve trastuzumab ile desensitizasyon sırasında reaksiyon sıklığı %29 olarak bildi-

ılmaktadır. Bu reaksiyonların %90'ının hafif olduğu, ciddi reaksiyonlarınsa deri testi pozitif olan hastalarda geliştiği görülmektedir<sup>[20]</sup>.

- Deri bulgularının en sık reaksiyon belirtileri olduğu, tüm reaksiyonların %70'inin ise 12. doz olan son dozda olduğu gözlenmektedir.
- Geç tip reaksiyonlar ise trastuzumab ve rituksimab ile hafif belirtiler şeklinde ortaya çıkmaktadır<sup>[20]</sup>.
- Bu ajanlarla yapılan desensitizasyon protokollerine bağlı ölüm olguları bulunmamaktadır<sup>[57,644]</sup>.
- Desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonlar, anamnezdeki reaksiyona göre belirgin olarak daha hafif seyreder, ancak başarılı bir desensitizasyondan sonra dahi reaksiyonlar tekrar görülebilir<sup>[20,57,650,765]</sup>.
- Sekiz kereden fazla aynı ilaçla desensitizasyon uygulanan hastaların %27'sinde reaksiyon geliştiği görülmüştür<sup>[20]</sup>.
- Bu nedenle monoklonal antikorlarla yapılan her desensitizasyonda reaksiyon olasılığı bulunmaktadır<sup>[20]</sup>.
- Deri testlerinin desensitizasyon başarısı için duyarlılık ve özgüllüğü bilinmemektedir<sup>[20,416]</sup>.

### Ritüksimab ile Desensitizasyon

- Ritüksimab ile aşırı duyarlılık sıklıkla ilk maruziyette görülmektedir. İnfüzyonun ilk 30 ile 120. dakikasında ürtiker, hipotansiyon, anafilaksi, anjiyödem, bronkospazm, pulmoner infiltratlar, akut akciğer hasarı, miyokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon, kardiyogenik şok ve ölüm bildirilmiştir<sup>[416]</sup>.
- Ritüksimaba bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle iki hızlı desensitizasyon protokolü uygulanmıştır<sup>[20,650,766]</sup>.
- İlk protokol: Ritüksimaba bağlı ciddi kaşıntı, döküntü ve anafilaksi tarif eden yaklaşık 20 hastaya 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü uygulanmıştır (Tablo 60)<sup>[20,650]</sup>.
- Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidrokisizin (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50 mg ranitidin (intravenöz), anksiyete durumunda lorazepam 0.5-1 mg (oral/parenteral)<sup>[650]</sup>.
- On ikinci basamak tüm desensitizasyonun yarısı kadar sürede uygulanır, toplam dozun %92'si bu basamakta verilir<sup>[650]</sup>.

**Tablo 60. İntravenöz ritüksimab (851 mg) için hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[650]</sup>**

Ritüksimab (infüzyon) Toplam doz	851 mg	Solüsyonun konsantrasyonu	Her solüsyondaki toplam doz (mg)
1. solüsyon	250 mL	0.034 mg/mL	8.150 mg
2. solüsyon	250 mL	0.340 mg/mL	85.100 mg
3. solüsyon	250 mL	3.377 mg/mL	844.303 mg

• Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidrokisizin (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50 mg ranitidin (intravenöz), anksiyete durumunda lorazepam 0.5-1 mg (PO/IV)

Basamak	Solüsyon	Hız (mL/s)	Zaman (dakika)	Uygulanan volüm (mL)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0.50	0.0170	0.0170
2	1	5	15	1.25	0.0426	0.0596
3	1	10	15	2.50	0.0851	0.1447
4	1	20	15	5.00	0.1702	0.3149
5	2	5	15	1.25	0.4255	0.7404
6	2	10	15	2.50	0.8510	1.5914
7	2	20	15	5.00	1.7020	3.2934
8	2	40	15	10.00	3.4040	6.6974
9	3	10	15	2.50	8.4430	15.1404
10	3	20	15	5.00	16.8861	32.0264
11	3	40	15	10.00	33.7721	65.7986
12	3	75	186	232.50	785.2014	851.0000

**Toplam süre:** 351 dakika

- Desensitizasyon sırasında gelişen reaksiyonların çoğu son basamakta gelişir ve anamnezdeki reaksiyondan daha hafif olduğu bildirilmektedir. Genellikle hafif deri belirtileri görülmüştür. Bu reaksiyonlar difenhidramin ya da hidrokortizon ile, daha ciddi belirtiler ise metilprednizolon ile tedavi edilmiştir.<sup>[650]</sup>
- İkinci protokol toplam beş hastaya premedikasyonu takiben üç solüsyon halinde, dört saat içinde toplam 10 basamakta başarıyla uygulanmıştır.<sup>[766]</sup>
- Rituksimab ile yapılmış desensitizasyon protokolleri genel olarak iyi tolere edilmiştir.
- Rituksimab ile yapılan deri testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü bilinmediğinden desensitizasyon başarıyla arasında bir ilişki kurulamamıştır.<sup>[416]</sup>
- Rituksimaba karşı slgE gösterilememiştir.<sup>[416]</sup>

### İnfliksımab ile Desensitizasyon

- İnfliksımab ile infüzyon başladıktan sonraki ilk 24 saat içinde görülen reaksiyonlar erken; infüzyon bittikten sonra ikinci gün ve sonrasında gelişen reaksiyonlar ise geç reaksiyonlardır. Erken tip reaksiyonlar arasında maküler döküntü, göğüste sıkışma, nefes darlığı, kaşıntı, baş ağrısı, hipotansiyon, hipertansiyon, terleme, ürtiker, hipertermi ve anafilaksi sayılmaktadır. Geç tip belirtiler ise deri döküntüsü, yaygın eklem ağrısı, halsizlik, miyalji ve serum hastalığıdır.<sup>[767]</sup>
- İnfliksımab ile üç farklı hızlı desensitizasyon protokolü bildirilmiştir.<sup>[20,768-770]</sup>
- İlk iki protokolde premedikasyon uygulanmamıştır.
- İlk protokol anafilaksi tarif eden biri çocuk iki hastaya 15 dakika aralarla toplam 11 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü şeklinde dört saatte başarıyla uygulanmıştır (Tablo 61,62). Her iki hastada da premedikasyon uygulanmamıştır. Ancak erişkin hasta Kron hastalığı aktivasyonu nedeniyle işlem sırasında kortizon almaktadır.<sup>[768]</sup>
- İkinci protokol infliksımaba bağlı ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren 14 hastada 15 dakika aralarla 11 basamakta uygulanmıştır ve hedef doz olan 5 mg/kg infliksımab dozuna ulaşılmıştır. İlk dört basamakta  $2 \times 10^{-3}$  mg/mL/kg'lık, 5-11. basamaklarda 0.2 mg/mL/kg'lık solüsyonlar kullanılmıştır. Toplam infüzyon süresi 2 saat 45 dakika olarak belirtilmiş olmasına rağmen, doz artışları kesin olarak bildirilmemiştir.<sup>[770]</sup>
- On üç hastada desensitizasyon başarıyla uygulanmış, üç hastada kolaylıkla tedavi edilen hafif reaksiyonlar, bir hastada tedavinin sonlandırılmasına neden olan

**Tablo 61. Erişkin hastada infliksımab için hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[768]</sup>**

İnfliksımab infüzyon basamakları (15 dakika aralarla)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0.003	-
2	0.03	-
3	0.3	-
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	25	43
9	50	93
10	100	193
11	160	353*
Toplam süre: 4 saat		

\* Hedef doz: 70 kg'lık hastada 5 mg/kg formülü ile 353 mg olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 62. Çocuk hastada infliksımab için hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[765]</sup>**

İnfliksımab infüzyon basamağı	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0.002	-
2	0.02	-
3	0.2	-
4	1	1
5	2	3
6	5	8
7	10	18
8	20	38
9	30	68
10	60	128
11	80	208*

\* Hedef doz: 10 yaşındaki çocuk hastada 5 mg/kg formülü ile 208 mg olarak hesaplanmıştır. İnfüzyon basamakları 15 dakika aralarla toplam 4 saatte uygulanmıştır.

larinks ödemi gelişmiştir. Bir diğer hastada ise kortikosteroid ile tedavi edilen artralji, miyalji, ateş ve baş ağrısı gelişmiştir.<sup>[770]</sup>

- Üçüncü protokol ise erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif eden altı hastada 15 dakika aralarla, 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü olarak uygulanmıştır (Tablo 63)<sup>[20]</sup>.
- Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (oral/parenteral) ya da 25 mg hidrokortizon (oral/parenteral) ve 20 mg famotidin (intravenöz) ya da 50 mg ranitidin (intravenöz).

**Tablo 63. İnfliksımab için hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[20]</sup>**

İnfliksımab Toplam doz	600 mg	Solüsyonun konsantrasyonu	Her solüsyondaki toplam doz (mg)
1. solüsyon	250 mL	0.024 mg/mL	6 mg
2. solüsyon	250 mL	0.240 mg/mL	60 mg
3. solüsyon	250 mL	2.380 mg/mL	595 mg

• Premedikasyon: 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (PO/IV) ya da 25 mg hidrokisizin (PO/IV) ve 20 mg famotidin (IV) ya da 50 mg ranitidin (IV).

İnfüzyon basamak	Solüsyon	Hız (mL/s)	Zaman (dakika)	Uygulanan volüm (mL)	Uygulanan doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	2	15	0.50	0.0120	0.012
2	1	5	15	1.25	0.030	0.042
3	1	10	15	2.50	0.060	0.102
4	1	20	15	5.00	0.120	0.222
5	2	5	15	1.25	0.300	0.522
6	2	10	15	2.50	0.600	1.122
7	2	20	15	5.00	1.200	2.322
8	2	40	15	10.00	2.400	4.722
9	3	10	15	2.50	5.953	10.675
10	3	20	15	5.00	11.906	22.580
11	3	40	15	10.00	23.811	46.392
12	3	80	174.38	232.50	553.609	600.000

**Toplam süre:** 339 dakika.

- Reaksiyonların çoğu son basamakta kaşıntı, ürtiker ve flaşing şeklinde hafif belirtilerdir.
- İkinci kez desensitizasyon uygulaması yapıldığında ilk uygulamada reaksiyon gelişen basamaklardan önce premedikasyon uygulanmış ve yetersiz kalan hastalarda reaksiyonun olduğu basamaklardan önce daha düşük dozda ara basamaklar eklenmiştir. Bu nedenle premedikasyon olarak deri reaksiyonlarında montelukast ve ASA, bronkospazm için glukokortikoid ve montelukast ve ürperme ve ateş için ise asetaminofen ve glukokortikoid ilave edilmiştir<sup>[20]</sup>.

#### Adalimumab ile Desensitizasyon

- Adalimumaba bağlı sık olarak enjeksiyon bölgesinde geç tip aşırı duyarlılık belirtileri görülmektedir. Bunun yanı sıra ürtiker, rinit semptomları, eritema multiforme benzeri lezyonlar, püstüler döküntüler gibi sistemik belirtiler ve anafilaksi bildirilmektedir<sup>[417]</sup>.
- Lokal ve sistemik aşırı duyarlılık belirtileri nedeniyle subkütan yolla hızlı desensitizasyon protokolü üç hastaya uygulanmıştır (Tablo 64-67)<sup>[430,761,762]</sup>.
- İlk desensitizasyon protokolü, adalimumaba bağlı bir saat içinde ürtiker, burun tıkanıklığı gibi sistemik aşırı

**Tablo 64. Adalimumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[761]</sup>**

Adalimumab (subkütan) Basamak sayısı (60 dk aralarla)	Konsantrasyon	Volüm (mL)	Kümülatif doz (mg)
1	1:100	1	0.5
2	1:10	0.25	1.75
3	1:10	0.5	3.25
4	1:1	0.1	8.25
5	1:1	0.2	18.25
6	1:1	0.5	44.25

**Toplam süre:** 6 saat

- duyarlılık semptomları tarif eden, prik deri testi pozitif olan bir hastada premedikasyon verilmeden altı saatte başarıyla uygulanmıştır (Tablo 65)<sup>[761]</sup>.
- Hastada ikinci ve üçüncü dozlardan yaklaşık 45-60 dakika sonra enjeksiyon bölgesinde deri döküntüsü, ödem ve kaşıntı gelişmiş, ancak hiçbir tedavi uygulanmadan lezyonlar düzelmiş ve protokolde değişiklik yapılmamıştır<sup>[761]</sup>.
- İkinci protokol anafilaksi geçiren deri testi negatif olan bir hastaya 10 mg setirizin, 10 mg montelukast



**Tablo 65. Adalimumab için ikinci subkütan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[762]</sup>**

Adalimumab (subkütan) Basamak sayısı (30 dk aralarla)	Premedikasyon	Dilüsyon	Volüm (mL)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	30 dakika önce 10 mg setirizin, 10 mg montelukast	1:1	0.1	5	5
2		1:1	0.2	10	15
3		1:1	0.2	10	25
4		1:1	0.3	15	40
<b>Toplam süre: 2 saat</b>					

**Tablo 66. Lokal aşırı duyarlılık reaksiyonunda adalimumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[430]</sup>**

Basamak sayısı (30 dk aralarla)	Premedikasyon	Konsantrasyon	Volüm (mL)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg Famotidin tb	4 mg/mL	0.25	1	1
2		4 mg/mL	0.50	2	3
3		40 mg/mL	0.1	4	7
4		40 mg/mL	0.2	8	15
5		40 mg/mL	0.4	16	31
6		40 mg/mL	0.6	24	55
<b>Toplam süre: 150 dakika</b>					

ile premedikasyondan 30 dakika sonra başlanmış 30 dakika aralarla dört basamak halinde iki saat içinde başarıyla uygulanmıştır (Tablo 66)<sup>[762]</sup>.

- Üçüncü protokolde ise deri testi pozitif olan, enjeksiyon bölgesinde lokal belirtiler tarif eden bir hastaya işlemden 30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg Famotidin tablet premedikasyon olarak verilmiş ve altı basamak halinde yapılmıştır (Tablo 67)<sup>[430]</sup>.
- Desensitizasyonun son dozunda lokal reaksiyon gelişen hastaya setirizin 20 mg/gün tedavisine başlanmıştır. Haftalık enjeksiyonlarda hastanın lokal reaksiyonu düzeline üç ay sonra enjeksiyonlar 15 günde bir uygulanmıştır<sup>[430]</sup>.

#### Setuksimab ile Desensitizasyon

- Setuksimab ile bildirilen reaksiyonların çoğu ilk infüzyon uygulamasında erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde bildirilmektedir<sup>[416]</sup>. IgE aracılı olan bu reaksiyonlar, bronkospazm, hipotansiyon, ürtiker ve anafilaksi şeklindedir. İlk infüzyon sırasında bu tip reaksiyon geçiren hastaların bir kısmında setuksimab molekülünün galaktoz- $\alpha$ -1,3-galaktoz kısmına karşı önceden oluşmuş IgE antikorları taşıdığı gösterilmiştir<sup>[417]</sup>.
- Premedikasyon: 12 saat ve 1 saat önce prednizon ve 30 dakika önce difenhidramin.

- İki farklı hızlı desensitizasyon protokolü bulunmaktadır.
- Birinci protokol: 20 basamak, 15 dakika aralıklarla (Tablo 67)<sup>[763]</sup>. İlk desensitizasyon uygulamasının 17. basamağında hastada görülen eritemli, kaşıntılı, makülopapüler döküntü ve nefes darlığı difenhidramin, famotidin ve salmeterol ile düzelmiş ve 30 dakika beklendikten sonra infüzyona kalınan basamaktan devam edilmiş ancak benzer döküntü tekrarlamış. Aynı tedaviyle belirtileri düzelen hastaya 30 dakika sonra başlanan infüzyon hızı yarıya indirilmiş ve işlem başarıyla tamamlanmıştır.
- Desensitizasyona bağlı deri belirtileri gelişen hastalarda 17. ve 18. basamakların 30 dakika aralarla ve son iki basamağın (19. ve 20. basamakları) ise bir saat arayla uygulanması tavsiye edilmiştir<sup>[763]</sup>.
- İkinci protokol: beş basamak 30 dakika arayla (Tablo 68)<sup>[416]</sup>. Bu protokol ilk doz setuksimabın ilk 30 dakasında anafilaksi geçiren bir hastaya ilaç toplam yedi kez başarıyla uygulanmıştır.

#### Trastuzumab ile Desensitizasyon

- Trastuzumaba bağlı ateş, flaşing, döküntü, anjiyoödem ve anafilaksi bildirilmektedir<sup>[416]</sup>.
- Trastuzumab ile bildirilmiş iki hızlı desensitizasyon protokolü bulunmaktadır.

**Tablo 67. Setuksimab infüzyon için yapılan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[763]</sup>****Premedikasyon:** 12 saat ve 1 saat önce prednizon ve 30 dakika önce difenhidramin**Solüsyon:** 0.0002 mg/mL setuksimab

Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (mL)	İnfüzyon süresi (dakika)	
1	0.001	0.001	5	1	
2	0.003	0.002	10	2	
3	0.007	0.004	20	4	
4	0.015	0.008	40	8	
Toplam süre: 15 dakika					
<b>1. solüsyon:</b> 0.002 mg/mL setuksimab					
Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (mL)	İnfüzyon süresi (dakika)	
1	0.03	0.015	7.5	1.5	
2	0.06	0.03	15	3	
3	0.12	0.06	30	6	
4	0.25	0.13	65	13	
Toplam süre: 23 dakika					
<b>2. solüsyon:</b> 0.02 mg/mL Setuksimab					
Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (mL)	İnfüzyon süresi (dakika)	
1	0.5	0.25	12.5	2.5	
2	1	0.5	25	5	
3	2	1	50	10	
4	4	2	100	20	
Toplam süre: 37.5 dakika					
<b>3. solüsyon:</b> 0.2 mg/mL Setuksimab					
Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (mL)	İnfüzyon süresi (dakika)	
1	8	4	20	4	
2	16	8	40	8	
3	32	16	80	16	
4	64	32	160	32	
Toplam süre: 60 dakika					
<b>4. solüsyon:</b> 2 mg/mL Setuksimab					
Doz	Kümülatif doz (her dozu aldıktan sonra)	Setuksimab dozu (mg)	Uygulanan volüm (mL)	Beklenen infüzyon süresi (dakika)	Gerçek infüzyon süresi (dakika)*
1	129	65	32.5	6.5	6.5 + 30 dakikalık süre
2	259	130	65	13	13 + 30 dakikalık süre
3	519	260	130	26	60 (infüzyon hızı 2.5 mL/dk)
4	844	325	162	32.5	60 (infüzyon hızı 2.5 mL/dk)
Toplam süre: 78 dk					

\* Hastada son 4 basamakta uygulanan doz modifikasyonu gösterilmektedir.

- İlk protokolde difenhidramin, ranitidin ile premedikasyonu takiben ilk 5 basamakta 5 µg/mL'lik solüsyon, sonraki 10 basamakta ise 1 mg/mL'lik solüsyon kullanılarak toplam 15 basamakta hızlı desensitizasyon ürtiker ve anjiyoödem tarif eden iki hastaya uygulanmıştır<sup>[771]</sup>. Ancak her iki hastada da aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir<sup>[771]</sup>.
- İkinci protokolde 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (parenteral/oral) ya da 25 mg hidrosizin (parenteral/oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da

**Tablo 68. Setuksimab infüzyon ile yapılan diğer hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[416]</sup>**

Setuksimab		770 mg		Solüsyonun	Her solüsyondaki	
Toplam doz				konsantrasyonu	toplam doz (mg)	
1. solüsyon		380 mL		2.026 mg/mL	770.002 mg	
İnfüzyon	Solüsyon	Hız	Zaman (dakika)	Uygulanan	Uygulanan	Kümülatif
Basamakları		(mL/s)		volüm (mL)	doz (mg)	doz (mg)
1	1	5	30	2.50	5.0658	5.658
2	1	10	30	5.00	10.1316	15.1974
3	1	20	30	10.00	20.2632	35.4606
4	1	40	30	20.00	40.5264	75.9870
5	1	80	256.87	342.49	694.0011	769.9881
			Toplam süre:	376.87 dakika		

**Tablo 69. Trastuzumab infüzyon ile yapılan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[20]</sup>**

Trastuzumab		575 mg		Solüsyonun	Her solüsyondaki	
Toplam doz				konsantrasyonu	toplam doz (mg)	
1. solüsyon		250 mL		0.023 mg/mL	5.750 mg	
2. solüsyon		250 mL		0.230 mg/mL	57.500 mg	
3. solüsyon		250 mL		2.282 mg/mL	570.475 mg	
<b>Premedikasyon:</b> 20 dakika önce 25 mg difenhidramin (parenteral/oral) ya da 25 mg hiroksizin (parenteral/oral) ve 20 mg famotidin (parenteral) ya da 50 mg ranitidin (parenteral)						
İnfüzyon	Solüsyon	Hız	Zaman (dk)	Uygulanan	Uygulanan	Kümülatif
basamakları		(mL/s)		volüm (mL)	doz (mg)	doz (mg)
1	1	2	15	0.50	0.0115	0.0115
2	1	5	15	1.25	0.0288	0.0403
3	1	10	15	2.50	0.0575	0.0978
4	1	20	15	5.00	0.1150	0.2128
5	2	5	15	1.25	0.2875	0.5003
6	2	10	15	2.50	0.5750	1.0753
7	2	20	15	5.00	1.1500	2.2253
8	2	40	15	10.00	2.3000	4.5253
9	3	10	15	2.50	5.7047	10.2300
10	3	20	15	5.00	11.4095	21.6395
11	3	40	15	10.00	22.8190	44.4585
12	3	80	174.75	232.50	530.5415	575.0000
			Toplam süre:	339 dakika		

50 mg ranitidin (parenteral) verilmiştir<sup>[20]</sup>. Üç solüsyon halindeki ilaç toplam 12 basamak halinde hızlı desensitizasyon protokolüyle uygulanmıştır (Tablo 69)<sup>[20]</sup>. Bu protokol deri testi pozitif üç hastada toplam 29 kez başarıyla uygulanmıştır. Bir hastada 10. uygulamada ciddi solunum semptomları gelişmiştir<sup>[20]</sup>.

#### Anakinra Desensitizasyon

- Anakinra ile bildirilmiş hızlı desensitizasyon protokolü mevcuttur<sup>[438]</sup>. Yirmi beş yaşında ve anakinra enjeksiyonu sonrası ürtiker anjiyoödem gelişen kadın hastada 1/10 sulandırma ile intradermal testler pozitif bulunmuş ve alternatif ilaç olmadığı için hastaya hızlı

desensitizasyon planlanmıştır. Hasta desensitizasyon protokolünü başarıyla almıştır (Tablo 70).

### Omalizumab Desensitizasyonu

- Omalizumaba bağlı anafilaksi hastaların %0.1-0.2'sinde görülmektedir. Anafilaksi ilacın ilk dozunda ortaya çıkabildiği gibi, tedavinin birinci yılında dahi görülebilir<sup>[764]</sup>.
- Astım tanısıyla omalizumab başlanan 3 hastanın ikisinde anafilaksi, birinde ise akut ürtiker gelişmesi nedeniyle hızlı desensitizasyon uygulanmıştır<sup>[764]</sup>.
- Premedikasyon: 1 saat önce feksofenadin 180 mg ve ranitidin 150 mg.
- Tedavi dozunun yarısına 30 dakika aralarla uygulanan toplam 10 basamakta ulaşılmıştır. Tedavi şemasında önerilen doz aralıklarının yarısı kadar sürede yarı dozların uygulamasına devam edilmiştir (Tablo 71)<sup>[764]</sup>.

- Desensitizasyon protokolü hafif-orta derecede reaksiyonlara rağmen tamamlanabilmiş, desensitizasyondan sonra tedaviden yarar gören hastalar 1 yıl kadar omalizumab tedavisi devam etmişlerdir<sup>[764]</sup>.

### KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON: ERİŞKİN POPÜLASYON

- Tüm kemoterapötik ilaçlar, aşırı duyarlılık reaksiyonuna (ADR) neden olabilir. Kemoterapötik ilaçlar ADR'ye neden olduğunda, temel yaklaşım tedavinin devamlılığını sağlamaya yöneliktir.
- Tümörün çeşitli ilaçlara karşı farklı duyarlılıkları olması ve sağkalım için en etkin tedavinin seçilmesi zorunluluğu çoğunlukla alternatif bir kemoterapötik ajan seçimine olanak tanımaz.
- Bu nedenle kemoterapötik ilaçların uygulanması esnasında ve hemen bitiminde gelişen reaksiyonlar erken reaksiyon olarak kabul edilerek gereğinde bu ilaçlarla hızlı desensitizasyon yapılabilir (Tablo 72)<sup>[18,405]</sup>.

**Tablo 70. Anakinra için hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[438]</sup>  
(Premedikasyon: 1 saat önce Setirizin 10 mg)**

Basamak*	Dilüsyonlar	Verilen volüm (mL)	Verilen doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1:100	0.1	0.15	0.15
		0.3	0.45	0.6
		0.6	0.9	1.5
2	1:10	0.3	3	4.5
0.55		5.5	10	
3	1:1	0.125	12.5	22.5
4		0.25	25	47.5
5		0.525	52.5	100
6				

\* Doz aralığı: 1 saat.

**Tablo 71. Omalizumab için subkütan hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[764]</sup>**

Basamaklar 30 dakika arayla	Premedikasyon	Solüsyon konsantrasyonu (mg/mL)	Doz (mg) Her 30 dakikada bir		
			Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
1	1 saat önce feksofenadin 180 mg ve ranitidin 150 mg	1.5 mg/1.2 mL	0.0625	0.0625	0.0625
2		1.5 mg/1.2 mL	0.625	0.625	0.625
3		15 mg/1.2 mL	1.25	1.25	1.25
4		15 mg/1.2 mL	2.5	2.5	2.5
5		15 mg/1.2 mL	5	5	5
6		15 mg/1.2 mL	10	10	10
7		150 mg/1.2 mL	20	20	20
8		150 mg/1.2 mL	37	40	37
9		150 mg/1.2 mL	37	55	37
10		150 mg/1.2 mL	-	-	37
<b>Toplam süre: 4.5 saat</b>					
<b>Kümülatif doz</b>			113.38	189.38	150.38

**Tablo 72. Kemoterapötiklerle desensitizasyon endikasyonu**

Hızlı Desensitizasyon	
Ciddi sistemik infüzyon reaksiyonu	
• Anafilaksi	
• Hafif-orta sistemik reaksiyon ve sorumlu ilaç ile deri testi pozitifliği	Güvenilir ve etkin alternatif tedavi YOK
• Hafif-orta sistemik reaksiyon ve premedikasyon + infüzyon süresi uzatılmasına rağmen aynı reaksiyonun tekrarı	

### Kemoterapötik İlaçlarla Desensitizasyon Yaparken Dikkat Edilmesi Gerekenler (düşük/kuvvetli pozitif öneri)

- Kemoterapötik ilaç ile desensitizasyon uygulama kararını sadece allerji-klinik immünoloji uzmanı verebilir.<sup>[404,772]</sup>
- Kemoterapötik ilaçlarla desensitizasyon yapılırken genel ilaç desensitizasyon kurallarının takibi gereklidir. Geç reaksiyonlar (> 24 saat), SJS, TEN, ciddi immünotoksik reaksiyonlar, vaskülit, ilaç ile ilişkili aşırı duyarlılık sendromu (DHS/DRESS) varlığında desensitizasyon yapılmaz.<sup>[82]</sup>
- Kemoterapötik ilaçlarla hızlı desensitizasyon işleminde sorumlu ilacın küçük dozlarda artırılarak hedeflenen doza birkaç saat içinde ulaşılması sağlanır. Bu geçici bir tolerans olduğundan her kür uygulamasında kemoterapötik ilacın yeniden desensitizasyon işlemiyle verilmesi gerekir.<sup>[405]</sup>
- Desensitizasyonun her kürde, bu konuda deneyimli merkezlerde, birebir deneyimli hemşire gözetiminde ve yoğun bakım olanaklarının varlığında uygulanması gereklidir.<sup>[405,772]</sup>
- İlk desensitizasyon işlemi tercihan yoğun bakım ünitesinde veya yoğun bakıma ulaşımın hızlı ve kolay olduğu allerji kliniklerinde, ilaç desensitizasyonu konusunda deneyimli hemşirenin birebir gözetiminde uygulanmalıdır. İlk desensitizasyon işlemi başarıyla tamamlanırsa diğer kürlerdeki desensitizasyon işlemi yine bire bir deneyimli hemşire gözetiminde ayaktan tedavi ünitelerinde yapılabilir.<sup>[82,405]</sup>
- Desensitizasyonun premedikasyonla yapılması ekibin tercihine/tecrübesine bağlı olmakla birlikte, reaksiyon öyküsünün şiddetli olduğu hastalarda uygulanması önerilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Sorumlu ilaç için üretici firma tarafından önerilen standart bir premedikasyon varsa öneril-

diği şekilde her kürde uygulanır. Desensitizasyon işleminin seyrine göre redensitizasyon işlemlerinde ek premedikasyonlar (farklı basamaklarda) yapılabilir. Ek premedikasyon için antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonisti (montelukast), ASA, kortikosteroid ve hatta anksiyolitikler kullanılabilir. Eğer hasta beta-bloker kullanıyorsa, mümkünse desensitizasyondan 24 saat önce kesilmesi önerilir.<sup>[675]</sup>

- Sorumlu ilaç ile yaşanan reaksiyonu şiddetli olanlar, ve desensitizasyon esnasında reaksiyon gelişirse provoke olabilecek eşlik eden hastalığı bulunanlar (kontrolsüz astım, FEV<sub>1</sub> < 1 L olan herhangi bir akciğer hastalığı, beta-bloker kullanım zorunluluğu) yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir.<sup>[650]</sup>
- Çeşitli kemoterapötik ilaçlar için çeşitli desensitizasyon protokolleri literatürde sunulmuştur. Ancak son yıllarda Castells ve ekibi tarafından geliştirilen Brigham and Women's Hospital (BWH) standart desensitizasyon protokolü tüm kemoterapötik ilaçlar için kullanılmaktadır (Tablo 73) (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[405]</sup>. Bu protokolün yaklaşık altı saat sürmesi nedeniyle Castell ve ekibinin de teorik destekleriyle Madrigal-Burgaleta ve arkadaşları tarafından daha kısa süren (yaklaşık 4.5 saat) modifiye bir protokol geliştirilmiştir (Tablo 74)<sup>[773]</sup>.
- Her iki protokolde çeşitli kemoterapötik ilaçlar (platinli ilaçlar, taksanlar, siklofosamid, biyolojik ajanlar) ile > 2000 desensitizasyon işlemi uygulanmıştır.<sup>[405,650,773]</sup>
  - Desensitizasyonların neredeyse tamamında hedef doza ulaşılmıştır (%99 tamamlama).
  - Desensitizasyonların %70'i reaksiyon gelişmeden tamamlanmıştır.
  - İlk desensitizasyonlarda reaksiyon görülme olasılığı daha fazladır, re-desensitizasyon sayısı arttıkça bu olasılık azalmaktadır.

**Tablo 73. Kemoterapötik ilaçlar ile standart 12-16 basamaklı desensitizasyon protokolü<sup>[405]</sup>**

Basamak	Solüsyon	İnfüzyon hızı (mL/saat)	İnfüzyon süresi (dakika)
1	1:1000*	2.5	15
2		5	15
3		10	15
4		20	15
5	1:100	2.5	15
6		5	15
7		10	15
8		20	15
9	1:10	5	15
10		10	15
11		20	15
12		40	15
13	1:1	10	15
14		20	15
15		40	15
16		75	186

\* Riskli hastalar için.

**Tablo 74. Kemoterapötik ilaçlar ile modifiye 10 basamaklı desensitizasyon protokolü (Ramon Cajal protokolü)<sup>[773]</sup>**

Basamak	Solüsyon	İnfüzyon hızı (mL/saat)	İnfüzyon süresi (dakika)
1	1:100	88	15
2		100	15
3		200	15
4		400	15
5	1:10	88	15
6		100	15
7		200	15
8		400	15
9	1:1	88	15
10		125	120

\* Riskli hastalar için.

- Desensitizasyon esnasında gelişen reaksiyonlar çoğunlukla son konsantrasyonda son dozlarda gözlenmiştir.
- Desensitizasyon esnasında görülen reaksiyonlar önceki reaksiyonuna göre daha hafif-orta şiddette olmuştur.

- Desensitizasyon esnasında gelişen reaksiyonlar başlangıç reaksiyonlarıyla benzer özellikte sistem tutulumu göstermiştir. Cilt-mukoza ve solunumsal sistem tutulumu ön planda gözlenmiştir.

**Kemoterapötik İlaçlarla Standart Desensitizasyon Protokolleri<sup>[405,773]</sup>**

- Burada sunulan desensitizasyon protokolleri tüm kemoterapötik ilaçlar için uygulanabilir.
  - BWH desensitizasyon protokolü standart olarak 12 basamaktan oluşur ve yaklaşık olarak altı saat sürer; riskli hastalarda ve/veya desensitizasyon esnasında reaksiyon gelişen hastalarda 16 basamağa çıkılabilir (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
  - Modifiye BWH desensitizasyon protokolü ise 10 basamaktan oluşur ve 4 saat 25 dakika süre.
  - Her iki desensitizasyon protokolü için de solüsyon hazırlama protokolü aynıdır ve solüsyonlar desensitizasyon günü hazırlanmalıdır.
1. Tıbbi onkoloji birimi tarafından hedef ilaç dozu belirlenir (örn. 250 mg).
  2. Hedef ilaç dozuna göre üç farklı solüsyon, mümkünse kemoterapi hazırlama kabinlerinde, hazırlanır.
    - a. Solüsyon C: Hedef ilaç miktarının 1:100'ü 250 mL %5 dekstroz içine konur (örn. 2.5 mg).
    - b. Solüsyon B: Hedef ilaç miktarının 1:10'u 250 mL %5 dekstroz içine konur (örn. 25 mg).
    - c. Solüsyon A: Hedef ilaç miktarından 1:100'lük kısmına tekabül eden çıkarılır ve kalanı 250 mL %5 dekstroz içine konur (örn. 250-2.5 mg= 247.5 mg).
    - d. Solüsyon D: Sadece 16 basamaklı protokol için gerekir. Hedef ilaç miktarının 1:1000'i 250 mL %5 dekstroz içine konur ve ilk dört basamakta kullanılır.
  3. Tüm solüsyonlar eş zamanlı hazırlanarak basamak değişimlerinde bekleme olmaması için hasta başına yerleştirilir.
  - Her iki desensitizasyon protokolü için önerilen basamaklar, ilaç uygulama süre ve hızları Tablo 73 ve 74'te detaylandırılmıştır.
  - Kemoterapötik ilaç desensitizasyon uygulama takip formunda hastanın demografik bilgilerinin yanı sıra desensitizasyonun yapılacağı yer, hedef ilaç miktarı, hangi basamakta hangi premedikasyonun uygulanacağı, desensitizasyon sonu değerlendirme gibi bilgiler de yer almalıdır (Tablo 75).



Tablo 75. Kemoterapötik ilaç desensitizasyon takip formu örneği

<b>Adı soyadı:</b>	<b>Yaş:</b>	<b>Cins:</b>	<b>Tarih:</b>		
<b>Desensitizasyon uygulama protokolü</b>					
1. Hastadan alınan imzalı onam formunu kontrol ediniz.					
2. Beta-bloker kullanımı olup olmadığını kontrol ediniz.					
3. Damar yolu açarak vital bulgularını ve varsa anlamlı fizik muayene bulgularını kayıt ediniz (Vücut sıcaklığı, TA, NDS, SS, SatO <sub>2</sub> , PEF)					
4. Yatak başında adrenalin ve acil müdahale ekipmanını kontrol ediniz.					
5. Uygulama süresince hastanın birebir deneyimli hemşire gözetiminde olmasını sağlayınız.					
<b>Premedikasyon</b>	1. Başlamadan 30 dakika önce difenhidramin (25 mg, IV) ve ranitidin (50 mg, IV)				
	2. 9. basamak başlamadan önce 1 mg lorazepam (oral)				
	3. ....				
<b>İlacın adı</b>	Oxaliplatin	<b>Hedef doz</b>	250 mg		
<b>En son infüzyon hızı</b>	75 mL/saat	<b>İnfüzyon süresi</b>	351 dk		
<b>Uygulama yeri</b>	Yoğun bakım ünitesi				
<b>Solüsyonlar</b>	<b>Total (mL)</b>	<b>Konsantrasyon (mg/mL)</b>	<b>Total doz (mg)</b>	<b>İnfüze edilen miktar (mL)</b>	
Solüsyon C	250	0.01	2.5	9.38	
Solüsyon B	250	0.1	25	18.75	
Solüsyon A	250	0.99	247.5	250	
<b>Basamaklar</b>	<b>Solüsyon</b>	<b>Hız (mL/saat)</b>	<b>Süre (dk)</b>	<b>Verilen doz (mg)</b>	<b>Kümülatif doz (mg)</b>
1	C	2.5	15	0.0063	0.006
2	C	5	15	0.0125	0.019
3	C	10	15	0.0250	0.044
4	C	20	15	0.0500	0.094
5	B	5	15	0.1250	0.219
6	B	10	15	0.2500	0.469
7	B	20	15	0.5000	0.969
8	B	40	15	1.0000	1.969
9	A	10	15	2.4750	4.444
10	A	20	15	4.9500	9.394
11	A	40	15	9.9000	19.294
12	A	75	186	230.7063	250.000

## Uygulama süresince reaksiyon gelişirse

**KEMOTERAPÖTİKLERLE DESENSİTİZASYON: ÇOCUKLUK DÖNEMİ**

- Kemoterapötiklere bağlı aşırı duyarlılık, bir sonraki kullanımda daha ciddi morbiditeye, hatta mortaliteye yol açabileceği için ilacın kullanımını sınırlar<sup>[774]</sup>. Diğer yandan tümörün duyarlılığı ve sağkalım için en etkin tedavi gerekliliği söz konusu olduğundan alternatif tedavi seçimi sınırlıdır.
- Çocukluk çağında kemoterapötik ajanlarla aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla platinyum bileşikleri (sisp-latin, karboplatin), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), epipodofilotoksinler (etoposid, vepesid), prokarbazin, metotreksat ve L-asparajinaz ile görülür<sup>[403]</sup>.
- Bu reaksiyonlar immünolojik ya da nonimmünolojik olabilir<sup>[403]</sup>. İmmünolojik tiptekiler çoğunlukla tip 1

(IgE ilişkili) ya da tip 4 reaksiyonlardır<sup>[403]</sup>. Bununla birlikte tip 2 (örn. oksaliplatin ile hemolitik anemi) ve tip 3 (örn. metotreksat ile vaskülit) immünolojik reaksiyon aracılı olgular da rapor edilmiştir<sup>[775,776]</sup>.

- Erişkinlerde temazolomid ve imatinib gibi kemoterapötikler nedeniyle ilaç alımından sonra saatler içinde ortaya çıkan makülopapüler döküntü için desensitizasyon protokolleri olsa da çocuklarda kemoterapötiklerle makülopapüler ekzantem ya da fiks ilaç erüpsiyonu gibi geç tip reaksiyonlar için herhangi bir protokol bulunmamaktadır<sup>[777,778]</sup>.
- Kanser tedavisinde aynı etkinliği yaratacak alternatifi bulunmayan ve mutlaka uygulanması gereken tip 1 mekanizma veya nonimmünolojik yolla aşırı duyarlılık

reaksiyonuna neden olan kemoterapötikler için desensitizasyon uygulanır (**düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[779]</sup>.

- Çocukluklarda kemoterapötik ajanlarla desensitizasyon protokolleriyle ilgili randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bu konudaki yayınlar daha çok olgu serilerinin ya da tek tek olguların sunumu ya da daha az sayıda olgu topluluklarının sunumu şeklindedir.<sup>[780,781]</sup>
- Kanser tedavisi alan çocuk hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaneye yatış ve tedaviye ara vermeye neden olur. Belirli bir kemoterapötik ajana karşı duyarlanmış fakat tedaviden fayda gören hastalarda bu ajanla uygun koşullarda desensitizasyon yapılması uygun bir tedavi yoludur.
- Uygulama öncesinde hasta ve ilaç için desensitizasyon gerekliliği hasta dosyasında mutlaka yazılı olarak belgelenmelidir.
- Her desensitizasyon öncesinde hasta mutlaka ayrıntılı muayene edilmeli, reaksiyonu kolaylaştıracak faktörler sorgulanmalı, hasta ailesinden yazılı onam alınmalıdır.
- Her uygulama sırasında hasta mutlaka monitörize edilmeli ve desensitizasyon boyunca bu konuda eğitim almış ve hastaya özel bir hemşirenin yakın gözetimi altında bulunmalıdır.
- Desensitizasyon protokolü her basamakta verilen dozu, kümülatif dozu, hastanın alması gereken toplam dozu ve infüzyon hızını belirtecek şekilde ayrıntılı olarak hazırlanmalı ve takip açısından desensitizasyon sırasında her an hastayla birlikte bulundurulmalıdır.
- İlk desensitizasyon uygulaması mutlaka yoğun bakım odasında olmalı, herhangi bir reaksiyon geliştiğinde uygulanacak ilaçlar hastanın yakınında kolay ulaşılabilecek şekilde hazır bulundurulmalıdır.
- Çocukluk çağında uygulanan desensitizasyon protokollerinin erişkin protokollerinden farkı, her hastaya aynı dozda ilaç uygulanmamasıdır. İlaç dozu hastanın yüzey alanına göre hesaplanır.
- Çocukluk çağında premedikasyonun aşırı duyarlılık reaksiyonuna karşı koruyucu etkisinin sistematik olarak incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>[780]</sup>
- Premedikasyon olarak ilaç infüzyonundan 13, 7 ve 1 saat önce metilprednizolon, 1 saat önce antihistamin ve ranitidinin kullanıldığı protokolün yanı sıra, bu üç ilaca ek olarak montelukastın 12 ve 1 saat

önce uygulandığı protokollere ilişkin çalışmalar da mevcuttur<sup>[781,782]</sup>. Karboplatin aşırı duyarlılığı olan düşük evre gliomlu çocuklarda desensitizasyon ve premedikasyonun beraber kullanılmasının tek başına premedikasyon kullanılmasına bir üstünlüğü bulunmamıştır.<sup>[783]</sup>

- Sıklıkla, desensitizasyon öncesi premedikasyon verilir, gerekli durumlarda desensitizasyon boyunca ya da sonrasında premedikasyona devam edilebilir.<sup>[779,780]</sup>
- Desensitizasyon sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirse protokole bir süre ara verilmeli, reaksiyon üst ve alt hava yollarını içermiyorsa ek doz antihistaminik uygulandıktan sonra reaksiyonun şiddetine göre daha önceki basamaktan ya da en alt basamaktan protokole devam edilmelidir. Bu durumlarda bir sonraki ilaç uygulaması sırasında doz artırımını yavaşlatmak için basamak tekrarı yapılabilir veya araya hızı daha az artıran basamaklar eklenebilir.

#### Metotreksat

- Çocuk hastalarda akut lenfoblastik lösemi, B hücreli lenfoma, osteosarkom tedavisi için 5 g/m<sup>2</sup> ile 12 g/m<sup>2</sup> arasında değişen, yüksek dozlarda kullanılır.<sup>[784]</sup>
- Çocuklarda metotreksat ile hafif tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker) meydana gelebileceği gibi hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar (hipotansiyon, bilinç kaybı, kardiyopulmoner arrest) da görülebilir.<sup>[403]</sup>
- Çocuklarda intravenöz yüksek doz metotreksat ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ek olarak intratekal kullanımla da reaksiyonlar bildirilmiştir.<sup>[784-790]</sup>
- İntratekal kullanım sonrası ortaya çıkan reaksiyonlar mekanik ventilasyon gerektiren, bazen mortaliteyle sonuçlanan şiddetli reaksiyonlardır.<sup>[789,790]</sup>
- Metotreksat kullanımıyla anafilaksi erişkin hastalarda çocuklara göre daha yüksek oranda bildirilmiştir.<sup>[791]</sup>
- İlacın ilk uygulanması sırasında ve ilk 1-2 saatte ortaya çıkan reaksiyonların nonimmünolojik mekanizmayla gerçekleştiğine dair veriler bulunur.<sup>[785]</sup>
- Metotreksat ile çocuklarda IgE aracılı ve nonimmünolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülen aşırı duyarlılık reaksiyonları için desensitizasyon uygulanmaktadır.<sup>[785,786,788,792,793]</sup> Fakat metotreksat alınından saatler sonra ortaya çıkan geç tipte bir reaksiyon için herhangi bir desensitizasyon protokolü bulunmamaktadır.

- Çocuklarda metotreksatla ilgili desensitizasyonlar olgu sunumları şeklindedir. Literatürde metotreksat infüzyonu sırasında anafilaksi veya ürtikeryal döküntü görülen 18 yaşından küçük toplam 5 hastada başarılı desensitizasyon uygulandığına dair olgu sunumları bulunmaktadır<sup>[785-788,794]</sup>.
- Mevcut protokoller içinde en sık kullanılan 5, 8 ya da 12 g/m<sup>2</sup> dozundaki ilacın 1/1000'inin ilk 90 dakikada, 1/100'ünün ikinci 90 dakikada, 1/10'unun sonraki altı saat içinde geri kalanının da sonraki 18 veya 24 saat içinde intravenöz olarak haftalık verilmesidir (Tablo 76)<sup>[785-787]</sup>.
- Olgu sunumlarından birinde ise bu protokolden farklı olarak toplam (düşük doz) 30 mg/m<sup>2</sup> metotreksat yarım saatte bir 5 µg, 50 µg, 500 µg, 5 mg ve 50 mg dozlarında intravenöz infüzyon yoluyla başarılı bir şekilde verilmiştir<sup>[788]</sup>.
- Premedikasyon olarak metotreksat infüzyonundan 30 dakika önce 0.04 mg/kg dekslorfeniramin, 100 mg ranitidin, 500 mg hidrokortizon hastaya verilmiştir.

#### İlacın bu yöntemle verilmesinin etkinliği

- İnfüzyon süresi uzun olduğunda metotreksatın en yüksek seviyeye ulaştığı kan düzeyi normal infüzyondakine göre daha düşük bulunmuştur<sup>[785]</sup>.
- Diğer yandan metotreksatın kullanıldığı diğer kanser hastalıklarında yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda uzamış infüzyonlarda ilaç etkinliğinin kısa süreli infüzyonlara göre benzer olduğu saptanmıştır<sup>[795,796]</sup>.
- Fakat 12 g/m<sup>2</sup> gibi yüksek dozda ilacın uzun süre infüzyonu ilacın toksisitesini artıracağından metotreksat dozu olguların ikisinde azaltılmıştır<sup>[785,787]</sup>.

**Tablo 76. Çocuklarda intravenöz yüksek doz metotreksat ile desensitizasyon protokolü<sup>[785]</sup>**

**Hedef doz:** 4-12 g/m<sup>2</sup>

**Sulandırmalar:** Kullanım şekline uygun bir şekilde daha fazla dilüe edilmeden hazırlanır.

**Premedikasyon:** 30 dk önce dekslorfeniramin 0.04 mg/kg (veya difenhidramin 1 mg/kg/PO), ranitidin 50 mg (4 mg/kg), hidrokortizon 500 mg (veya prednizon 1 mg/kg)

Basamak sayısı	Doz	İnfüzyon Süresi
1. basamak	Toplam dozun 1/1000'i	90 dakika
2. basamak	Toplam dozun 1/100'ü	90 dakika
3. basamak	Toplam dozun 1/10'u	6 saat
4. basamak	Toplam dozun geriye kalanı	18 saat veya 24 saat

**Toplam süre:** 27 saat veya 33 saat

- Desensitizasyon protokolüyle başarı oranı yüksektir. Tüm hastalar bu protokolle tedavilerini tamamlayabilmıştır.
- Bu protokoller ile desensitizasyonda bir hastada infüzyon sırasında ürtikeryal döküntü gelişmiş kısa bir süre için tedaviye ara verilerek ek doz dekslorfeniramin tedavisi verilmiş, sonrasında herhangi bir reaksiyon görülmeden desensitizasyon başarıyla tamamlanmıştır<sup>[785]</sup>.
- Metotreksat infüzyonu öncesinde antiemetik olarak ondansetron ve deksametazon kullanılır, ilaç infüzyonu sırasında hastaya alkali hidrasyon verilir ve infüzyon bittikten 24 saat sonra folinik asit kurtarma tedavisine başlanır. Metotreksat kan düzeyi 0.2 µg/mol/L'nin altına düşene kadar devam edilir.

#### Karboplatin

- Çocukluk çağında karboplatin nöroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, germ hücreli tümörler ve çeşitli beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılır. Günümüzde pediatrik yaş grubunda düşük evreli gliom tedavisinde vinkristin ile birlikte en sık tercih edilen kemoterapötiktir<sup>[797]</sup>.
- Düşük evreli gliomlu karboplatin tedavisi alan pediatrik hastalarda karboplatin aşırı duyarlılık oranı %40'tır<sup>[798]</sup>.
- Karboplatin aşırı duyarlılığının kümülatif insidansı infüzyon sayısının artışıyla artar<sup>[783]</sup>.
- Haftalık karboplatin tedavisi veya beş dozdan fazla karboplatin infüzyon tedavisi almış olmak çocukluk yaş grubunda düşük evreli gliomu olan hastalarda karboplatin aşırı duyarlılık riskini artırmaktadır<sup>[799]</sup>.
- Erişkin kanser hastalarında potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyonunu önceden tanımlamak için 8. doz karboplatin kullanımı öncesi deri testi uygulaması çocuk hastalarda önerilmez<sup>[800]</sup>. Literatürde tekrar eden infüzyonlardan sonra reaksiyon geliştiren fakat ilaç deri testi negatif olan çocuk olgular vardır<sup>[801]</sup>.
- Karboplatin için kullanılan desensitizasyon protokolleri arasında ilk etapta, 1 mg'lık ilaç ile başlanan; 1 mg/dk, 100 mg/sa, 200 mg/sa hızında üç ayrı hız basamağı olan toplam altı basamaktan ilk üç basamağın 15 dakikada bir intravenöz puşe yapıldığı son üç basamağın intravenöz infüzyon şeklinde verildiği saatler süren desensitizasyon protokolü kullanılabilir (Tablo 77)<sup>[801]</sup>. Bu protokolü almasına rağmen reaksiyon gözlenen hastalarda başlangıç dozu 0.1 mg'a kadar azaltılmış ve 0.2, 0.5 mg'lık basamaklar eklen-

**Tablo 77. Çocuklarda karboplatin ile hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[801]</sup>**

Basamak sayısı	Doz (mg)	Hız	Uygulama şekli	Basamaklar arası süre
1. basamak	1	1 mg/dk	İntravenöz puşe	15 dakika
2. basamak	2.5	1 mg/dk	İntravenöz puşe	15 dakika
3. basamak	5	1 mg/dk	İntravenöz puşe	15 dakika
4. basamak	10	1 mg/dk	İntravenöz puşe	15 dakika
5. basamak	25	100 mg/sa	İntravenöz puşe	15 dakika
6. basamak	50	100 mg/sa	İntravenöz puşe	15 dakika
7. basamak	Geriyeye kalan doz	200 mg/sa	Devamlı infüzyon	Geriyeye kalan süre

**Hedef doz:** 560 mg/m<sup>2</sup>  
**Sulandırmalar:** %5 dekstroz ve aynı hacimde serum fizyolojik  
**Premedikasyon:** 12 saat ve 1 saat öncesinde 1-2 mg/kg prednizolon, 30 dakika öncesinde 1-2 mg/kg difenhidramin, 2-4 mg/kg ranitidin  
**Toplam süre:** 90 dk + geriye kalan süre.

miş toplam 14 basamak olacak şekilde protokol uzatılmıştır (Tablo 78)<sup>[802]</sup>. Tablo 78'deki protokolda 5 mg'dan sonra 7.5 mg basamağı eklenerek iki ayrı 5, 7.5 ve 10 mg basamaklarının olduğu farklı bir desensitizasyon protokolü de başarıyla uygulanmıştır<sup>[782]</sup>.

- Ayrıca, literatürde 175 mg/m<sup>2</sup> dozuna uygun mg/m<sup>2</sup> cinsinden dozlarla 9 basamaktan oluşan intravenöz yolla başarıyla uygulanmış karboplatin desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır (Tablo 79)<sup>[803]</sup>.
- Karboplatin infüzyonu sırasında yaygın makülopapüler döküntü, nefes darlığı, huzursuzluk şikayetleri olan bir yaşındaki hastaya 11 basamaktan oluşan aralarda 15 dakikalık gözlem süresinin bulunduğu toplam 7 saat 45 dakikadan oluşan ve toplam 300 mg/m<sup>2</sup> dozunda ilaç herhangi bir reaksiyon gözlenmeden verilebilmiştir (Tablo 80)<sup>[804]</sup>. Bu protokolda daha ön-

ceki reaksiyon 10 mg karboplatin dozunda olduğu için infüzyon sırasında 10 mg'a ulaşıldığında basamak süresi 15 dakikadan 30 dakikaya çıkarılmıştır.

- Literatürde karboplatin ile başarılı desensitizasyon protokolü uygulanan hastaları anlatan olgu sunumları veya serileri bulunmaktadır<sup>[782,783,798,801-803,805]</sup>. Bu verilere göre pediatrik yaş grubunda olan toplam 34 hastaya parenteral karboplatin desensitizasyonu uygulanmış, 12 hastada tekrar reaksiyon olduğu için tedavi sonlandırılmıştır. Bu reaksiyonlar sırasında hiç ölüm gözlenmemiştir. Fakat nefes darlığının eşlik ettiği anafilaksiyle sonuçlanan reaksiyonlar gözlendiği için tedavi sonlandırılmıştır.

#### Premedikasyon

- Premedikasyonun rolü tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte infüzyondan bir saat önce antihistami-

**Tablo 78. Çocuklarda karboplatin ile yavaş desensitizasyon protokolü<sup>[802]</sup>**

Basamak sayısı	Doz (mg)	Hız	Uygulama şekli	Basamaklar arası süre
1. basamak	0.01	0.01 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
2. basamak	0.1	0.1 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
3. basamak	1	1 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
4. basamak	2.5	1 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
5. basamak	5	1 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
6. basamak	10	1 mg/dk	İntravenöz bolus	15 dakika
7. basamak	25	100 mg/sa	İntravenöz bolus	15 dakika
8. basamak	50	100 mg/sa	İntravenöz bolus	15 dakika
9. basamak	600	200 mg/sa	İntravenöz infüzyon	3 saat boyunca sürekli

**Hedef doz:** 560 mg/m<sup>2</sup>  
**Sulandırmalar:** %5 dekstroz ve aynı hacimde serum fizyolojik  
**Premedikasyon:** 12 saat ve 1 saat öncesinde 1-2 mg/kg prednizolon, 30 dakika öncesinde 1-2 mg/kg difenhidramin, 2-4 mg/kg ranitidin  
**Toplam süre:** 5 saat.

**Tablo 79. Çocuklarda karboplatin desensitizasyon protokolü<sup>[803]</sup>****Hedef doz:** 175 mg/m<sup>2</sup>**Sulandırmalar:** Net tarif edilmemiş**Premedikasyon:** 3 gün öncesinden başlayıp bir saat öncesine kadar devam eden antihistaminik kullanımı beraberinde 1 saat öncesinde kortikosteroid de verilebilir

Basamak sayısı	Her basamakta verilen doz (mg/m <sup>2</sup> )	İnfüzyon hızı (mg/m <sup>2</sup> /dk)	Kümülatif doz (mg/m <sup>2</sup> )	Zaman dakika
1. basamak	9	0.3	9	30
2. basamak	18	0.6	27	30
3. basamak	36	1.2	63	30
4. basamak	54	1.8	117	30
5. basamak*	72	2.4	189	30

**Toplam süre:** 2.5 saat\* Her hastaya toplam 175 mg/m<sup>2</sup> dozunda karboplatin verildiği için son basamak tamamlanmadan önce tedavi sonlandırılmıştır.**Tablo 80. Çocuklarda 11 basamaklı karboplatin desensitizasyon protokolü<sup>[804]</sup>****Hedef doz:** 300 mg/m<sup>2</sup>**Sulandırmalar:**

1. Solüsyon 100 mL, 1.5 mg karboplatin,

2. Solüsyon 100 mL, 15 mg karboplatin,

3. Solüsyon 100 mL, 150 mg karboplatin, %5 Dekstroz ve aynı hacimde SF ile sulandırılır.

Basamaklar	Solüsyon	Hız (mL/saat)	Zaman (dakika)	Gözlem süresi (dakika)	Her basamaktaki hacim (mL)	Her basamaktaki doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	1	8	15	15	2	0.03	0.03
2	1	20	15	15	5	0.075	0.105
3	1	40	15	15	10	0.15	0.255
4	1	80	15	15	20	0.3	0.555
5	2	20	15	15	5	0.75	1.305
6	2	40	15	15	10	1.5	2.805
7	2	80	15	15	20	3	5.805
8	2	100	30	15	50	7.5	13.305
9	3	40	15	15	10	15	28.305
10	3	80	15	15	20	30	58.305
11	3	30	120	15	60	90	148.305

**Toplam süre:** 7 saat 45 dakika.

nik (feniramin maleat 1 mg/kg intravenöz yol ile) ve kortikosteroid (deksametazon 0.3 mg/kg intravenöz yol ile) ile premedikasyon kullanıldığında desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişimine karşı koruyucu bulunmuştur<sup>[798]</sup>.

- Karboplatin desensitizasyonu sırasında ek doz difenhidramin uygulaması ve desensitizasyon uygulaması öncesindeki gece ve sabahında toplam iki doz montelukast uygulaması da bildirilmiştir<sup>[32,782]</sup>.
- Ayrıca karboplatin infüzyonunun başlangıcından 12 ve 1 saat önce prednizolon (1-2 mg/kg), 30 dakika önce difenhidramin (1-2 mg/kg) ve ranitidin (2-4 mg/kg) şeklinde premedikasyon alan ve başarılı bir şekilde desensitize edilen olgular bulunmaktadır<sup>[802]</sup>.

### Doz modifikasyonu

- Reaksiyon geliştiğinde desensitizasyon protokolüne başlangıç ve son kısmına iki basamak daha eklenen protokoller komplikasyonsuz olarak uygulanmıştır (Tablo 78)<sup>[805]</sup>.
- Karboplatini sekizinci kez aldığı sırada jeneralize ürtiker, anjiyoödem ve öksürük bulguları ortaya çıkan başka bir hastada 175 mg/m<sup>2</sup>'lik toplam doz 0.1 mg'lık basamak atlanarak verilmiş fakat infüzyon hızının artışı engellemek için 5, 7.5 ve 10 mg basamakları tekrar edilerek uygulanmıştır<sup>[782]</sup>.
- Diğer bir yaklaşım olarak reaksiyon gelişen basamakta doz artırımı yavaşlatılır ve reaksiyon engellenir (Tablo 78)<sup>[802]</sup>.

**L-Asparajinaz**

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde önemli yeri olan L-asparajinaz yüksek moleküler ağırlıklı kompleks yapıda bir proteindir, insanda oldukça immünojeniktir ve spesifik hümmoral cevaba neden olur<sup>[805]</sup>.
- L-asparajinaz ALL tanısı alan çocuklarda %16-62 oranında allerjik reaksiyona yol açar<sup>[781,807,808]</sup>.
- Klinikte kullanılan L-asparajinaz *Escherichia coli* veya *Erwinia carotovora* bakterilerinden elde edilir veya polietilen glikol bağlı (PEG)-asparajinazdır.
- *E. coli* kaynaklı asparajinaza aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde bulunabilirse alternatif olarak *Erwinia* kaynaklı asparajinaz veya daha az immünojenik olan PEG-asparajinaz kullanılır.
- L-asparajinazın farklı formlarına da allerjik reaksiyon geliştiği için hastaların %10'u tedavisini tamamlamaz<sup>[781]</sup>.
- L-asparajinazın hem intramusküler hem de intravenöz kullanımıyla aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir<sup>[809]</sup>.
- Risk faktörleri arasında intravenöz yolla L-asparajinaz kullanımı, birden çok L-asparajinaz tedavisi almış olmak, 6000 ünite/m<sup>2</sup>/gün dozundan daha yüksek doz alımı ve tek ajanla kemoterapi alma vardır<sup>[810]</sup>.
- Ayrıca ilaç uygulamaları arasında en az bir ay ara olması aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini artırmaktadır<sup>[805]</sup>. Allerjik reaksiyon geliştiren hastaların çoğu ALL relapsı yönünden orta veya yüksek risk grubundadır<sup>[781]</sup>.
- L-asparajinaz reaksiyonlarının mekanizmaları IgE, kompleman ya da IgG ya da IgM aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır<sup>[811]</sup>. L-asparajinaz ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında ürtiker, anjiyoödem, şiddetli karın ağrısı, ishal, yutma güçlüğü, öksürük, nefes darlığı, siyanoz, hırıltı, stridor ve hipotansiyon bulunmaktadır.
- Önceki reaksiyonun şiddeti bir sonraki reaksiyonun şiddeti hakkında her zaman fikir vermez. Önceki reaksiyon hafif şiddetteyken bir sonraki reaksiyon çok daha şiddetli olabilir<sup>[781]</sup>.
- Tedavi öncesi L-asparajinaza karşı oluşan antikor düzeyleri, tedavi sırasında oluşabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonunu öngörebilir<sup>[808]</sup>.
- Asparajinazın herhangi bir çeşidiyle aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalara eğer uygun alternatif yoksa premedikasyon veya desensitizasyon ya da ikisi birlikte uygulanmaktadır<sup>[781]</sup>.
- L-asparajinazla anafilaksi hikayesi olan hastalara desensitizasyon ve premedikasyon uygulanmasına rağmen anafilaksi gelişebilir<sup>[781]</sup>.
- L-asparajinazın pediatrik yaş grubundaki hastalara intravenöz yolla desensitize edilerek verildiği ve farklı protokollerin kullanıldığı olgu sunumu ve olgu serileri mevcuttur<sup>[781,812-814]</sup>. Bunlardan biri 11 basamaktan oluşan iki farklı konsantrasyonda L-asparajinaz içeren şişenin kullanıldığı protokol (Tablo 81), diğerleri ise dört ya da üç farklı konsantrasyonda L-asparajinaz içeren şişenin kullanıldığı ve basamak sayısının daha az olduğu protokollerdir (Tablo 82,83)<sup>[781,813,814]</sup>. Bu protokollerde desensitizasyon aynı gün içinde sona ermektedir. Beş hastaya ise bu tablolardakinden farklı bir şekilde 0.05 ünite intravenöz infüzyon ile başlanan, 30 dakika sonra 0.5 ünite verilen ve sonrasında 30 dakikada bir doz iki kat artırılarak toplam verilmesi gereken doza ulaşılan farklı bir protokol daha rapor edilmiştir<sup>[814]</sup>. Fakat bu protokolle hiç başarı sağlanamamıştır.
- Şimdiye dek olan yayınlarda toplam 26 çocuk hastaya L-asparajinaz ile desensitizasyon uygulanmış, 9 hastada tekrar reaksiyon olduğu için başarı sağlanamamıştır<sup>[781,813,814]</sup>. Bu reaksiyonların hiçbirinde ölüm gözlenmemiştir; fakat anafilaksi görülmesi nedeniyle L-asparajinaz tedavisi sonlandırılmıştır.
- L-asparajinaza alternatif bulunamayan durumlarda hafif aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastaların bir kısmına sadece premedikasyon yapılarak desensitizasyona gerek kalmadan ilaç güvenle uygulanabilir<sup>[781]</sup>.
- PEG-asparajinazı ilk kez alacak L-asparajinaz allerjisi olan hastalarda öncesinde deri testi yaparak duyarlanmayı belirlemek ve duyarlanma pozitif ise premedikasyon ile PEG-asparajinaz vermek allerjik reaksiyon gelişimini önleyebilir<sup>[781]</sup>.
- Desensitizasyon öncesi metilprednizolon, hidrokortizon ve ranitidin ile premedikasyon şemaları mevcuttur. Desensitizasyon öncesi metilprednizolon -13, -7 ve -1. saatlerde 2 mg/kg/doz (maksimum 60 mg), hidrokortizon -1. saatte 1 mg/kg/doz (maksimum 25 mg) ve ranitidin -1. saatte 1 mg/kg/doz olacak şekilde verilir. Bu şemalar olguların önemli bir kısmında desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişimine karşı koruyucu olmakla birlikte bu tip premedikasyona karşın anafilaksi gelişen olgular da bulunmaktadır<sup>[781]</sup>.

**Tablo 81. Çocuklarda L-asparajinaz ile desensitizasyon protokolü<sup>[781]</sup>**

Basamak sayısı	Şişe numarası	İnfüzyon süresi (dakika)	Bir adımda verilen doz (ünite)	İnfüzyon hızı (ünite/saat)	Bir adımda verilen sıvı miktarı	Kümülatif doz (ünite)
1. basamak	1. şişe	10	1	6	1 cc	1
2. basamak	1. şişe	10	2	12	2 cc	3
3. basamak	1. şişe	10	4	24	4 cc	7
4. basamak	1. şişe	10	8	48	8 cc	15
5. basamak	1. şişe	10	16	96	16 cc	31
6. basamak	2. şişe	10	32	192	32 cc	63
7. basamak	2. şişe	10	64	384	64 cc	127
8. basamak	2. şişe	10	128	768	4 cc	255
9. basamak	2. şişe	10	256	1536	8 cc	511
10. basamak	2. şişe	20	512	1536	16 cc	1023
11. basamak*	2. şişe	Geriye kalan süre	Geriye kalan* miktar	1536	Geriye kalan sıvı	Toplam doz

\* 11. basamaktaki geriye kalan miktar hastanın alması gereken toplam doza göre hesaplanır ve 1536 ünite/saat hızında verilmeye devam edilir.  
1. ve 2 şişeler sıvı konsantrasyonlarına uygun olarak hazırlanır.  
**Toplam süre:** 110 dakika + geriye kalan süre.

**Tablo 82. Çocuklarda az basamaklı L-asparajinaz desensitizasyonu<sup>[812]</sup>**

Şişe numarası	Konsantrasyon (ünite/mL)	Hız (ünite/saat)	Hız (mL/saat)	İnfüzyon süresi (saat)	Bir adımda verilen doz (ünite/m <sup>2</sup> )
1. şişe	0.02	1.2	60	4.2	5
2. şişe	0.2	12	60	3.8	50
3. şişe	2	120	60	3.8	500
4. şişe*	20	12.000	60	3.8	5000

\* Hastanın alması gereken toplam doz en son basamaktaki hızla devam edilerek verilir.  
**Toplam süre:** 15.6 saat.

**Tablo 83. Çocuklarda alternatif kısa basamaklı L-asparajinaz desensitizasyonu<sup>[813]</sup>**

Şişe numarası	Konsantrasyon (ünite/m <sup>2</sup> /mL)	Hız (ünite/m <sup>2</sup> /saat)	Hız (mL/saat)	İnfüzyon süresi (saat)	Bir adımda verilen doz (ünite/m <sup>2</sup> )
1. şişe	0.042	2.5	60	4	10
2. şişe	0.42	25	60	4	100
3. şişe	4.2	250	60	4	1000

\* Geriye kalan doz 4. şişede 4 saatte verilir.  
**Toplam süre:** 16 saat.



- PEG-asparajinaz ile deri testi yapıp pozitif bulunan olgularda PEG-asparajinaz öncesi -13, -7 ve -1. saatlerde 2 mg/kg/doz olacak şekilde verilen metilprednizolon (maksimum 60 mg), -1. saatte 1 mg/kg/doz olacak şekilde verilen hidrokortizon ve ranitidinden oluşan premedikasyonun etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[781]</sup>.
- Antihistaminik premedikasyonu sonrası basamak sayısının azaltıldığı, ilaç konsantrasyonlarının daha hızlı artırıldığı L-asparajinaz desensitizasyon şeması olgu sunumu ve olgu serisi şeklinde rapor edilmiştir (Tablo 82,83)<sup>[812,813]</sup>.

### İNSÜLİNLE DESENSİTİZASYON

- Hastanın duyarlılığın geliştiği - kullanılması planlanan insülinin tipi ve ilacın hedef dozuna göre farklı desensitizasyon uygulamaları vardır (Tablo 84a-c) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**). Bir gün içerisinde tamamlanan protokol sonunda hasta tedavisine sorunsuz bir şekilde devam etmiştir<sup>[459]</sup>. Bu şemanın uygulandığı çalışmada, toplam üç gün içerisinde 20 dakikalık aralıklarla yapılan subkütan enjeksiyonlar sonrasında, hastanın tedavisine sorunsuz bir şekilde devam ettiği rapor edilmiştir<sup>[460]</sup>.
- İnsüline bağlı gelişen anafilaksi nedeniyle kısa etkili insülin kullanılarak 20-30 dakikalık aralıklarla yapılan bu desensitizasyon protokolünden sonra hastada her insülin enjeksiyonundan sonra çok hafif yakınmalar (dil ve dudakta parestezi) olmakla birlikte anafilaksi tablosu tekrar etmemiştir<sup>[461]</sup>.
- İnsülin ile desensitizasyon uygulaması yaparken standart önlemlere ek olarak olası bir hipoglisemi ve ketoasidoza tablolarıyla mücadeleyle yönelik tedbirler alınmalıdır<sup>[461]</sup>.

### VİTAMİN B12 İLE DESENSİTİZASYON

- Tip 1 aşırı duyarlılık varlığı deri testleri veya bazofil aktivasyon testiyle ortaya konan hastalarda, alternatif ilaç bulunmadığı takdirde siyanokobalamin (subkütan) ile uygulanabilecek ve iki olguda gerçekleştirilmiş desensitizasyon protokolü bulunmaktadır (Tablo 85) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[473,474]</sup>.
- Desensitizasyon öncesinde ve uygulama esnasında premedikasyonun yapılmadığı her iki olgu sunumunda, herhangi bir olumsuz durum ortaya çıkmamış ve hastalar tedavilerine sorunsuz bir şekilde devam etmişlerdir.

**Tablo 84 a-c. İnsülin ile hızlı desensitizasyon protokolü**<sup>[459-461]</sup>

Gün	İnsülin tipi	İnsülin dozu (U)	Uygulama yolu	Doz aralığı (dakika)
1	Kısa etkili	0.004	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.01	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.02	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.04	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.1	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.2	Subkütan	30
	Kısa etkili	0.5	Subkütan	30
	Kısa etkili	1	Subkütan	30

Gün	Doz no	İnsülin dozu (U)	Günlük toplam doz (U)
1	1	0.0001	0.0001
1	2	0.001	0.0011
1	2	0.01	0.0111
1	4	0.1	0.1111
1	5	1	1.1111
1	6	2	3.1111
2	7	1	1
2	8	2	3
2	9	4	7
3	10	6	6

Gün	Uygulama yolu	İnsülin dozu (U)	Dilüsyon
1	İntradermal	0.001	1/1000
1	İntradermal	0.002	1/1000
1	İntradermal	0.005	1/1000
1	Subkütan	0.01	1/100
1	Subkütan	0.02	1/100
1	Subkütan	0.05	1/100
2	Subkütan	0.1	1/10
2	Subkütan	0.2	1/10
2	Subkütan	0.5	1/10
3	Subkütan	1	1/1

**Tablo 85. Vit B12 ile hızlı desensitizasyon protokolü**<sup>[473,474]</sup>

Gün	Dilüsyon	İlaç miktarı (mL)
1*	1.10.000	0.3-0.6
	1/1000	0.3-0.6
	1/100	0.1-0.3-0.6
	1/10	0.1-0.3-0.6
	1/1	0.1
7*	1/1	0.01-0.03-0.1
21	1/1	0.1
49	1/1	0.1

\* Doz uygulama aralıkları: 15 dakika.

**HİDROKSİKLOKOROKİNLE DESENSİTİZASYON**

- SLE ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavilerinde vazgeçilmez nitelikte önemi olan hidroklorokin (HCQ), anafilaksiye varan ciddi IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.
- HCQ'ya bağlı anafilaksi tablosu olan hastalarda, benzer olgularda en çok uygulandığı bilinen desensitizasyon şemasında (Tablo 86) 200 mg'lık tablet formundaki ilaçtan hazırlanan süspansiyonlardan, 0.1 mg/mL doz ile işleme başlanmış ve hedef doz olan 400 mg'a sorunsuz bir şekilde ulaşılmıştır<sup>[478,482]</sup>.
- Herhangi bir premedikasyonun yapılmadığı bu olgu raporlarından sadece bir hastada protokolün başlangıç dozu sonrasında, antihistaminik ile kaybolan kaşıntı yakınması gelişmiş ve hastalar desensitizasyon sonrasında tedavilerine sorunsuz bir şekilde devam etmişlerdir<sup>[478]</sup>.

**LEVOTİROKSİNLE DESENSİTİZASYON**

- Levotiroksine bağlı IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça nadir görülen durumlardır<sup>[484,485]</sup>. Bununla birlikte alternatif olmaması bakımından, böyle durumların varlığında levotiroksin ile desensitizasyon yapılması gereklidir.
- Levotiroksin ile oral ve intravenöz yolla desensitizasyon uygulamaları olmakla birlikte ülkemizde ilacın sadece tablet formu olması bakımından oral yolla uygulama Tablo 87'de sunulmuştur (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[485]</sup>.

**Tablo 86. Hidroksiklorokin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü<sup>[478]</sup>**

Gün	HCQ çözeltisi (mg/mL)	Günlük doz (mL)
1	0.1	1
2	0.1	2
3	0.1	4
4	0.1	8
5-11	0.1	10
12	2	1
13	2	2
14	2	4
15-21	2	5
22	2	10
23	2	20
24	2	40
25-31	200 mg tablet	1/2 tablet
32-36	200 mg tablet	1 tablet
36	200 mg tablet	2 tablet

**Tablo 87. Levotiroksin ile yapılan hızlı desensitizasyon<sup>[485]</sup>**

Gün	Miktar (µg)	Toplam doz (µg)
1	0.01	0.01
2	0.02	0.03
3	0.04	0.07
4	0.08	0.15
5	0.16	0.31
6	0.32	0.63
7	0.64	1.27
8	1.28	2.55
9	2.56	5.11
10	5.12	10.23
11	10.24	20.47
12	20.48	40.95
13	40.96	81.91

- Bu protokole, 100 µg hedef dozun, 1/10.000 oranı olan 0.01 µg ile işleme başlanmış ve 30 dakikalık aralıklarla devam edilmiştir. Toplam 13 doz sonra 81.91 µg'a sorunsuz bir şekilde ulaşılmış, daha sonra da tedaviye sorunsuz bir şekilde devam edilmiştir.

**PROPİLTİOURASİLLE DESENSİTİZASYON**

- Propiltiourasil (PTU) ile gelişen IgE aracılı reaksiyon olgusu ve desensitizasyon uygulaması, sadece bir poster sunumunda bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilaca bağlı bilinen yan etki listesinde otoimmün hastalıkların ve geç dönem aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bulunması ve hipertiroidi tedavisindeki yaygın kullanımı nedeniyle örnek olması bakımından yer verilmiştir (Tablo 88) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[486-488]</sup>.

**Tablo 88. Propiltiourasil ile hızlı desensitizasyon protokolü<sup>[486]</sup>**

Gün	Miktar (mg)	Toplam doz (mg)
1	0.03	0.03
2	0.06	0.09
3	0.12	0.21
4	0.24	0.45
5	0.48	0.93
6	0.96	1.89
7	1.92	3.81
8	3.84	7.65
9	7.68	15.33
10	15.36	30.69
11	30.72	61.41
12	61.44	122.85
13	122.88	245.73

- Bu protokolda, başlangıç dozu olarak, hedef dozun 1/10.000'i olan 0.03 mg tercih edilmiş ve her doz 30 dakika arayla uygulanmıştır. Premedikasyonun yapılmadığı her iki hastada, işlem sırasında ve sonrasındaki PTU tedavilerinde herhangi bir sorun yaşanmamıştır.

## ANTİKONVÜLZANLARLA DESENSİTİZASYON

### Karbamazepin ile Desensitizasyon (çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)

- Başlangıç dozu olan 0.1 mg karbamazepin (20 mg doz, 100 mL su içerisinde çözülerek elde edilen solüsyonun 0.5 mL'si), her gün iki kat artan dozda uygulanmış ve hastalarda işlemi sonlandırmayı gerektirecek bir durum olmaksızın tedavi edici doza ulaşmıştır<sup>[499]</sup>.

### Fenitoin ile Desensitizasyon

- Fenitoin ile desensitizasyon için en sık kullanılan bir şema, Tablo 89'da özetlenmiştir (çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)<sup>[500]</sup>.

## OMEPRAZOLLE DESENSİTİZASYON

- Farklı proton pompa inhibitörleri (PPI) olmasından ve de PPI dışında mide koruyucu tedavi alternatifleri olmasından dolayı PPI ile desensitizasyon çok fazla gerekmemektedir.
- Literatürde PPI desensitizasyonu yapılmış olan sadece tek bir olgu sunumu bulunmaktadır<sup>[521]</sup>.
- Omeprazole karşı anafilaksi gelişen bu olguda premedikasyon uygulanmadan hızlı desensitizasyon protokolü uygulanmıştır.
- Başlangıç dozu olarak 0.001 mg'dan başlanmış (0.002 mg/mL solüsyondan 0.5 mL: son dozun 1:10.000) doz yükseltilmesi 20 dakikalık aralarla iki kat artışlar şeklinde yapılarak son doz olan 16 mg ulaşıncaya kadar 5 saat 20 dakika devam edilmiştir

**Tablo 89. Fenitoin ile yavaş oral desensitizasyon protokolü<sup>[500]</sup>**

Doz (mg/gün)	Süre
1	2 gün
2	2 gün
4	2 gün
8	2 gün
15	2 gün
30	1 hafta
60	1 hafta
90	1 hafta
120	1 hafta

**Tablo 90. Omeprazol ile hızlı oral desensitizasyon protokolü<sup>[521]\*</sup>**

Doz, mL (oral)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
<b>Omeprazol: 0.002 mg/mL</b>		
0.5	0.001	0.001
1	0.002	0.003
2	0.004	0.007
4	0.008	0.015
<b>Omeprazol: 0.02 mg/mL</b>		
0.5	0.01	0.025
1	0.02	0.045
2	0.04	0.085
4	0.08	0.165
<b>Omeprazol: 0.2 mg/mL</b>		
0.5	0.1	0.265
1	0.2	0.465
2	0.4	0.865
4	0.8	1.665
<b>Omeprazol: 2 mg/mL</b>		
0.5	1	2.665
1	2	4.665
2	4	8.665
4	8	16.665
8	16	32.665

\* Doz artışı 20 dakika aralıklarla yapılmış ve 5 saat 20 dakikada tamamlanmıştır.

(Tablo 90) (çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)<sup>[521]</sup>. Olguda desensitizasyon sorunsuz bir şekilde tamamlanmıştır.

## UNFRAKSİYONE HEPARİNLE DESENSİTİZASYON

- Unfraksiyone heparine (UFH) karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgularda, çapraz reaksiyon göstermeyen alternatif tedaviler kullanılmalıdır.
- Mutlaka UFH kullanılması gerekiyorsa heparin desensitizasyonu uygulanabilir.
- Literatürde fraksiyone heparin ve UFH ile desensitizasyon uygulanan altı olgu bildirilmiştir. Olguların tümü de erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan olgulardan oluşmaktadır.
- Uygulanacak olan UFH'nin hedef dozları değişkenlik gösterebilir (DVT, PTE, cerrahi profilaksi gibi).
- Şimdiye kadar UFH ile beş farklı desensitizasyon protokolü tanımlanmıştır<sup>[16,29-32]</sup>. Bu protokoller 3-5 günde tamamlanan desensitizasyon uygulamalarıdır (çok düşük/kuvvetli pozitif öneri). Başarılı bir şekilde uygulanan hızlı desensitizasyon protokollerinden birisi Tablo 91'de gösterilmiştir<sup>[553]</sup>.

**Tablo 91. UFH ile hızlı IV desensitizasyon protokolü<sup>[553]\*</sup>**

Gün	Basamak	Solüsyon	Solüsyon			Hız	Kümülatif hacim	Kümülatif doz	
			konsantrasyonu	Zaman(saat)	Doz				
1	1	A	0.02	0	0.020	1.0	4.0	1.0	0.020
	2	A	0.02	0.25	0.040	2.0	8.0	3.0	0.060
	3	A	0.02	0.50	0.080	4.0	16.0	7.0	0.140
	4	A	0.02	0.75	0.160	8.0	32.0	15.0	0.300
	5	B	0.2	1.00	0.32	1.6	6.4	16.6	0.62
	6	B	0.2	1.25	0.64	3.2	12.8	19.8	1.26
	7	B	0.2	1.50	1.28	6.4	25.6	26.2	2.54
	8	B	0.2	1.75	2.56	12.8	51.2	39.0	5.10
	9	C	2	2.00	5.10	2.6	10.2	41.6	10.2
	10	C	2	2.25	10.20	5.1	20.5	46.7	20.5
	11	C	2	2.50	20.50	10.2	41.0	56.9	40.9
	12	C	2	2.75	41.00	20.5	81.9	77.4	81.9
	13	C solüsyonuna 75 mL/saat, 2.8 saat devam							500
2	14	C	2	0	41.00	20.5	81.9	97.4	541
	15	C	2	0.25	81.92	41.0	163.8	118.4	622.9
	16	D	20	0.50	163.84	8.1	32.7	126.1	786.7
	17	D	20	0.75	327.68	16.3	65.5	142.4	1113.7
	18	D	20	1.00	655.36	32.7	131.1	174.4	1778
	19	D	20	1.25	1000	50	50	224.4	2778
	20	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam							24.000
3	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								
4	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								
5	D solüsyonuna 50 mL/saat, 24 saat devam								

\* Intravenöz desensitizasyonla iki günde hedef doza ulaşılmıştır.

- Bu protokolda ilk gün hedef dozun 1/100.000'i ile başlanmıştır. Her gün işlem öncesi montelukast 10 mg, feniramin 45.5 mg ve metilprednizolon 20 mg uygulanmış ve desensitizasyon allerjik reaksiyon olmadan sorunsuzca tamamlanmıştır. Desensitizasyon ve solüsyonların hazırlanma şeması Tablo 91 ve 92'de gösterilmiştir.

**Tablo 92. Unfraksiyone heparin desensitizasyonu için solüsyonun hazırlanması**

Solüsyon	İlaç (IU)	Solvent (mL)	Solüsyon konsantrasyonu (IU/mL)
A	5	250	0.02
B	50	250	0.2
C	500	250	2
D	5000	250	20

**DEMİR PREPARATLARIYLA DESENSİTİZASYON**

- Literatürde oral demir preparatlarıyla desensitizasyon uygulanmış iki olgu bulunmaktadır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[554,561]</sup>.
- Bunlardan birisi deri prik testiyle duyarlanması gösterilen ferröz laktata karşı gelişen ciddi anafilaksi olgusudur.
- Ferröz sülfat ile intradermal test pozitifliği ve oral provokasyon test pozitifliği saptanan bu olguya oral provokasyonda tolere edilen en yüksek ferröz sülfat dozundan (262 mg) desensitizasyona başlanmış, ikinci gün 393 mg çıkmış ve dokuzuncu gün 525 mg dozuna ulaşılmıştır. İkinci gün ürtikeryal lezyonları olan hasta, bu dozu 3 ve 5. günler arasında tolere edebilmiştir. Altıncı gün bu dozda ürtikeri olan hasta 7 ve 8. günlerde bu dozu tolere edebilmiştir. Doku-

zincü gün 525 mg dozunda ürtikeryal lezyonlarını olması ve 13. güne kadar devam etmesi nedeniyle 14. gün antihistaminik (sabah desensitizasyon öncesi ebastin 10 mg, akşam deksklorfeniramin 6 mg) tedavisiyle premedikasyon uygulanarak desensitizasyona devam edilmiş ve 18. günde 525 mg dozunda sorunsuz taburcu edilmiştir (Tablo 93)<sup>[561]</sup>. Takiplerinde deksklorfeniramin kesilmiş. Ebastin ise gün aşırı 10 mg ile devam edilmiş ve 10 haftanın sonunda oral demir tedavisinin bitimiyle birlikte kesilmiştir.

- Diğer olgu ise ferröz sülfat alımından iki saat sonra gelişen yaygın kaşıntı ve makülopapüler ekzantemi olan olgudur.
- İlk gün 5 mg (elemental demir) oral ferröz sülfat ile desensitizasyona başlanmış, iki saat sonra 10 mg ve-

**Tablo 93. Ferröz sülfat ile yavaş oral desensitizasyon protokolü<sup>[561]\*</sup>**

Gün	Doz (mg)	Premedikasyon	Semptomlar
1	262.5	Yok	Yok
2	393.75	Yok	Ürtiker
3-5	393.75	Yok	Yok
6	393.75	Yok	Ürtiker
7-8	525.00	Yok	Yok
9-12	525.00	Yok	Ürtiker
13	525.00	Yok	Ürtiker/Baş dönmesi
14	525.00	Var	Yok
15-17	525.00	Var	Yok
18 ve sonrası	525.00	Var	Yok

\* Desensitizasyon 24 saat aralıklarla yapılmış ve 18 günde tamamlanmıştır.

rılmıştır. İkinci gün 10 mg ile başlanmış iki saat sonra 20 mg verilmiştir. Bu süreci sorunsuz tamamlayan hastanın 3. gün verilen 30 mg ferröz sülfat dozundan 1 saat sonra yaygın kaşıntı ve ön kollarda eritematöz erüpsiyonlar gelişmiş ve tedavisiz kendiliğinden gerilemiştir. Dördüncü gün verilen 30 mg elemental demir dozu tolere edebilmiş ve anemi tedavisi dokuz aylık bir süreç almıştır<sup>[554]</sup>.

- Bu hastada makülopapüler ekzantem gelişmesi nedeniyle klinik morfolojisi gecikmiş tip hyperduyarlılık ile uyumlu olduğu için oral demir preparatıyla yavaş desensitizasyon protokolü tercih edilmiş ve premedikasyonsuz güvenli bir şekilde uygulanabilmiştir.

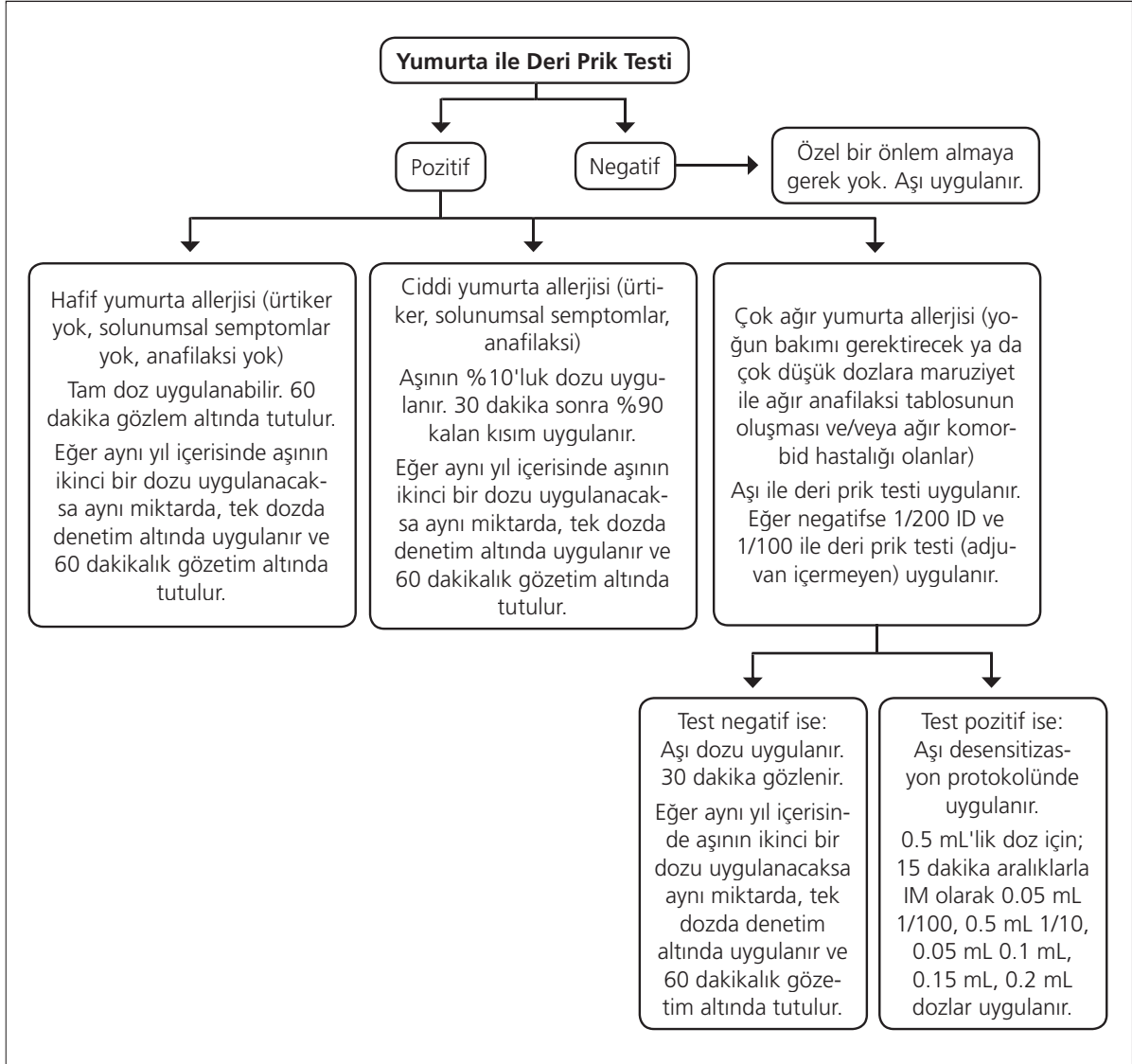
#### AŞILARLA DESENSİTİZASYON

- Aşılar yumurta embriyo fibroblast kültürlerinde üretilmektedir. MMR aşıları çok az miktarda ovalbumin içerirler ve tam doz aşırı iyi tolere ederler<sup>[566,567,585]</sup>.
- İnfluenza, sarı humma gibi diğer aşılar tavuk yumurtasının ekstra embriyonik sıvısında kültüre edildikleri için daha fazla miktarda yumurta proteinleri içerebilirler.
- Yumurtaya karşı IgE aracılı ciddi allerjik reaksiyonu olan kişilere aşı uygulamadan önce aşılarla deri testinin erken okunması uygulanmalıdır.
- Aşılarla yapılan deri testlerinde erken okumada pozitiflik saptanması durumunda aşı desensitizasyon protokolünde uygulanmalıdır.
- Şekil 18'de yumurta allerjisi olanlarda influenza aşısı uygulama protokolü ve desensitizasyonu şeması verilmiştir<sup>[587]</sup>.

**Tablo 94. Flukonazol hızlı oral desensitizasyon protokolü<sup>[589]\*</sup>**

Basamak	Konsantrasyon (mg/mL)	Doz (mL)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	0.02	1	0.02	0.02
2	0.02	2	0.04	0.06
3	0.02	4	0.08	0.14
4	0.2	0.8	0.16	0.3
5	0.2	1.6	0.32	0.62
6	0.2	3.2	0.64	1.26
7	2	0.75	1.5	2.76
8	2	1.5	3	5.76
9	2	3	6	11.76
10	20	0.6	12	23.76
11	20	1.2	24	47.76
12	20	2.5	50	97.76
13	20	5	100	197.76

\* Doz artışı 15 dakika aralıklarla yapılmış ve desensitizasyon 3 saatte sorunsuz olarak tamamlanmıştır.



**Şekil 18. Yumurta allerjisi olanlarda influenza aşısı uygulama ve desensitizasyon protokolü<sup>[587]</sup>.**

### FLUKONAZOLLE DESENSİTİZASYON

- Flukonazol ile desensitizasyon çoğunlukla HIV pozitif hastalarda flukonazole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgularda uygulanmıştır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- HIV infekte olmayan hastalarda flukonazol ile uygulanan desensitizasyon protokolleri de bildirilmiştir<sup>[589]</sup>. Bu olguda flukonazol ile IgE aracılı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. Desensitizasyona hedef dozun (200 mg) 1/100.00'i ile (0.02 mg) başlanmıştır 15 dakika aralıklarla iki kat doz artışı yapılarak, 12 basamakta üç saat süre sonunda hedef doza sorunsuz

ulaşmıştır. Desensitizasyon öncesi premedikasyon uygulanmamıştır (Tablo 95).

- HIV infekte hastalarda ise flukonazol ile 2-15 gün arasında değişen sürelerde uygulanan farklı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir (Tablo 95)<sup>[606,815]</sup>.
- Flukonazol desensitizasyon protokolünde, 2 mg/mL flukonazol solüsyonu 20 mg flukonazolün 100 mL steril su içerisinde çözüldükten sonra, bu solüsyondan 2 damla ile başlanmıştır (200 µg), 200 mg doza ulaşıncaya kadar 6 saat aralıklarla doz artırılmıştır. Bu protokol HIV'lı hastalarda uygulanan flukonazol desensitizasyonu protokollerine göre daha kısa ve pratik bir protokoldür.

**Tablo 95. Flukonazol oral yavaş desensitizasyon protokolü (HIV hastalarında uygulanan)<sup>[815]\*</sup>**

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)	Uygulanan hacim	Uygulanan doz
0	2	100 µL	200 µL
6	2	1 mL	2 mg
12	2	2 mL	4 mg
18	2	4 mL	8 mg
24	2	8 mL	16 mg
30	2	15 mL	30 mg
36	2	30 mL	60 mg
42	2	60 mL	120 mg
48	-	-	200 mg
60	-	-	200 mg

\* İlk dozdan 30 dakika önce 25 mg difenhidramin, 20 mg famotidin uygulanmıştır. Desensitizasyon sürecinde difenhidramin 3 x 1, famotidin 2 x 1 devam edilmiştir. 48 saatte hedef doza ulaşılmıştır. Bu protokol herhangi bir sorun olmadan hasta tarafından tolere edilmiştir.

### ALLOPÜRİNOLLE DESENSİTİZASYON

- Allopürinole alternatif tedavi yok ve hastanın mutlaka allopürinol alması gerekiyorsa, ağır olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyon uygulanabilmektedir. İnterstisyel nefrit, hepatit ve SJS/TEN olgularında allopürinol ile desensitizasyon uygulanmaz<sup>[629,630]</sup>.
- Allopürinol ile desensitizasyon yapılan birçok olgu bildirilmiştir ve farklı protokoller uygulanmıştır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[630,816]</sup>. Allopürinol ile görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olduğu için uygulanan desensitizasyonlarda yavaş desensitizasyon protokolleri tercih edilmiştir. Sadece iki olguda IV desensitizasyon protokolü uygulanmıştır<sup>[630,816]</sup>.
- Allopürinol desensitizasyonu ile ilgili en geniş seride Allopürinol aşırı duyarlılığı olan 32 olgunun %78'i allopürinol desensitizasyonu ile allopürinolu tekrar kullanabilmişlerdir. Desensitizasyon sürecinde hastaların %30'unda hafif reaksiyonlar gözlenmiş, lezyonlar geriledikten sonra bir önceki dozdan başlanarak desensitizasyona devam edilmiştir<sup>[630]</sup>. Desensitizasyon öncesi premedikasyon uygulanmamıştır.
- Allopürinol ile oral yolla yapılan yavaş desensitizasyonda işleme 50 µg/gün başlanmış ve çok yavaş doz artımı ile üçer gün 100, 200 ve 500 µg/gün aldıktan sonra üçer gün uygulama ile 1.5, 10, 25, 50 ve 100 mg/gün dozuna çıkmıştır (Tablo 96)<sup>[629,630]</sup>.

**Tablo 96. Allopürinol ile yavaş oral desensitizasyon protokolü<sup>[629,630]\*</sup>**

Günlük doz	Hazırlama**	Günler
50 µg	0.25 mL süspansiyon (1 mg/5 mL)	1-3
100 µg	0.5 mL süspansiyon (1 mg/5 mL)	4-6
200 µg	1 mL süspansiyon (1 mg/5 mL)	7-9
500 µg	2.5 mL süspansiyon (1 mg/5 mL)	10-12
1 mg	5 mL süspansiyon (1 mg/5 mL)	13-15
5 mg	2.5 mL süspansiyon (10 mg/5 mL)	16-18
10 mg	5 mL süspansiyon (10 mg/5 mL)	19-21
25 mg	12.5 mL süspansiyon (10 mg/5 mL)	22-24
50 mg	10 mg tablet yarısı	25-27
100 mg	100 mg 1 tablet	28 ve üstü

\* Yüksek riskli hastalarda desensitizasyon protokolü modifiye edilebilir. Allopürinol başlangıç dozunun 10 µg ve 25 µg (1 mg/5 mL olan süspansiyondan sırasıyla; 0.05 mL ve 0.12 mL) olması ve doz yükseltmenin 5-10 gün ya da daha uzun olması önerilmektedir.

\*\* Allopürinol süspansiyonun 2 konsantrasyonu kullanılır: gereken doza bağlı olarak 1 mg/5 mL veya 10 mg/5 mL.

- 100 mg allopürinol tablet bir mortart ile ezilerek 33 mL %1 metilselüloz içerisine eklenerek ve karıştırılmıştır. Daha sonra final konsantrasyonlarına (1 mg/5 mL ve 10 mg/5 mL) dilüe edilir<sup>[630]</sup>.
- Bu protokolün modifiye edildiği, toz halindeki allopürinole eşit hacimde distile su ekleyerek 0.5 ve 5 mg/mL konsantrasyonlarda süspansiyonların hazırlanarak uygulandığı desensitizasyon protokolü de mevcuttur.
- Desensitizasyon dozları ve süreleri aynı fakat uygulanma kolaylığı açısından final konsantrasyonları farklıdır<sup>[816]</sup>.





## 5

# Çocukluk Çağında İlaç Allerjisinin Özellikleri ve Yaklaşım

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İLAÇ ALLERJİLERİNİN ÖZELLİKLERİ

#### Sınıflama

- İlaç reaksiyonları ilaçların istenmeyen veya zararlı olabilen etkileridir. Çocuklarda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması erişkin olgularda olduğu şekildedir (Tablo 1) (Şekil 1).

#### Epidemiyoloji

- Yakında yapılan ve 102 çalışmayı içeren bir meta-analize göre çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonları önemli bir problemdir<sup>[817]</sup>. İlaç allerjileri çocukluk çağında anafilaksinin en sık üçüncü nedenidir.
- Ülkemizde Karadeniz bölgesinde ebeveynlerin beyanına dayanarak çocuklarda ilaç allerjisi sıklığı %2.8 olarak bildirilmiştir<sup>[818]</sup>.
- Ebeveynlerinde gerçek ilaç allerjisi bulunan çocukların aynı ilaca karşı 15 kat daha fazla oranda duyarlı oldukları kabul edilmektedir<sup>[819]</sup>.
- İstenmeyen ilaç reaksiyonlarına en sık sebep olan ilaçların başında antiinfektif ajanlar gelmektedir. Bunları NSAİ'ler ve anti epileptikler takip etmektedir<sup>[817]</sup>.
- Hastaneye yatan çocuklarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğunu deri reaksiyonları oluşturmaktadır<sup>[820]</sup>. Ancak bunların çok az kısmı ciddi reaksiyonlardır.
- Ayaktan takip edilen çocuklar arasında antibiyotik kullanımına bağlı olarak %12'lere varan oranda deri reaksiyonları bildirilmektedir. Bunların büyük bir kısmı gerçek ilaç allerjisi olmayıp aynı ilaç daha sonra tekrar uygulandığında herhangi bir reaksiyon görülmemektedir.

- Çocuklarda ilaçla ilişkili en sık görülen deri reaksiyonları; ekzantematöz deri döküntüleri, ürtiker, fiks ilaç erüpsiyonu, foto duyarlılık reaksiyonları ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlardır<sup>[820]</sup>. Ekzantematöz deri belirtileri (EDD) çocuklukta en sık görülen ilaca bağlı deri reaksiyonlarıdır<sup>[821]</sup>. Döküntüler, tedavinin 5-14. günlerinde aniden ortaya çıkar. Ampisilin kullanan çocukların %5-10'unda EDD ortaya çıkabilmekte, bu oran viral bir infeksiyon varlığında daha yükselmekte ve EBV infeksiyonu eşliğinde ampisilin kullanımı ile %95'lere çıkabilmektedir<sup>[821]</sup>. EDD iyileşirken genellikle deskuamasyon gelişir.
- Ciddi deri reaksiyonlarından SJS, çocuklarda %50 oranında ilaçlarla ilişkili olup olguların %90'ında sorumlu ilaçlar antikonvülzanlar, penisilinler ve sülfonamidler olarak bildirilmiştir<sup>[822]</sup>.

#### Tanı

#### Öykü ve fizik inceleme

- İlaç reaksiyonu şüphesiyle başvuran çocuk olguya tanısal yaklaşımda, erişkin hastalarda benzer şekilde gözlenen klinik tablonun ilaç allerjisiyle ilgili olup olmadığı ve ilaç reaksiyonunda hangi ilacın sorumlu olduğunun saptanması şeklindedir (Tablo 5,7,8).
- İlaç allerjilerinin çocuklarda en sık klinik bulgusu deri döküntüleri ve anafilaktik reaksiyonlardır<sup>[820]</sup>. Deri bulguları en fazla MPE ve ürtiker şeklinde görülür.
- Çocuklarda özellikle infeksiyöz bir nedenin iyi ele alınması önemlidir. Çocuklarda ilaç allerjisi tanısında en büyük güçlük makülopapüler erüpsiyonların bu yaş grubunda çok sık görülen viral ekzantemlerden ayırt edilmesidir. Periferik kan eozinofilisi ilaç reaksiyonu-

nun viral infeksiyonlardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Ancak, hiçbir tanı testi ilaç allerjisi kesin tanısının konulması için yeterli değildir. Bu nedenle, ilaç uygulanması ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki zaman ilişkisinin ve reaksiyonun ortaya çıkışı biçiminin değerlendirilmesi önemlidir. İlaça bağlı B tipi reaksiyonlarda deri ve mukozaların muayenesi, ateş ve lenfadenopati varlığı, periferik kan eozinofilisi veya karaciğer enzim yüksekliği gibi laboratuvar değerlendirmeleri önemlidir.

- Çocukluk çağıında ilaç allerjileri ayırıcı tanısında viral döküntüler (EBV, human herpes virüs 6, adenovirüs) dışında bakteriyel infeksiyonlar (streptokokal, stafilkokal vb.), juvenil idiyopatik artrit, Kawasaki hastalığı ve eritema multiforme gibi diğer ayırıcı tanıları da ele alınmalıdır.<sup>[823]</sup>
- Şüpheli ilaç reaksiyonu değerlendirilirken öyküde sorulması ve açıklanması gereken noktalar erişkin hastalara benzerdir (Tablo 5,7,8)<sup>[819,824]</sup>. Bununla birlikte, eşlik eden bazı kronik hastalıklar risk faktörü oluşturabilir. Örneğin; daha önce tekrarlayan operasyonlar geçiren çocuklar (örn. spina bifida, meningo-miyelozel vb.) lateks allerjisi için risk altındadır.<sup>[354]</sup>
- Çocukluk çağıında allerjik reaksiyona en sık neden olan ilaç grubu antibiyotiklerdir; BL antibiyotikler birinci sıklıkta görülmekle birlikte sülfonamidler diğer sık görülen nedenlerdir.<sup>[825]</sup> Son 10 yılda çocukluk çağıında kullanımlarının artmasıyla kinolon allerjileri de rapor edilmeye başlamıştır.<sup>[258]</sup>
- NSAİİ aşırı duyarlılık immün (Tip I ve IV reaksiyonları) ya da nonimmün (COX enzimi inhibisyonu ve direkt mast hücrelerine etki) mekanizmaları aracılığıyla gelişir. COX inhibisyonu yoluyla gelişen NSAİİ ile uyarılan rinit/astım, 30 yaşın üzerindeki erişkinlerde görülmesi nedeniyle çocuklarda gözlenen ilaç allerjilerinden farklılık gösterir.<sup>[826]</sup>
- Çocuklarda NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları erişkinlere göre daha nadir görülmekle birlikte, en sık bildirilen ilaçlar arasında ikinci sıradadır. Toplum taramalarında çocuklarda bildirilen NSAİİ allerji prevalansı %0.3, astımlı çocuklarda provokasyon testleri ile doğrulanan prevalans ise %5'tir. NSAİİ allerjilerinde öyküde izole anjiyoödem, özellikle yüzde (periorbital, peroral) (%62.5-72) tipiktir ve çocukluk çağıında daha siktir.<sup>[212,827,828]</sup>

#### Tanı Testleri

- İlaç reaksiyonları tanısında kullanılan testler sınırlı olmakla birlikte etkili immün mekanizmaya ve organ spesifik veya sistemik bulguların varlığına göre tanı-

sal testlerden yararlanılır. Çocuklarda ilaç allerjisinin tanısındaki algoritmalar erişkindekine benzerdir. İmmün patogeneze göre testlere karar verilir (Şekil 5) **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.

- İn vitro testlerin genel olarak tanıda katkısı son derece sınırlıdır.
- Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, pulmoner tutulum açısından akciğer grafisi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik testler, antinükleer ve antisitoplazmik antikor testleri, spesifik immünolojik testler ve bazı durumlarda ise doku biyopsileri yol gösterici olabilir.
- İn vivo testler planlanırken, endikasyonlar ve kontrendikasyonlar yönünden çok dikkatli olunmalıdır (Tablo 15). Öncelikle deri testleri yapılır. Bu testler negatifse ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleri yapılır **(düşük/kuvvetli pozitif öneri)**.
- IgE aracılı reaksiyonlarda öncelikle prick test/intradermal testler yapılır. Testler negatifse ilaç provokasyon testi yapılır. Etik nedenlerden dolayı, erişkinlerdekine benzer şekilde, çocuklarda ilaç deri testlerinin pozitif prediktif değerleri konusunda bilgi kısıtlıdır.<sup>[825]</sup>
- Çocukluk çağıında ilaç deri testi konsantrasyonları erişkin çalışmaları referans alınarak yapılmakla birlikte çoğu test çocuklar için standardize edilmemiştir. Bazen erişkinlerde iritasyon olmayan konsantrasyonlar çocukluk yaş grubunda iritasyon etkiye neden olabilir. Örneğin erişkin hastalarda klaritromisin non-iritasyon konsantrasyonu 0.05 mg/dL olarak belirlenmişken ilaç allerjisi öyküsü ile başvuran çocuk hastaların %60'ında 0.05 mg/dL ve daha dilüe dozlarda ID test pozitifliği saptanmış fakat tüm hastaların oral provokasyon testi negatif sonuçlanmıştır.<sup>[155,829]</sup>
- Çocuklarda BL antibiyotiklerle prik/intradermal deri testleri güvenlidir, ancak test sırasında %1-3 sistemik reaksiyon gelişebilir.<sup>[830]</sup>
- Geç tip reaksiyonlarda öncelikle yama testi ile intradermal testin geç okuması yapılır bunlar negatifse ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testi yapılır (Tablo 15).
- İlaç deri ve provokasyon testlerini yapmak için belirlenmiş bir yaş sınırı yoktur.
- Çocuklarda yapılan ilaç provokasyon testleri, yöntem olarak erişkindekinden farklı değildir. Sadece ilaç provokasyon testlerinde kullanılan dozlar çocuğun yaşına ve kilosuna göre belirlenir (Tablo 97) **(düşük-çok düşük/kuvvetli pozitif öneri)**<sup>[826]</sup>.

- Kombine preparatlarla gelişen ilaç reaksiyonlarında, her bir ilaçla ayrı ayrı IPT uygulanmalıdır. Ayrıca, katkı maddelerinin de bu reaksiyondan sorumlu olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve katkı maddesiyle de test uygulanmalıdır<sup>[77]</sup>.
- Genel kural olarak deri testleri ve IPT uygulanırken ciddi reaksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve tüm testler deneyimli bir allerji uzmanı tarafından, gerektiğinde acil müdahalenin yapılabileceği şartlar sağlandıktan sonra uygulanmalıdır (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[831]</sup>.
- Çocuğun ailesinden ve reşit çocuklarda kendisinden yazılı onam formu alınmalı ve hasta dosyasına eklenmelidir.

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM

#### Korunma

- İlaç reaksiyonlarının önlenmesi:
  - Ayrıntılı öyküyle konak risk faktörlerinin belirlenmesi,
  - Çapraz reaksiyona neden olan ilaçlardan kaçınma,
  - Yapılabiliyorsa ilaç reaksiyonunu öngören testlerin uygulanması,
  - Gereksiz antibiyotik reçete edilmemesi,
  - Mümkünse oral antibiyotik kullanılması,
  - Kombine ilaç kullanılmasından kaçınılması,
  - Gelişmiş tüm ilaç reaksiyonlarının tıbbi kayıt altına alınması.
- İlaç allerjilerinden korunmada, ebeveynlerin ilaç allerjilerinin ciddiyeti, reaksiyona neden olan ve çapraz reaksiyon veren ilaçlar konusunda eğitilmesi önemlidir. Çocuğun kullanmaması gereken ilaçların listesi yazılı olarak verilmeli, anafilaksin acil tedavisi ve epinefrin otoenjeksiyonunun doğru kullanılması öğretilmeli ve çocuğa ilaç allerjisi olduğunu gösteren künye kullanması önerilmelidir.

#### Alternatif ilaç önerme

- Alternatif ilaç seçilirken benzer yapıdaki ilaçlar arasındaki çapraz reaktiviteye dikkat edilmelidir. Oral uygulanan ilaçlara göre parenteral ve topikal uygulamanın daha çok duyarlaştırıcı olduğu akılda tutulmalıdır.
  - Alternatif antibiyotik seçiminde endikasyon dahilinde çocuğun yaşı ile uyumlu ve sorumlu ilaç ile kimyasal yapısı benzemeyen antibiyotikler seçilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

**Tablo 97. NSAİİ aşırı duyarlılığında ilaç provokasyon testlerinde çocuklarda kullanılan NSAİİ'ler ve dozları**<sup>[826]</sup>

İlaç	Provokasyon dozu (mg)	Maksimum günlük doz (mg/kg/gün)
<b>Tanısal amaçlı</b>		
Asetaminofen	10, 50, 250, 500	60
İbuprofen	10, 20, 80, 150	40
Metamizol sodyum	62.5, 125, 250	66
Asetilsalisilik asit	10, 20, 50, 100, 200	40
Naproxen sodyum	10, 20, 50, 150, 275	7
Tolmetin sodyum	10, 50, 100, 200	30
Ketoprofen	5, 10, 20	2
<b>Güvenli alternatif</b>		
Asetaminofen	30, 90, 120 (≥ 12 yaş; 60, 180, 250)	
Nimesulid	25, 75, 100	
Meloksikam	2, 6, 7.5	
Tolmetin sodyum	10, 50, 100	

- Alternatif analjezik seçiminde çapraz reaksiyon mekanizması ile oluşan NSAİİ duyarlılığında (NERD, NECD, NIUA) erişkinlerde sıklıkla COX-2 enzimini inhibe eden nimesulid ve meloksikam tercih edilir<sup>[212]</sup>. Böyle bir durumda çocukluk yaş grubunda ise en sık asetaminofen önerilir (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[826,828]</sup>. Nimesulid 12 yaş üstünde, meloksikam 15 yaş üstünde önerilebilir. Önerilen ilaç dozları çocuğun yaşı ve kilosuna göre belirlenir (Tablo 97) (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**).
- Alternatif ilaçlar, ilaç provokasyon testleri ile negatif olduğu gösterildikten sonra reçete edilir (**düşük/kuvvetli pozitif öneri**).

#### Desensitizasyon

- Alternatif ve çapraz reaksiyona neden olmayan bir ilacın bulunmaması durumunda hastaya ilaç desensitizasyon ile uygulanır (**çok düşük/kuvvetli pozitif öneri**)<sup>[817,832]</sup>.
- Çocuklarda da çok sayıda başarılı desensitizasyon söz konusudur.
- Desensitizasyon ilkeleri, endikasyon ve kontrendikasyonları erişkindeki uygulamalar ile benzerdir.
- Toplam doz, çocuğun günlük alması gereken doza eşit olmalıdır<sup>[817]</sup>.



## 6

## İlaç Allerjisi ile İlişkili Durumlar

### İLAÇ ALLERJİNDE HASTA ve HEKİM İÇİN YASAL YÜKÜMLÜLÜKLER<sup>[833,834]</sup>

Uygulanan her ilaç tedavisiyle belli bir oranda yan etki, duyarlılık ve/veya allerji görülme olasılığı vardır. Bu durum her ilaç için ayrı özellikte olup örneğin TMP-SMX ile deriye ait tüm yan etkiler %10 dolaylarında iken, toplumun %1-2'si analjezik duyarlıdır. Hekimler bu nedenle tedavi uygulamadan, her hasta için özel olarak risk değerlendirmesi yaparak, hastaya "en yararlı-en az zararlı" tedavi seçeneğini belirler. Günümüzde bu durum aşağı yukarı tüm hastalar tarafından, az çok bilinmektedir. Birçok tedavi, bilgilendirme ve hastanın onayı alınarak (yazılı veya sözlü) başlamaktadır. Tüm allerji test ve uygulamalarında da onay alınmadan işleme başlanmamalıdır.

Ancak verilen ilaçlarla ilgili ortaya çıkan sorunlar, boyutu hangi oranda olursa olsun bazen hukuki sorunlara da yol açabilir. Hukuk dilinde "**hata**", istemeyerek veya bilmeyerek, kasit olmadan yapılan kusur olarak tanımlanabilir. Tıpta en sık görülen hatalar, ilaçlarla ilişkili olanlardır. Hukukta, kişi eyleminden doğacak sonucu tahmin edemezse bu eylem suç olarak kabul edilmemektedir. Türk Ceza sisteminde, kanunun yasakladığı eylemler, suç olarak kabul edilmektedir. Ceza hukuku "kusursuz suç olmayacağını" belirtmiştir. Kusurluluğun **kasit** (amaçlayarak) ve **taksir** (ihmal) olarak iki türü vardır.

Kasıtlı suçlarda kişi eyleminden doğacak sonucu öngörerek, tahmin ederek ve bu sonucu isteyerek suçu işler. Taksirli suçlarda ise kişi eyleminden doğacak sonucu tahmin etmekte, sonucu istememekte ama gerekli önlemi almamaktadır. Tıbbi girişim sırasında neden olduk-

ları yaralama ve ölüme sebebiyet durumlarında hekimler hakkında özel yaptırım getiren bir kanun yoktur. Genel olan TCK 455. ve 459. maddeleri kullanılmaktadır [yani tedbirsizlik, dikkatsizlik, meslekte acemilik, emir, nizam ve talimatlara uymama nedeniyle yaralamaya (TCK 459. madde) ya da ölüme (TCK 455. madde) neden olma].

Dikkatsizlik; yapılmaması gerekeni yapmak, tedbirsizlik ise önlenebilir bir tehlikenin önlenmesinde gösterilen kusurdur. Unutmak da bir tedbirsizliktir. **Burada önemli olan ve gereken, hekimin her tür tanı ve tedaviyi uygularken ülkenin sağlık koşullarına göre gösterebileceği azami dikkat, tedbir ve onayı almasıdır.** Örnek olarak; herhangi bir ilaçla allerji testi yapan veya uygulayan bir doktor, test dozunda bile anafilaksi gelişebileceğini tahmin ederek, yan etkilerini önleyici gerekli (adrenalin, steroid, antihistaminik, ambu, oksijen gibi) ilk yardım malzemelerini yanında bulundurmamak zorunludur. Bunlar sağlanmamış ve hasta kaybedilirse tedbirsizlik sonucu ölüme sebebiyet suçu nedeniyle hekim aleyhine dava açılabilir. Gerekli tedbir alınmışsa, hekim kusurlu olmaz.

Hasta uygulanacak ilaçla;

- Önceden allerji veya herhangi bir duyarlılık reaksiyonu geçirdiğini beyan ediyor,
- Doktoru allerji uzmanı değil ve/veya imkanları yeniden böyle bir reaksiyon gelişirse, müdahale ve tedavi için yetersizse,
- Ama tedavi için o ilacın verilmesi gerekiyorsa, en uygunu hastanın, allerji merkezi olan bir üst basamağa sevk edilmesidir.

Tüm bu anlatılanlar kapsamında;

- Hukuksal olarak ilaçlar ile yapılan tüm testler, sadece allerji/immünoloji uzmanlarınca yapılabilir. Diğer uzmanlık alanları veya birinci basamak hekimleri ilaç testlerini yapamaz.
- Allerji/klinik immünoloji hekimleri bu testleri yaparken her türlü önlemi almak, acil şartların bulunduğu ortamda yapmakla yükümlüdürler. Hekimin, yapılan işlem ile ilgili deneyiminin bulunması gerekir.
- Her hekim reçete yazarken hastasına herhangi bir ilaca allerjisi olup olmadığını sormalı ve dosyaya kaydedilmelidir.
- İlaç allerjili hastalara reçete yazarken gereken tüm notlar dosyada bahsedilmeli ve net endikasyonlar doğrultusunda ilaç reçete edilmelidir.
- İlaç allerjili hastalara emniyetli alternatifler, ilaç provokasyon testleriyle hastanın bu ilacı tolere ettiği gösterildikten sonra reçete edilebilir.
- Bilinen ilaç allerjisi olmayan hastaya penisilin enjeksiyonu reçetesi yazıldığında dosyaya allerjisi olmadığına ve endikasyona dair not konularak IM ve IV enjeksiyonların acil servislerde yapılmasının sağlanması gereklidir. Türkiye’de tıbbi uygulama hatalarıyla ilgili kurumlar, Yüksek Sağlık Şurası ve Adli Tıp Kurumu’dur. Yüksek Sağlık şurasında en sık görülen dosyalar penisilin enjeksiyonları ile ilişkilidir.
- Kamuoyunun bilgilendirilmesi konusunda burada, medya ve basına önemli görevler düşmektedir. Bilinmelidir ki; ilaçlar kullanılmadığında veya tıbbi tedavi verilmediğinde ortaya çıkan sağlık sorunları, kullanıldığında çıkan sorunlara göre çok daha ciddi boyutlardadır. Buna ek olarak bazı ucuz ilaçların alternatifleri çok pahalıdır ve sadece allerji öyküsüne dayanarak tedavi yapıldığında tedavi maliyeti çok artmaktadır.

## İLAÇ ALLERJİLERİNİ ÖNLEMEDE

### AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Akılcı ilaç kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü’nün 1985 Nairobi toplantısında “kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozajda, en düşük maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleri” olarak tanımlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımının felsefesinden bahsetmek gerekirse; bu yöntemle çok çeşitli kaynaklardan sağlanması mümkün olan bilgilerle hastalığın tedavisi değil, hekimin karşısındaki hastayı, çözülmesi gereken bir “problem” olarak kabul ederek, analitik bir yaklaşımla ve akılcı ilaç kullanımının “olmazsa olmaz” akil

yürütme süreçlerini uygulayarak tedavi etmeye odaklanmasıdır. Bu yaklaşımla bazı durumlarda hekimin ilaç kullanmak bir yana, hiç ilaç kullanmaması; akılcı tedavi sürecinin bir parçası olabilir. Bu açıdan “akılcı ilaç kullanımı” yerine, “akılcı tedavi süreci” olayı daha iyi anlatan bir terminoloji olabilir. Buna iyi bir örnek çoğu viral orijinli olan üst solunum yolu infeksiyonlarında antibiyotik kullanılmaması gerekliliğidir. ABD’de yapılan bir çalışmada, antibiyotik kullanma oranının nezlede %61, çok az veya hiç klinik faydasının olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarında %63 ve akut bronşitte %72 olduğu bildirilmiştir<sup>[835]</sup>. Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de bu tür viral infeksiyonlarda antibiyotikler yaygın olarak kullanılmakta ve hastalığın tedavisinde hiçbir katkısı olmazken, kemoterapötiklere direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı solunum yolu infeksiyonları değerlendirilmiş 352 olgunun %60’unda ebeveynlerin doktora gitmeden kendilerinin ilaç verdikleri, olguların %8.2’sine ise doktorların hiç muayene etmeden reçete yazdıkları saptanmıştır<sup>[836]</sup>. Akciğer malignitesi düşünülen bir hastada ortaya çıkan öksürüğü kesmeye yönelik ilaç tedavisi yapmak yerine, hastalığın teşhisini yapabilecek bir ileri merkeze sevk edilmesi, akılcı tedavi sürecinin bir diğer örneğidir. Akılcı ilaç kullanımıyla ilgili biraz daha teknik bilgi vermek gerekirse; bu süreç aşağıdaki aşamalardan oluşmaktadır.

**1. Hastanın probleminin tanımlanması:** Bu aşamada hastanın probleminin net olarak tanımlanması gerekmektedir. Bir örnek vermek gerekirse; sigara içen ve özellikle geceleri öksürüğü olan bir hastanın problemi; sigaranın tahriş edici etkisine bağlı kuru öksürükken, zaman zaman hemoptiziyle birlikte seyreden öksürüğü olan bir hastanın problemi; solunum yolu malignitesi olabilir. Bu açıdan hastanın probleminin iyi tanımlanması, bundan sonraki tedavi aşamalarının sağlıklı olarak yaşama geçirilebilmesi açısından son derece önemlidir.

**2. Tedavi amacının belirlenmesi:** Yukarıdaki örnekten devam edilirse; kuru öksürüğü olan bir hastada tedavinin primer amacı hastayı rahatsız eden kuru öksürüğü kesmek iken, malignite düşünülen bir hastada tedavinin primer amacı öksürüğü kesmek değil, malignite tedavisine yönelmektir.

**3. Etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet açısından karşılaştırarak kişisel ilacın (K-ilaç) seçilmesi:** Hekim bu aşamada yukarıda bahsedilen parametreleri uygulayarak, söz konusu klinik durumda uygulayacağı K-ilacını seçecektir. Bilindiği üzere, etki-

liliği ve kabul edilir güvenliliği gösterilmemiş ilaçların sağlık otoritesinden izin alarak piyasaya çıkması olası değildir. Uygunluk ise etkililik ve güvenlilik açısından yeterli olan bir ilacın hasta için uygun olup olmadığını değerlendirmektir. Erkek hasta ve doğurganlık döneminde olmayan kadın hastalar için son derece uygun olan bir ilaç, olası teratojen etkisi nedeniyle hamile kalma olasılığı olan bir hasta için uygun olmayabilir. Yine karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilen bir ilaç, ciddi karaciğer yetmezliği olan bir hasta için uygun olmayabilir. Akılcı ilaç kullanımında maliyet deyince, ilacın kutu maliyeti değil, tüm tedaviyi kapsayan tedavi maliyeti anlaşılmalıdır. Maliyeti değerlendirirken amacın “ucuz ilaç” kullanmak değil, “ucuz tedavi” yapmak olduğu, dolayısıyla tedavi maliyetinin göz önüne alınması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır.

**4. Tedaviye başlanması/Reçetenin yazılması:** Bu aşamada hekim seçtiği ilacı uygun şekilde reçeteye yazar.

**5. Hastaya gereken bilgi, talimat ve uyarıların anlatılması:** Hastaya ilacı hangi yolla, hangi dozda ve süre kullanacağı, olası yan etkileri ve olası ilaç-ilaç/ilaç-besin etkileşimleri konusunda bilgi verilmelidir.

**6. Tedavinin izlenmesi:** Hastanın ilacı kullanmasını takiben kontrole gelmesi gerekiyorsa, bu konuda bilgi verilmelidir.

- İlaç allerjilerini önlemede akılcı ilaç kullanımının önemi ise belli bir klinik durum için seçilmiş olan K-ilacının hastaya uygunluğunu değerlendirmede karşımıza çıkmaktadır. Belirli bir endikasyonda son derece etkili, kabul edilebilir bir güvenlilik profili ve tedavi maliyeti olan bir ilaç; söz konusu ilaca ciddi bir allerjisi olduğu bilinen bir kişi için asla tercih edilmeyecek bir ilaçtır. Bu açıdan akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin yaşama geçirilmesi ve bir davranış kalıbı olarak içselleştirilmesi; önlenemez ilaç allerjisi reaksiyonlarını engelleme ve bu reaksiyonlara bağlı ciddi yan etkileri önleme açısından büyük önem kazanmaktadır.

İlaç allerjilerini önlemede gündeme getirilmesi önemli olan başka bir konu “tıbbi hata” kavramıdır. ABD’de bulunan Tıp Enstitüsü adlı kuruluş (The Institute of Medicine) tıbbi hataları “Planlanan bir aksiyonu istenilen şekilde tamamlayamamak veya amaca ulaşmak için yanlış plan yapmak” şeklinde tanımlamaktadır.<sup>[837]</sup> Tıbbi hatalar, hastaneler, poliklinikler, doktor muayenehaneleri, bakımevleri, hastaların evleri, eczaneler dahil sağlık hizmetinin her evresinde ortaya çıkabilir.

**Tıbbi hataları aşağıdaki şekilde sınıflandırmak olasıdır;**

- İlaç kullanımına bağlı hatalar,
- Cerrahi hatalar,
- Tanı koymada hatalar,
- Sistem yetersizliklerine bağlı hatalar,
- Diğerleri; hastane infeksiyonları, yanlış kan transfüzyonları gibi hatalar.

Bu yazının kapsamı; ilaç allerjisi olduğu için, sadece ilaç kullanımı kapsamındaki tıbbi hatalardan bahsedilecektir. İlaç kullanımına bağlı tıbbi hataları sınıflandırmadan önce, konuyla ilgili nedeniyle, istenmeyen (advers) ilaç reaksiyonu tanımını vermek doğru olacaktır. İstenmeyen reaksiyon; bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın tanısı veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla, kabul edilen normal dozlarında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir yanıtı ifade eder<sup>[838]</sup>. Bu tanım klinikte kullanılan tüm dozları kapsamasına rağmen, kazaen veya kasıtlı olarak aşırı dozda ilaç alımı sonucu ortaya çıkan durumları kapsamaz. İstenmeyen (advers) olay ise, bir beşeri tıbbi ürünün uygulanmasının ardından ortaya çıkan istenmeyen tıbbi bir durumdur. Yalnız bu durumun tedaviyle nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir.

**İlaç kullanımına bağlı tıbbi hataları sınıflandırmak gerekirse;**

1. Endikasyonu olmadan ilaç kullanmak,
2. Uygun endikasyonda ilaç kullanmamak,
3. Uygun olmayan ilaç seçimi,
4. Düşük doz ilaç uygulama,
5. Yüksek doz ilaç uygulama,
6. Advers ilaç reaksiyonu,
7. İlaç etkileşimleri,
8. Uygulama yolu, örnek verilebilir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları ise tıbbi hatalar içinde önemli bir yer tutmaktadır. İİR’den bahsederken, ilacı kullanan tüm hastalarda görülebilen ters reaksiyonların yanında, hamileler, böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalar gibi özel hasta gruplarında ortaya çıkan ters ilaç reaksiyonlarını göz ardı etmemek gerekmektedir. Tıbbi hatalar arasında İİR’ye bağlı hatalar, bu arada ilaç allerjileri ciddi yer tutmaktadır. ABD’de yapılan bir araştırmada hastanede yatanların %3.7’sinde ters ilaç reaksiyonu meydana geldiği, bu olguların %2.6’sında kalıcı hasar-



lar, %13.6'sında ölümler olduğu bildirilmiştir<sup>[839]</sup>. Yine ABD'de yapılan bir araştırmada ilaç kullanımına bağlı hastalıkların ve ölümlerin maliyetinin yıllık yaklaşık 76.6 milyar dolar olduğu tahmin edilmiştir<sup>[840]</sup>.

#### **İlaç Kullanımına Bağlı Tıbbi Hataların Önlenmesi**

Gerek kurumsal düzeyde gerekse ulusal ölçekte ilaca bağlı tıbbi hataları önlemek için eğitim ön plana çıkmaktadır. "Akılcı ilaç kullanımı" eğitiminin öğrenciye akılcı ilaç kullanımı becerisi ve tutumunu kazandıracak şekilde bir staj halinde verilmesi, son derece önemlidir. Bunun haricinde bu eğitimi almadan mezun olmuş ve özellikle birinci basamak sağlık hizmeti veren pratisyen hekimler ile aile hekimlerine, bu hekimleri çok büyük ölçüde bünyesinde barındıran sağlık bakanlığı tarafından meslek içi eğitim kapsamında eğitimler verilmesi gerekmektedir. Yalnız bu eğitim, sadece bir kere verilen eğitim olarak düşünülmemeli, bültenlerle ve uzaktan eğitim araçları kullanılarak sürekli eğitim halinde verilmelidir. Hekimin optimal koşullarda ve sayıda hasta ile karşılaşması da, akılcı ilaç kullanımı konusunda tutumunu pekiştirici bir rol oynayacaktır. Bunun yanında hastanelerde tüm ilaç kullanımının ve ters etkilerinin bilgisayar sistemiyle izlenmesi, kurum ölçeğinde ilaç kullanımına bağlı hataların önlenmesinde oldukça etkili bir rol oynayacaktır. Yapılan bir çalışmada, bilgisayarlı ilaç verme (order) sisteminin yasağa geçmesiyle üç yıllık bir periyotta ilaçlar için tavsiye edilen maksimum güvenli dozun aşılmasının %80'den daha fazla azaldığı bildirilmiştir<sup>[841]</sup>.

#### **Sonuç**

- Akılcı ilaç kullanımı, hekimin sadece öğrenciliğinde öğrendiği ve hastalığın tedavisiyle ilgili bilgilerle veya ilaç firmalarının ilaç satışını artırmaya yönelik yönlendirmeleriyle değil, hastasını problemin merkezine oturtarak analitik bir yaklaşımla tedavi etme sürecidir. Hekimlere bu becerinin kazandırılmasının amacı; mesleğini layıkıyla yapabilmesini sağlamaktır.
- Yine ilaca bağlı tıbbi hataların büyük kısmı önlenebilir tıbbi hatalardır. Bu hataların önlenmesinde sürekli ve çıktılarının değerlendirildiği eğitim programlarının büyük önemi olacaktır. Bu amaca ulaşmak için üniversitelerin, sağlık bakanlığının, sosyal güvenlik kurumunun, sivil toplum örgütlerinin ve meslek kuruluşlarının kurumsal işbirliği, yukarıda özetlenen ve iyi niyetle fakat dağınık bir şekilde yürütülen bu çalışmaların organize bir şekilde yürütülmesini sağlayabilecektir.
- Yalnız tek başına hekimlere bu becerinin kazandırılmasının, sorunun çözümü için yeterli olacağını düşünmek doğru değildir. Ulusal sağlık politikası içinde işlevleri iyi tarif edilmiş, mesleğine ve kendisine saygısı olan, ülke koşullarına göre kabul edilebilen hayat standardı olan birinci basamak sağlık hizmeti verecek pratisyen hekimlerle aile hekimlerine akılcı ilaç kullanımı eğitiminin verilmesi, genelde hastaların daha iyi tedavi edilmesini, özelde, konuyla ilgili olarak ilaç allerjilerin önlenmesinde özellikle önemli olacaktır.



## İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber, 2014



## Kaynaklar

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10.
3. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995 5;274:29-34.
4. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006;37:899-902.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;15;279:1200-5.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004 3;329:15-9.
7. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;18;296:1858-66.
8. Apaydin R, Bilen N, Dökmeci S, Bayramgürler D, Yıldırım G. Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:518-20.
9. Celik GE, Karakaya G, Öztürk AB, et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: Results of a national survey. The ADAPT study: Adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Oct 23. pii: S0301-0546(13)00234-6.
10. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 (Suppl 2):45-50.
11. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
12. Kurt E, Demir AU, Cadirci O. Immediate type drug hypersensitivity reactions and associated risk factors in an adult Turkish men population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:245-50.
13. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yıldırım H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:27-31.
14. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996;24:152-7.
15. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Celik GE, Gönüllü I, Misirligil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:154-61.

16. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy* 2013;68:128-30.
17. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:96-100.
18. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:179-87.
19. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs* 2009;20:1-6.
20. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
21. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567.
22. Demoly P, Viola M, Rebelo Gomes E, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler EJ (ed). *Drug Hypersensitivity*, Karger Basel, Switzerland 2007.
23. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER (eds). 8<sup>th</sup> ed. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Elsevier Saunders. 2014:1274-95.
24. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy. *J Allergy Immunol* 1991;87:226.
25. Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:184.
26. Attaway NJ, Jasin HM, Sullivan TJ. Familial drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:227.
27. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
28. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2011;12:118.
29. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
30. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-9.
31. Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B\*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:870-7.
32. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al; JSAR research group. HLA-B\*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 2010;51:2461-5.
33. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011 24;364:1134-43.
34. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554-8.
35. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
36. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:157-69.
37. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis pneumonia* and AIDS. *J Infect Dis* 1993;167:180.
38. Daftarian MP, Filion LG, Cameron W, et al. Immune response to sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:199.
39. Rose EW, McCloskey WW. Glutathione in hypersensitivity to trimethoprim/sulfamethoxazole in patients with HIV infection. *Ann Pharmacother* 1998;32:381.
40. Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. *Ann Pharmacother* 2003;37:1810-3.
41. Kems D, Shira JE, Go S, et al. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1973;125:187.
42. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:297-303.

43. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
44. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Immunologic principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune response elicited by drug treatment. *Drug Safe* 2000;23:483-507.
45. Schyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009;84:268-72.
46. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010;94:645-64.
47. Torres MJ, Blanca M. Complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenem and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94:805-20.
48. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signals. *J Immunol* 2007;178:5533-42.
49. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301-5.
50. Pichler WJ. Direct T cell stimulations by drug-bypassing the innate immune system. *Toxicology* 2005;209:95-100.
51. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions- new concepts. *Clin Exper Allergy* 2007;37:989-99.
52. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:317-23.
53. Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M. Generation and characterization of antigen-specific CD4+, CD8+ and CD++CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:973-81.
54. Christensen LH, Holm J, Lund G. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:298-304.
55. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.
56. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:429-51.
57. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585-606.
58. Sampson HA, Nunoz-Furlong A, Campbell RI. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
59. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Med* 2010;39:701-7.
60. Caubet J, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:559-67.
61. Schnyde B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Clin North Am* 2009;29:405-18.
62. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Clin North Am* 2004;24:357-71.
63. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
64. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
65. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;373-97.
66. McKenna JK, Lieferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Clin North Am* 2004;24:399-423.
67. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010;94:711-25.
68. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010;94:681-9.
69. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Inten Med* 2004;140:1001.
70. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(1 Pt 1):76.
71. Sogn DD, Evans R 3<sup>rd</sup>, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases

- Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med 1992;152:1025.*
72. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Immunology Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology of the SEAC. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:103-9.*
73. 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.*
74. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:503-16.*
75. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol 2009;1:80-90.*
76. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:291-6.*
77. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy 2003;58:854-63.*
78. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:567-84.*
79. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:299-304.*
80. Kowalski ML, Makowska J. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med 2006;5:399-406.*
81. Celik GE, Erkeköl FO, Aydın O, Demirel YS, Misirligil Z. Are drug provocation tests still necessary to test the safety of COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive NSAID hypersensitivity? *Allergol Immunopathol (Madr) 2013;41(3):181-8.*
82. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity-a consensus statement. *Allergy 2010;65:1357-66.*
83. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy 2013;68:844-52.*
84. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol 2004;114:213-25.*
85. Nolte H, Kowal K, DuBuske L. Overview of in vitro allergy tests. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
86. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.*
87. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.*
88. Macy E, Goldberg B, Poon KYT. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:136-41.*
89. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy 2001;56:862-70.*
90. Johannsson SGO, Adedayin J, van Hage M, Granneberg R, Nopp A. False-positive penicillin immunoassay. An unnoticed common problem. *J Allergy Clin Immunol 2013;132:235-37.*
91. Ebo DG, Leysen J, Mayorga A, Rozieres A, Knol EF, Terreherst I. The invitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy 2011;66:1275-86.*
92. Weck AD, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo MB, and members of ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate-type  $\beta$ -Lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: A multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:91-109.*
93. Çelik G, Bıvbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and effect of prostaglandin E2 on this release. *Clin Exp Allergy 2001;31:1615-22.*
94. Bıvbek S, Dursun AB, Birben E, Kalaycı O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol 2009;149:58-64.*

95. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:355-69.
96. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPIITest). *Allergy* 2005;60:1139-45.
97. Korosec P, Tisler U, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Acetylsalicylic acid-triggered 15-HETE generation by peripheral leukocytes for identifying ASA sensitivity. *Respir Med* 2011;105(Suppl 1):S81-S83.
98. Sainte-Laudy J, Valon C, Guerin JC. Analyse de l'expression membranaire du marqueur CD63 par activation du basophile humain. Application au diagnostic allergologique. *Allergie Immunol* 1994;26:211-4.
99. Metzelaar MJ, Wijngaard PL, Peters PJ, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK, Clevers HC. CD63 antigen, a novel lysosomal membrane glycoprotein, cloned by a screening procedure for intracellular antigens in eukaryotic cells. *J Biol Chem* 1991;266:3239-45.
100. Nishibori M, Cham B, McNicol A, Shalev A, Jain N, Gerard JM. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. *J Clin Invest* 1993;91:1775-82.
101. Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W, Sturn GJ. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation. *Cytometry Part B. (Clinical Cytometry)* 2010;78B:308-18.
102. Boumiza R, Debarb AL, Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy* 2005;30:3-9.
103. Song WJ, Chang YS. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Asia Pacific Allergy* 2013;3:266-80.
104. Torres MJ, Padiá A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1768-75.
105. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448-57.
106. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
107. Rodríguez-Trabado A, Cámara-Hijón C, Ramos-Cantariño A, et al. Basophil activation test for the in vitro diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:241-9.
108. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG, Saini SS, Adkinson NF. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1522-31.
109. Bavbek S, İkinçioğulları A, Dursun AB, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:261-70.
110. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:39-57.
111. Korosec P, Mavsar N, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Basophil responsiveness and clinical picture of acetylsalicylic acid intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:257-62.
112. Abuaf N, Rostane H, Barbara J, et al. Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hypersensitivity. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:580873. doi: 10.1155/2012/580873.
113. Lobera T, Audicana MT, Alarcon E, Longo N, Navarro B, Munoz D. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-11.
114. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1738-45.
115. Mayorga C, Andreu I, Aranda A, et al. Fluoroquinolone photodegradation influences specific basophil activation. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:377-82.



116. Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013;43:560-7.
117. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* 2011;66:247-54.
118. Hino M, Shimojo N, Ochiai H, et al. Expression of CD203c on basophils as a marker of immunoglobulin E-mediated (L)-asparaginase allergy. *Leuk Lymphoma* 2014 Jan;55(1):92-6.
119. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.
120. Luque I, Leyva L, Jose Torres M, et al. In vitro T cell responses to beta lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
121. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
122. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. ENDA; EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
123. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, et al. Characterization of drug-specific T-cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1393-403.
124. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype and cytokine profile of drug specific T cell clones. *Mol Pharmacol* 2003;63:732-41.
125. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008;63:181-8.
126. Weiss ME, Adkinson NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:731-44.
127. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
128. Barbaud A. Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger; 2007:366-79.
129. Drug allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
130. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14:2778-91.
131. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S67-73.
132. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.
133. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
134. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Derm* 2001;45:321-8.
135. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:517-35.
136. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013;68:1057-64.
137. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction, Clinical perspectives. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger; 2007:352-65.
138. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263-4.
139. Werner J, Pichler. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-Cell activation. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Switzerland: Karger; 2007:168-89.
140. Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. Patch testing in non-immediate drug eruptions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008;4:66-74.
141. Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:279-85.
142. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:e45.

143. Waton J, Tre'chot P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *BJD* 2009;160:786-94.
144. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005;85:491-6.
145. Romano A, Quaratino D, Papa G, et al. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513-7.
146. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
147. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:355-9.
148. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P. Benzyl penicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:249-53.
149. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16.
150. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, et al. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010;62:47-53.
151. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. On behalf of the Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-62.
152. Romano A, Viola M, Mondino C, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by *in vivo* tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169-74.
153. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Nonimmediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-8.
154. Empedrad R, Darter AM, Earl HS, et al. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
155. Broz P, Harr Th, Hecking C, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy* 2012;67:647-52.
156. Torres MJ, Blanca M; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal. *Allergy* 2006 61:910-1.
157. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502-5 e502.
158. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ, et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to beta-lactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006;61:947-51.
159. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:53-8.
160. Celik GE, Aydin Ö, Dogu F, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics can be made safely with current approaches. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:311-7.
161. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234-42.
162. Jonker MJ, Bruynzeel D. Anaphylactic reaction elicited by patch testing with diclofenac. *Contact Dermatitis* 2003;49:114-5.
163. Ulrich G, Schmutz JL, Trechot P, et al. Sensitization to petrolatum: an unusual cause of false positive drug patch tests. *Allergy* 2004;59:1006-9.
164. Bruze M, Isakson M, Gruvberger B, Frick-Engelfeldt M. Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. *Contact Dermatitis* 2007;56:281-5.
165. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004;18:679-82.
166. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999;41:185-9.
167. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.



168. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:405-10.
169. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:242-8.
170. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
171. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42-6.
172. Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:30-5.
173. Cham P, Warshaw EM. Patch testing for evaluating drug reactions due to systemic antibiotics. *Dermatitis* 2007;18:63-77.
174. Bruynzeel DP, Van Ketel WG. Patch testing in drug eruptions. *Semin Dermatol* 1989;8:196-203.
175. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Contact Dermatitis* 1993;28:190.
176. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-8.
177. Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk assessment of immediate systemic reactions from skin tests with  $\beta$ -lactam antibiotics. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:427-33.
178. Riezzo I, Bello S, Neri M, et al. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy* 2010;65:130-1.
179. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1181-3.
180. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:12.
181. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:2792-802.
182. Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2002;30:14-9.
183. Gleckman RA, Borrego F. Adverse reactions to antibiotics. *Postgrad Med* 1997;101:97-108.
184. Aberer W, Kränke B. Clinical manifestations and mechanisms of skin reactions after systemic drug administration. *Drug Discov Today Dis Mech* 2008;5:237-47.
185. Mahboob A, Haroon TS, Iqbal Z, Saleemi MA, Munir A. Fixed drug eruption and intradermal provocation tests. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:736-9.
186. Davis C, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:826-32.
187. Bernstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM. Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Dermatol* 2008;25:150-7.
188. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96:824-9.
189. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
190. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:523-32.
191. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006;90:233-60.
192. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
193. Aberer W, Zidarn M, Kränke B. IgE antibodies to penicillin are indicative for but not conclusive proof of penicillin allergy. *Br J Dermatol* 2006;154:1209-10.
194. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1103-8.

195. Kammerl MC, Schaefer RM, Schweda F, Schreiber M, Rieger GA, Kramer BK. Extracorporeal therapy with AN69 membranes in combination with ACE inhibition causing severe anaphylactoid reactions: still a current problem? *Clin Nephrol* 2000;53:486-8.
196. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Int Med* 2002;162:822-6.
197. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med* 1968;279:678-9.
198. Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Derm* 2006;54:290-4.
199. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921-4.
200. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
201. Batinac T, Sotošek Tokmadžić V, Peharda V, Brajac I. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: Analysis of 331 patients. *J Dermatol* 2013;40:522-7.
202. Hannuksela M, Salu H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221-7.
203. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
204. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42-6.
205. Demoly P, Romano A, Botelho C, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327-32.
206. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:491-505.
207. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013;33:135-45.
208. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity tononsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
209. WHO. International drug monitoring: the role of national centers. *Tech Rep Ser: WHO* 1972;498:1-25.
210. Gollapudi RR, Teirstein, Donald DD, Stevenson D, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-23.
211. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
212. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
213. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? -Validation from a Large Database. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:306-12.
214. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respir Med* 2013;107:967-74.
215. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;21;328(7437):434.
216. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:411-5.
217. Bavbek S, Yılmaz I, Celik G, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. *Allergol Immunopatol (Madr)* 2012;40:225-30.
218. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
219. Bavbek S, Dursun AB, Dursun E, Eryilmaz A, Misirligil Z. Safety of meloxicam in aspirin-hypersensitive patients with asthma and/or nasal polyps. A challenge-proven study. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:64-9.
220. Bavbek S, Celik G, Pasaoglu G, Misirligil Z. Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:57-62.
221. Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42:127-31.

222. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75.
223. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.
224. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771-5.
225. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-8.
226. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005;35:713-6.
227. Goksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol* 2010;37:973-9.
228. Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Clinical management of patients with a history of urticarial/angioedema induced by multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:126-33.
229. Cantoa MG, Andreub I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293-7.
230. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
231. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
232. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-19.
233. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:278-80.
234. Macy E, Schatz M, Lin CK, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009;13:12-8.
235. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35:445-55.
236. Girard GP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin, and the cephalosporins demonstrated in men. *Int Arch Allergy* 1968;33:428-38.
237. Adkinson NF, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis* 1985;4:5613-21.
238. Assem E, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man, II: the immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137:74-9.
239. Daulat SB, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1220-2.
240. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
241. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 1984;149:16-22.
242. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal González A, de Paz Arranz S, Rodríguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity. *Allergy* 1997;53:624-5.
243. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991;46:196-202.
244. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1102-7.
245. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1155-7.
246. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol in Practice* 2013;1:258-63.
247. Solensky R. Allergy to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1442 e1-e5.
248. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-63.
249. Bolzacchini E, Consonni V, Gramatica P, et al. Towards an in vitro test for the diagnosis of allergy to penicil-

- lins. Synthesis, characterization and use of beta-lactam and betalactam metabolite poly-L-lysines which recognize human IgE antibodies. *Bioconjugate Chemistry* 1999;10:332-7.
250. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363-5.
251. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, et al. Akım cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-86.
252. Li JT, Markus PJ, Osmon DR, Estes L, Gosselin VA, Hanssen AD. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:902-6.
253. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *Med Clin N Am* 2006;90:1257-64.
254. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (eds). *Allergy: Principles and Practice*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1993:1726-46.
255. Solensky R. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones antimicrobials. In: *Up To Date*, Adkinson NF (ed). *Up To Date*, Waltham, MA, 2013.
256. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: epidemiology, responsible allergens and management. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1-21.
257. Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000;22:798-817.
258. Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres Jaen MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:285-91.
259. Johannes CB, Ziyadeh N, Seeger JD, Tucker E, Reiter C, Faich G. Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf* 2007;30:705-13.
260. Sachs B, Riegel S, Seebeck J, et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Saf* 2006;29:1087-100.
261. Davila I, Diez ML, Quirce S, Fraj J, De La Hoz B, Lazaro M. Cross-reactivity between quinolones. Report of three cases. *Allergy* 1993;48:388-90.
262. Manfredi M, Severino M, Testi S, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:155-60.
263. Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5.
264. Gonzalez I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:146-9.
265. Anovadiya AP, Barvaliya MJ, Patel TK, Tripathi CB. Cross sensitivity between ciprofloxacin and levofloxacin for an immediate hypersensitivity reaction. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2:187-8.
266. Rouzaire P, Nosbaum A, Muller C, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2013;1:273-9.
267. Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramian A, Gonzalez Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:393-8.
268. Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. *Allergy* 2010;65:535-6.
269. Rouzaire P, Nosbaum A, Denis I, et al. Negativity of the basophil activation test in quinolone hypersensitivity: A breakthrough for provocation test decision-making. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:299-302.
270. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
271. Fernandez-Rivas M. Fixed drug eruption (FIE) caused by norfloxacin. *Allergy* 1997;52:477-8.
272. Garcia Rodriguez R, Galindo Bonilla PA, Feo Brito FJ, et al. Chronic desensitization to quinolones in fixed drug eruption. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:76-7.
273. Davila G, Ruiz-Hornillos J, Rojas P, De Castro F, Zubeldia JM. Toxic epidermal necrolysis induced by levofloxacin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:441-2.
274. Yoon SY, Bae YJ, Cho YS, Moon HB, Kim TB. Toxic epidermal necrolysis induced by ofloxacin. *Acta Derm Venereol* 2010;90:550-1.
275. Slama TG. Serum sickness-like illness associated with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:904-5.
276. Maunz G, Conzett T, Zimmerli W. Cutaneous vasculitis associated with fluoroquinolones. *Infection* 2009;37:466-8.

277. Ball P, Mandell L, Patou G, Dankner W, Tillotson G. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:421-9.
278. Araujo L, demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm des* 2008;14:2840-62.
279. Mori F, Barni S, Pucci N, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:417-9.
280. Jorro G, Morales C, Braso JV, Pelaez A. Anaphylaxis to erythromycin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:456-8.
281. Bottenberg MM, Wall GC, Hicklin GA. Apparent anaphylactoid reaction after treatment with a single dose of telithromycin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:89-91.
282. Borja JM, Galindo PA, Feo F, Gomez E, Lasanta A. Maculopapular exanthema from diacetyl-midecamycin (MOM). *Allergy* 1998;53:1004-5.
283. Freymond N, Catelain A, Cousin F, Nicolas JF. Skin delayed-type hypersensitivity to josamycin. *Allergy* 2003;58:1319-20.
284. Martins C, Freitas JD, Gonçalo M, Gonçalo S. Allergic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis* 1995;33:360.
285. Valsecchi R, Pansera B, Reseghetti A. Contact allergy to erythromycin. *Contact Dermatitis* 1996;34:428.
286. Florido Lopez JF, Lopez Serrano MC, Belchi Hernandez J, Estrada Rodriguez JL. Fixed eruption due to erythromycin. A case report. *Allergy* 1991;46:77-8.
287. Rosina P, Chierogato C, Schena D. Fixed drug eruption from clarithromycin. *Contact Dermatitis* 1998;38:105.
288. San Pedro de Saenz B, Gomez A, Quiralte J, Florido JF, Martin E, Hinojosa B. FIE to macrolides. *Allergy* 2002;57:55-6.
289. Brkljacic N, Gracin S, Prkacin I, Sabljak-Matovinovic M, Mrzljak A, Nemet Z. Stevens-Johnson syndrome as an unusual adverse effect of azithromycin. *Acta Dermatovenol Croat* 2006;14:40-5.
290. Lund Kofoed M, Oxholm A. Toxic epidermal necrolysis due to erythromycin. *Contact Dermatitis* 1985;13:273.
291. Khaldi N, Miras A, Gromb S. Toxic epidermal necrolysis and clarithromycin. *Can J Clin Pharmacol* 2005;12:264-8.
292. Gavura SR, Nusinowitz S. Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1998;32:543-5.
293. Terzano C, Petrojanni A. Clarithromycin and pulmonary infiltration with eosinophilia. *BMJ* 2003;326:1377-8.
294. Lopez Serrano C, Quiralte Enriquez J, Martinez Alzamora F. Urticaria from erythromycin. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993;21:225-6.
295. Igea JM, Quirce S, de la Hoz B, Fraj J, Pola J, Diez Gomez ML. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann Allergy* 1991;66:216-8.
296. Sanchez-Morillas L, Laguna-Martinez JJ, Reano-Martos M, Rojo-Andres E, Gomez-Tembleque P, Santaolalla-Montoya M. Hypersensitivity to spiramycin with good tolerance of other macrolides. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:417-8.
297. Igea JM, Lazaro M. Hypersensitivity reaction to clarithromycin. *Allergy* 1998;53:107-9.
298. Alonso JC, Melgosa AC, Gonzalo MJ, Garcia CM. Fixed drug eruption on the tongue due to clarithromycin. *Contact Dermatitis* 2005;53:121-2.
299. Solensky R. Hypersensitivity reactions to macrolides, aminoglycosides, tetracyclines, clindamycin and metronidazole. In: *Up To Date*, Adkinson NF (ed), *Up To Date*, Waltham, MA, 2013.
300. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis* 1982;4:426-8.
301. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349:1628-35.
302. Dibbern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:91-100.
303. Chantachaeng W, Chularojanamontri L, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:284-9.
304. Hemstreet BA, Page RL. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2006;26:551-7.
305. Montanaro A. Sulfonamide allergy in non HIV-infected patients. In: *Up To Date*, Adkinson NF (ed), *Up To Date*, Waltham, MA, 2013.
306. Lee AG, Anderson R, Kardon RH, Wall M. Presumed "sulfa allergy" in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide: cross-reactivity, myth or reality? *Am J Ophthalmol* 2004;138:114-8.
307. Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2005;39:290-301.



308. de Padua CA, Uter W, Schnuch A. Contact allergy to topical drugs: Prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:377-84.
309. Bensaid B, Rozieres A, Nosbaum A, Nicolas J, Berard F: Amikacin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: delayed skin test and ELIS-POT assay results allow the identification of the culprit drug. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1413-4.
310. Romano A, Viola M, Di Fonso M, Rosaria Perrone M, Gaeta F, Andriolo M. Anaphylaxis to streptomycin. *Allergy* 2002;57:1087-8.
311. Schulze S, Wollina U. Gentamicin-induced anaphylaxis. *Allergy* 2003;58:88-9.
312. İikura M, Yamaguchi M, Hirai K, et al. Case report: streptomycin-induced anaphylactic shock during oocyte retrieval procedures for in vitro fertilization. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:571-2.
313. Menendez Ramos F, Llamas Martin R, Zarco Olivo C, Dorado Bris JM, Merino Luque MV. Allergic contact dermatitis from tobramycin. *Contact Dermatitis* 1990;22:305-6.
314. de Padua CA M, Schnuch A, Lessmann H, et al. Contact allergy to neomycin sulphate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:725-33.
315. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O; French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol* 2012;166:1333-41.
316. Jang JW, Bae YJ, Kim YG, et al. A case of anaphylaxis to oral minocycline. *J Korean Med Sci* 2010;25:1231-3.
317. Ogita A, Takada K, Kawana S. Case of anaphylaxis due to tetracycline hydrochloride. *J Dermatol* 2011;38:597-9.
318. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133:1224-30.
319. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996;132:934-9.
320. Yoon J, Lee SH, Kim TH, Choi DJ, Kim JP, Yoon TJ. Concurrence of Stevens-Johnson syndrome and bilateral parotitis after minocycline therapy. *Case Rep Dermatol* 2010;2:88-94.
321. Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1633-40.
322. Okano M, Imai S. Anaphylactoid symptoms due to oral minocycline. *Acta Derm Venereol* 1996;76:164.
323. Bruynzeel DP, Feguson J, Andersen KI, et al. The European task force for photopatch testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *JEADV* 2004;18:679-82.
324. Asensio Sanchez T, Davila I, Moreno E. Anaphylaxis due to metronidazole with positive skin prik test. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:138-9.
325. Garcia-Rubio I, Martinez-Cocera C, Santos Magadan S, Rodriguez-Jimenez B, Vazquez-Cortes S. Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:70-2.
326. Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 1994;28:325-6.
327. Añibarro B, Fontela JL. Immediate rhinoconjunctivitis induced by metamizole and metronidazole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:345-6.
328. Prieto A, De Barrio M, Infante S, Torres A, Rubio M, Olalde S. Recurrent fixed drug eruption due to metronidazole elicited by patch test with tinidazole. *Contact Dermatitis* 2005;53:169-70.
329. Short KA, Fuller LC, Salisbury JR. Fixed drug eruption following metronidazole therapy and the use of topical provocation testing in diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:464-6.
330. Mahboob A, Haroon TS. Fixed drug eruption with alben-dazole and it's cross-sensitivity with metronidazole: a case report. *J Pak Med Assoc* 1998;48:316-7.
331. Thami GP, Kanwar AJ. Fixed drug eruption due to metronidazole and tinidazole without cross-sensitivity to secnidazole. *Dermatology* 1998;196:368.
332. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001;35:1458-64.
333. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180-5.
334. Glicklich D, Figura I. Vancomycin and cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1984;101:880.
335. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 2003;7:119-20.
336. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis* 1988;157:502-7.



337. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Clinical investigations: antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999;27:1732-7.
338. Anne S, Middleton E Jr, Reisman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. *Ann Allergy* 1994;73:402-4.
339. Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, Fine PL. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:633-5.
340. Hung YP, Lee NY, Chang CM, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. *Clin Ther* 2009;31:1977-86.
341. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007;46:654-5.
342. Kwon HS, Chang YS, Jeong YY, et al. A case of hypersensitivity syndrome to both vancomycin and teicoplanin. *J Korean Med Sci* 2006;21:1108-10.
343. Boet S, Noblet C, Haas-Hubscher C, Picard D, Musette P, Dureuil B. Severe vancomycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome imitating septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:791-3.
344. Alexander II, Greenberger PA. Vancomycin-induced Stevens-Johnson syndrome. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:75-8.
345. Gilmore ES, Friedman JS, Morrell DS. Extensive fixed drug eruption secondary to vancomycin. *Pediatr Dermatol* 2004;21:600-2.
346. Felix-Getzik E, Sylvia LM. Vancomycin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Pharmacotherapy* 2009;29:846-51.
347. Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. *Pharmacology* 2008;82:138-4.
348. Marshall C, Street A, Galbraith K. Glycopeptide-induced vasculitis--cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin. *J Infect* 1998;37:82-3.
349. Renz CL, Laroche D, Thurn JD, et al. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology* 1998;89:620-5.
350. Bernedo N, Gonzalez I, Gastaminza G, Audicana M, Fernandez E, Munoz D. Positive patch test in vancomycin allergy. *Contact Dermatitis* 2001;45:43.
351. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:361-8.
352. Meters PM, Laxenaire MC, Lienhart A, and working group for the SFAR and Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P, for ENDA and EAACI interst group on drug Allergy and hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
353. Morgan GE, Mikhail MS, eds. Section II: Clinical Pharmacology. In: *Clinical Anesthesiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Prentice Hall International (UK) Limited, USA 1996:128-209.
354. Metres PM, Alla F, Tréchet P, Pharm D, Auray Y, Jougat E, and the Group d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranethétiques. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-73.
355. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Peter GH. IgE sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011;66:955-60.
356. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1014-20.
357. Hsu DC, Stack AM, Wiley JF. Infiltration of local anaesthetics. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) © 2013 UpToDate® 10.05.2013.
358. Özşeker ZF. Lokal anestezipler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:34-6.
359. Schatz M, Adkinson NF, Feldweg AM. Allergic reactions to local anaesthetics. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) © 2013 UpToDate® 10.05.2013
360. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. Ig-E mediated allergy to local anaesthetics: seperating fact from perception: a UK perspective. *British Journal of anaesthesia* 2012;108:903-11.
361. Solensky R, Khan DA. Drug allergy: An updated practise parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010;105:259-73-e78.
362. Lukawska J, Caballero MR, Tsabouri S, Dugue P. Hypersensitivity to local anaesthetics- 6 facts and 7 myths. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2009;22:117-221.
363. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anaesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933-7.
364. Kahn D, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126-37.

365. Calderon AL, Diot N, Benatir F, et al. Immediate allergic cross-reactivity to levobupivacaine and ropivacaine. *Anaesthesia* 2013;68:203-5.
366. Zilinskaite L, Tamasauskas D, Kvedariene V, Sitkauskiene B. Self-reported drug allergy in health care workers in conservative and surgical medicine departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:357-62.
367. Thyssen JP, Menne T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics-update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
368. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:595-601.
369. Pichler WJ, Adkinson NF, Feldweg AM. An approach to the patient with drug allergy. *www.uptodate.com*® 2013 UpToDate® 11.09.2012.
370. Spring S, Pratt M, Chaplin A. Contact dermatitis to topical medicaments: a retrospective chart review from the Ottawa Hospital Patch Test Clinic. *Dermatitis* 2012;23:210-3.
371. Becker DE, Reed KL. Local anaesthetics: Review of pharmacological considerations. *Anaesth Prog* 2012;59:90-102.
372. Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse reactions to food and drug additives. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate TS, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practise*. 6<sup>th</sup> ed. Mosby, Philadelphia 2003:1645-63.
373. Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate TS, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practise*. 6<sup>th</sup> ed. Mosby, Philadelphia 2003:1679-94.
374. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dental Clinics of North America* 2010;54:655-64.
375. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Australian Dental Journal* 2011;56:148-53.
376. Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. In: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD (eds). *Allergy*. 4<sup>th</sup> ed. 2012 Edinburg Elsevier Saunders: 325-30.
377. Eker A. Modern İlaç Rehberi 2013, Ankara Özyurt Matbaacılık.
378. Anderson JA. Allergic and allergic-like reactions to drugs and other therapeutic agents. In: Lieberman P, Anderson JA (eds). *Allergic Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. New Jersey: Humana Press, Totowa, 2007:295-317.
379. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:342-5.
380. Lochmatter P, Zavadniak A, Pichler WJ. In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:537-5531.
381. Hausmann OV, Gentinetta T, Britts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:555-66.
382. Pavlidakey PG, Brodell EE, Helms SE. Diphenhydramine as an alternative local anesthetic agent. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009;2:37-40.
383. Jolliffe VM, Sinclair RD. Excision biopsy in a patient with suspected local anaesthetic allergy: use of 0.9% saline with benzyl alcohol as local anesthesia. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:862-4.
384. Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:469-96.
385. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media. Is there an allergic mechanism. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:453-68.
386. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4.
387. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:825-32.
388. Pedersen SH, Sualand MG, Reiss AL, Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 1998;39:344-8.
389. Schild HH, Kuhl CK, Hobner-steiner U, Böhm I, Spech U. Adverse events after unenhanced, monomeric and dimeric contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;240:56-64.
390. Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:345-53.
391. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:805-10.
392. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1072-7.

393. Goksel O, Aydin O, Atasoy C, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis - a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:297-305.
394. Torres MJ, Gomez F, Dona I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929-35.
395. Marshall GD, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy* 1991;67:70-4.
396. Romano A, Artesani MC, Andriolo M, et al. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds. *Radiology* 2002;225:466-70.
397. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, ve ark. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258-62.
398. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilla N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug targets* 2010;9:206-13.
399. Muallooglu S, Disel U, Mertsoylu H, et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institution experience. *J BUON* 2013;18:261-7.
400. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
401. DeMoor PA, Matusov Y, Kelly C, et al. A Retrospective review of the frequency and nature of acute hypersensitivity reactions at a medium-sized infusion center: comparison to reported values and inconsistencies found in literature. *J Cancer* 2011;2:153-64.
402. Kyoko S, Kenzou S, Yasuo T, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2011;8:210-5.
403. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharm* 2013;69:1739-46.
404. Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist* 2007;12:601-9.
405. Castells M. Drug desensitization in oncology: Chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007:413-25.
406. Goksel O, Goksel T, Cok G, et al. Hypersensitivity to chemotherapeutics: a cross sectional study with 35 desensitizations. *Int J Clin Oncol* DOI 10.1007/s10147-014-0722-2.
407. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8,5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8,5x11.pdf) (accessed on Dec 2013)
408. Gaducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:615-20.
409. Jones R, Ryan M, Friedlander M. Carboplatin hypersensitivity reactions: re-treatment with cisplatin desensitisation. *Gynecol Oncol* 2003;89:112-5.
410. Price KS, Castells M. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:205-8.
411. Ardavanis A, Tyrfonopoulos D, Yiotis I, et al. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs* 2004;15:581-5.
412. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;3:253-62.
413. Earl M. Incidence and management of asparaginase associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv hematomol Oncol* 2009;7:600-6.
414. Liu C, Kawedia JD, Cheng C, et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;11:2303-9.
415. Collier K, Schink C, Young Am, How K, Secki M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:51-5.
416. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Review of Clinical Immunology* 2012;8:43-54.
417. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:900-5.
418. Kowalski ML, Demoly P, Pichler W, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to drugs and biological agents. In: Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF (eds). *World Allergy Organisation White Book on Allergy*, 2011;57:57-61.
419. Purcell RT, Lockey RF. Immunologic responses to therapeutic biologic agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:335-42.

420. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-55.
421. Andrade P, Barros L, Gonçalo M. Type 1 Ig-E mediated allergy to human insulin, insulin analogues and beta-lactam antibiotics. *An Bras Dermatol* 2012;87:917-9.
422. Jacquier J, Chik L, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabetic medicine* 2013;30:977-85.
423. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin (Case) Report. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:317-20.
424. Kalpaklioglu AF, Kavut AB, Erdemoglu AK. Desensitization in Interferon-  $\beta$ 1a Allergy: A Case Report. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:178-80.
425. Kohler G, Milstein C. Pillars article: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-7. *J Immunol* 2005;174:2453-5.
426. Grupta N, Srivastava A. Monoclonal antibodies: Targeted therapy. *Indian J Pharmacol* 2006;38:390-6.
427. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:108-11.
428. Gupta A, Unglik G, Macrae FA. Bilateral parotidomegaly following anaphylaxis to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1288-9.
429. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Risi PLCM. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16.
430. Bavbek S, Ataman S, Bankova L, Castells M. Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:204-6.
431. Shakoor N, Michaiska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359(9306):579-80.
432. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66:1256-7.
433. Hainsworth JD. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma interim follow-up of a multicenter phase II trial. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 2):25-9.
434. Mariotte D, Dupont B, Gervais R, et al. Anti-cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab-induced anaphylaxis. *Landes Bioscience* 2011;3:396-401.
435. Michel S, Scherer K, Heijnen IA, Bircher AJ. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy* 2014;69:403-5.
436. Nielsen DL, Pfeiffer P, Jensen BV. Six cases of treatment with panitumumab in patients with severe hypersensitivity reactions to cetuximab. *Annals of Oncology*. 2009;20:798.
437. Desai D, Mansky RG, Milner JD, et al. Anaphylactic reaction to anakinra in a rheumatoid arthritis patient intolerant to multiple nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals Pharmacother* 2009;43:967-72.
438. Soyuyğit S, Kendirlihan R, Aydın O, Celik GE. Successful desensitization with anakinra in a case with immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:325-6.
439. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
440. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *Landes Bioscience* 2009;1:237-46.
441. Leonard Patricia A, Woodside Kenneth J, Gugliuzza Kristene K, Sur Sanjiv Daller John A. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation* 2002;1697-700.
442. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
443. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
444. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after oma-



- lizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378-81.
445. Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:313-9.
446. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:32. doi: 10.1186/1710-1492-6-32.
447. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):155-65.
448. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* 2011;29:300-5.
449. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348-55.
450. Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, et al. Human insulin allergy-immEDIATE and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:67-70.
451. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Insulin. In: Vervloet D, Pradal M, Castelain M. (eds). *Drug Allergy*. 3<sup>rd</sup> ed. Uppsala, Sweden: Pharmacia; 1999:230-4.
452. Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:416-21.
453. deShazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlation of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:229-37.
454. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies*. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661-7.
455. Matheu V, Franco A, Perez E, Hernandez M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1471-2.
456. Chng HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin. *Allergy* 1995;50:984-7.
457. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161-6.
458. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:30.
459. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919-20.
460. Eguiluz-Gracia I, Rodríguez-Alvarez M, Cimarra-Alvarez M, Sanabria-Pérez MC, Martínez-Cócerca C. Desensitization for insulin allergy: a useful treatment also for local forms. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:215-6.
461. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med* 2013 Mar 21. doi: 10.1111/dme.12194. (Epub ahead of print)
462. Baeck M, Pilette C, Drieghe J, Goossens A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol* 2010;20:102.
463. Davis MD, el-Azhary RA, Farmer SA. Results of patch testing to a corticosteroid series: a retrospective review of 1188 patients during 6 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:921.
464. Rachid R, Leslie D, Schneider L, Twarog F. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:524.
465. Kamm GL, Hagemeyer KO. Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999;33:451.
466. Ventura MT, Calogiuri GF, Matino MG, et al. Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:39.
467. Kosari P, Alikhan A, Sockolov M, Feldman SR. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2010;21:148-53.
468. AllergEAZE: The art and science of patch testing. Calgary, Canada: Smart Practice Canada; 2009, Available at: <http://allergeaze.com/>
469. Chemotechnique Diagnostics: Allergens. Products 2009, Vellinge, Sweden. Available at: <http://www.chemotechnique.se/>
470. Jethava A, Mathew J, Dasanu CA. Anaphylactic reactions with intravenous vitamin K: lessons from the bedside. *Conn Med* 2012;76:549-50.
471. Wjasow C, McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. *J Emerg Med* 2003;24:169-72.
472. de la Rubia J, Grau E, Montserrat I, Zuazu I, Payá A. Anaphylactic shock and vitamin K1. *Ann Intern Med* 1989;110:943.

473. Kartal O, Gulec M, Demirel F, Yesillik S, Caliskaner Z, Senner O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:324-5.
474. Caballero MR, Lukawska J, Lee TH, Dugué P. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. *Allergy* 2007;62:1341-2.
475. Heyworth-Smith D, Hogan PG. Allergy to hydroxycobalamin, with tolerance of cyanocobalamin. *Med J Aust* 2002;177:162-3.
476. de Blay F, Sager MF, Hirth C, et al. IgE-mediated reaction to hydroxocobalamin injection in patient with pernicious anaemia. *Lancet* 1992;339(8808):1535-6.
477. Donado CD, Díez EM. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol* 2010;37:1975-6.
478. Mates M, Zevin S, Breuer GS, Navon P, Nesher G. Desensitization to hydroxychloroquine--experience of 4 patients. *J Rheumatol* 2006;33:814-6.
479. Pérez-Ezquerria PR, de Barrio Fernández M, de Castro Martínez FJ, Ruiz Hornillos FJ, Prieto García A. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:174-5.
480. Lisi P, Assalve D, Hansel K. Phototoxic and photoallergic dermatitis caused by hydroxychloroquine. *Contact Dermatitis* 50:255-6.
481. Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol* 2009;28:1449-52.
482. Caramaschi P, Barbazza R, Tinazzi I, Biasi D. Desensitization to hydroxychloroquine: 4 cases. *J Rheumatol* 2011;38:2267.
483. Shibata H, Hayakawa H, Hirukawa M, Tadokoro K, Ogata E. Hyper-sensitivity caused by synthetic thyroid hormones in hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1986;146:1624-52.
484. Sala A, Labrador-Horrillo M, Guilarte M, Luengo O, Rueda M, Cardona V. Immediate-type hypersensitivity reaction to levothyroxine and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:513-4.
485. Demirel F, Gulec M, Kartal O, et al. Successful oral desensitization to levothyroxine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:146-7.
486. Wu R, Li R. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: 11 case report. *Rheumatol Int* 2012;32:679-81.
487. Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS. Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test. *Allergy* 2010;65:407-9.
488. Demirel F, Gulec M, Kartal O, et al. Successful desensitization with propylthiouracil in two patients. *Allergy* 2013;68(Suppl 97):214.
489. Yamadori Y, Oiso N, Hirao A, Kawara S, Kawada A. Allergic contact dermatitis from dibucaine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and naphazoline hydrochloride in an over-the-counter topical antiseptic. *Contact Dermatitis* 2009;61:52-3.
490. Kränke B, Kern T. Multilocalized fixed drug eruption to the antihistamine cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:988.
491. Demirel F, Gulec M, Kartal O, et al. Allergic reaction to chlorpheniramine maleate: a case report. *Allergy* 2013;68(Suppl 97):213.
492. Thurot-Guillou C, Bourrain JL, Jacquier JP, Beani JC. Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. *Eur J Dermatol* 2007;17(2):170-1.
493. Cáceres Calle O, Fernández-Benítez M. Allergy to dexchlorpheniramine. Study of a case *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:306-9.
494. Aydın O, Celik G, Misirligil Z. Antihistamines in chronic urticaria: threat or treat? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(5):307-9.
495. Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU. A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007;62:819-21.
496. Bessmertny O, Pham T. Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:34-9.
497. Gaig P, García-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug neosensitization during anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:321-6.
498. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501.
499. Smith H, Newton R. Adverse reactions to carbamazepine managed by desensitisation. *Lancet* 1985;1(8431):753.
500. Itomi S, Okumura A, Ikuta T, Negoro T, Watanabe K. Phenytoin desensitization in a child with symptomatic localization-related epilepsy. *Brain Dev* 2007;29:121-3.



501. Butte MJ, Dodson B, Dioun A. Pentobarbital desensitization in a 3-month-old child. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:225-7.
502. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-30.
503. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:348-53.
504. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs. *Allergy* 2007;62:1342-3.
505. Thakor AS, Burke A, Handfield-Jones S, Sinha A, Palmer M, Burns A. Toxic epidermal necrolysis and neutropenia: complications of omeprazole. *Australas J Dermatol* 2009;50:207-10.
506. Heaton NR, Edmonds EV, Francis ND, Bunker CB, Bowling JC, Morar N. Fatal toxic epidermal necrolysis due to lansoprazole. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:612-3.
507. González P, Soriano V, López P, Niveiro E. Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:342-3.
508. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:157-61.
509. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:57-60.
510. Abdul Razzak E, Tomás M, Tornero P, Herrero T. Nine cases of allergy to omeprazole. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:228-30.
511. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:547-9.
512. Özdemir SK, Yılmaz I, Aydın Ö, et al. Immediate type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: Usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013;68(8):1008-14.
513. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-62.
514. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-53.
515. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole. *Clin Drug Investig* 2010;30:559-63.
516. Garrido S, Cumplido JA, Rábano A, Martínez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:140-1.
517. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabrerós MI, González Sánchez LA, Mosquera MR, García Cubero A. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:707-8.
518. Tayman C, Mete E, Catal F, Tonbul A. Hypersensitivity reaction to omeprazole in a child. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:64-79.
519. Garmendio Zallo M, Sánchez Azkarate A, Kraemer Mbula R, Liarte Ruano I, Nuñez Hernandez A, Cid de Rivera C. Cross reactivity among proton pump inhibitors: does it exist? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:92-5.
520. Karabacak E, Kutlu A, Aydin E, Ozturk S. Hypersensitivity to lansoprazole with tolerance to other proton pump inhibitors: does cross-reactivity between proton pump inhibitors really exist? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:136-7.
521. Confino-Cohen R, Goldberg A. Anaphylaxis to omeprazole: diagnosis and desensitization protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:33-6.
522. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005;105:453-63.
523. Hirsh J, Raschke R. Heparin and lowmolecularweight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:1885-2035. 3.
524. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990;40:498-530.
525. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61:1432-40.
526. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2005;94:1265-9.

527. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297-310.
528. Harr T, Scherer K, Tsakiris D, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to several low molecular weight heparins and tolerance of unfractionated heparin and fondaparinux. *Allergy* 2006;61:787-8.
529. Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:273-83.
530. Jappe U, Gollnick H. Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. *Diagnostic and therapeutic alternatives. Hautarzt* 1999;50:406-11.
531. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis-a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:249-54.
532. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003;108:2062-5.
533. Greinacher A, Eichler P, Albrecht D, Strobel U, Potzsch B, Eriksson BI. Antihirudin antibodies following low-dose subcutaneous treatment with desirudin for thrombosis prophylaxis after hip-replacement surgery: incidence and clinical relevance. *Blood* 2003;101:2617-9.
534. Bircher AJ, Czendlik C, Langauer Messmer S, Muller P, Howald H. Acute urticaria from subcutaneous recombinant hirudin. Evidence for an IgG-mediated hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:994-6.
535. Zollner TM, Gall H, Volpel H, Kaufmann R. Type IV allergy to natural hirudin confirmed by in vitro stimulation with recombinant hirudin. *Contact Dermatitis* 1996;35:59-60.
536. Smith KJ, Rosario-Collazo J, Skelton H. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to hirudin. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1585-7.
537. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87:266-72. 33.
538. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;57:233-7.
539. Jorg I, Fenyvesi T, Harenberg J. Anticoagulant-related skin reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:287-94.
540. Koch P. Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids. Tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2003;49:276-280. 53.
541. Nicolie B, Bonneau JC, Le Sellin J, Gay G, Leclere JM, Drouet M. Delayed hypersensitivity to heparins and heparinoids. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:47-50.
542. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;110:e454-8.
543. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-37S.
544. Hohenstein E, Tsakiris D, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to the ultra- low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2004;51:149-51.
545. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparindependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139-44.
546. Maetzke J, Hinrichs R, Schneider LA, Scharffetter-Kochanek K. Unexpected delayed-type hypersensitivity skin reactions to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Allergy* 2005;60:413-5.
547. Maetzke J, Hinrichs R, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Fondaparinux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. *Allergy* 2004;59:237-8.
548. Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. *Mayo Clin Proc* 2010;85:913-9.
549. Koch P, MunBinger T, Rupp-John C, Uhl K. Delayed-type hypersensitivity skin reactions by subcutaneous unfractionated and low molecular-weight heparins: tolerance of a new recombinant hirudin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:612-9.
550. Schiffner R, Glaessl A, Landthaler M, Stolz W. Tolerance of desirudin in a patient with generalized eczema after intravenous challenge with heparin and a delayed-type skin reaction to high and low molecular weight heparins and danaparoid. *Contact Dermat* 2000;42:49.
551. Maroto-litani M, Higaki Y, Kawashima M. Cutaneous allergic reaction to heparins: subcutaneous but not intravenous provocation. *Contact Dermatitis* 2005;52:228-30.
552. Harr T, Scherer K, Tsakiris D, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to several low molecular weight heparins and tolerance of unfractionated heparin and fondaparinux. *Swiss Med Wkly* 2005;135:0S17.
553. Kavut AB, Koca E. Successful desensitization with unfractionated heparin in a patient with heparin allergy and

- tolerance to fondaparinux. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:162-6.
554. Ortega N, Castillo R, Blanco C, Álvarez M, Carrillo T. Oral iron cutaneous reaction and successful desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:43-5.
555. Ito A, Nomura K, Hashimoto I. Pustular drug eruption induced by ferrous fumarate. *Dermatology* 1996;192:294-5.
556. Kawada A, Hiruma M, Noguchi H, et al. Photosensitivity due to sodium ferrous citrate. *Contact Dermatitis* 1996;34:77.
557. Niemi KM, Kangas K. Non-thrombocytopenic purpura. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1978;58:337-42.
558. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am Journal of Kidney Diseases* 1996;28:529-34.
559. Bailey G, Strub R, Klein R, Salvaggio J. Dextran-induced anaphylaxis. *JAMA* 1967;200:889-91.
560. Bielory L. Serum sickness from iron-dextran administration. *Acta Haematol* 1990;83:166-8.
561. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:305-8.
562. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al; Ferrlecit Publication Committee. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran *Kidney Int* 2002;61:1830-9.
563. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1443-9. Epub 2005 Apr 26.
564. Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Adverse reactions to vaccines. *Allergol Immunopathol* 2003;31:125-38.
565. Sugai K, Shiga A, Okada K, et al. Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies. *Vaccine* 2007;25:3454-63.
566. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:E27.
567. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
568. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003;13:10-5.
569. Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Clinical and immunological studies. Allergy* 1980;35:581-7.
570. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-4.
571. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-72.
572. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058-61.
573. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 2001;19:4588-91.
574. Pönnighaus JM, Fine PE, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991;337(8748):1039.
575. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:341-4.
576. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 2001;56:536-9.
577. Claude Ponvert, Smail Hadj-Rabia, Pierre Scheinmann. Allergy and Pseudoallergy to drugs and vaccines in children. Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity* 2007:321-39.
578. Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child* 2000;83:128-31.
579. Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, Sakai RS, Le CT. Petechiae and urticaria after DTP vaccination: detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens. *J Pediatr* 1986;109:1009-12.
580. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878-81.
581. Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990;263:269-71.

582. Netterlid E, Bruze M, Hindsén M, Isaksson M, Olin P. Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium. *Vaccine* 2004;22(27-28):3698-706.
583. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64-9.
584. Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man: role of dextran reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;52(1-4):145-59.
585. Martorell A, Alonso E, Boné J, et al. Food allergy committee of SEICAP. Position document IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Jul 2. pii: S0301-0546(13)00140-7. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005.
586. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:309.
587. Upton JE, Hummel DB, Kasprzak A, Atkinson AR. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:2.
588. Singhal N, Skarma PK, Kumar N, Dudhe R. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance. *J Chem Pharm Res* 2011;3:126-33.
589. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:616-7.
590. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses *Drugs* 1990;39:877-916.
591. Craig TJ. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:845-6.
592. Neuhaus G, Pavic N, Pletscher M. Anaphylactic reaction after oral fluconazole. *BMJ* 1991;302:1341.
593. Abbott M, Hughes DL, Patel R, Kinghorn GR. Angio-edema after fluconazole. *Lancet* 1991;338:633.
594. Muñoz P, Moreno S, Berenguer J, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Fluconazole-related hepatotoxicity in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1991;151:1020-1.
595. Fabre B, Albes B, Belhadjali H, Bazez J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to fluconazole. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:294-7.
596. Morgan JM, Carmichael AJ. Fixed drug eruption with fluconazole. *BMJ* 1994;308:454.
597. Azon-Masoliver A, Vilaplana J. Fluconazole induced toxic epidermal necrolysis in a patient with HIV infection. *Dermatology* 1993;187:268-9.
598. Di Leo E, Nettis E, Priore MG, Ferrannini A, Vacca A. Maculopapular rash due to fluconazole. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:404.
599. Heikkilä H, Timonen K, Stubb S. Fixed drug eruption due to fluconazole. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 2):883-4.
600. Bavbek S, Yılmaz I, Sözen ZC. Fixed drug eruption caused by ornidazole and fluconazole but not isoconazole, itraconazole, ketoconazole and metronidazole. *J Dermatol*. 2013;40:134-5.
601. Nakai N, Katoh N. Fixed drug eruption caused by fluconazole: a case report and mini-review of the literature. *Allergology International* 2013;62:139-14.
602. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol* 2006;45:897-908.
603. Beecker J, Colantonio S. Fixed drug eruption due to fluconazole. *CMAJ* 2012;184:675.
604. Gupta R, Thami GP. Fixed drug eruption caused by itraconazole: reactivity and cross reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:521-2.
605. Pinto A, Chan RC. Lack of allergic cross-reactivity between fluconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1715-6.
606. Jariwala S, Vernon N, de Vos G. A novel method of desensitization for fluconazole hypersensitivity in a patient with AIDS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:542-3.
607. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002;29:2403-6.
608. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 2013;12:19-28.
609. Benito-Leon J, Porta-Etessam J. Guillain-Barre syndrome and allopurinol-induced hypersensitivity. *Eur Neurol* 2001;45:186-7.



610. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. *Ann Rheum Dis* 1981;40:245-9.
611. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-55.
612. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
613. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
614. Melsom R. Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1301.
615. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
616. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
617. Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 2011;12:118.
618. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005;152:968-74.
619. Lockard Jr. O, Harmon C, Nolph K, Irvin W. Allergic reaction to allopurinol with cross-reactivity to oxypurinol. *Ann Intern Med* 1976;85:333-5.
620. Bardin T. Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol. *Joint Bone Spine* 2004;71:481-5.
621. Bomalaski JS, Clark MA. Serum uric acid-lowering therapies: where are we heading in management of hyperuricemia and the potential role of uricase. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:240-7.
622. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1047-54.
623. Richette P, Bardin T. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:338-42.
624. Wipfler-Freibmuth E, Dejaco C, Duftner C, Gaugg M, Kriessmayr-Lungkofler M, Schirmer M. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe acute gout: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:658-60.
625. Yu KH. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov* 2007;1:69-75.
626. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol* 2011;38:1957-9.
627. Calogiuri G, Satriano F, Muratore L, et al. Therapeutic alternatives in a patient with DRESS syndrome induced by allopurinol. *J Invest Allergol Clin Immuno* 2009;19:333-4.
628. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, et al. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 2013;12:19-28.
629. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231-8.
630. Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992;93:299-302.
631. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Safety* 1999;21:171-85.
632. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:971-9.
633. Immune Deficiency Foundation. Treatment experiences and preferences of patients with primary immune deficiency diseases: first national survey, 2003. Available at: [http://www.primaryimmune.org/publications/surveys/Treatment\\_Experiences\\_and\\_Preferences\\_\(2003\).pdf](http://www.primaryimmune.org/publications/surveys/Treatment_Experiences_and_Preferences_(2003).pdf). Accessed September 22, 2008.
634. Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
635. Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol* 2007;122:156-62.

636. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1238-9.
637. Sloan EM, Fox SM, Banks SM, Klein HG. Preparation of IgA-deficient platelets. *Transfusion* 1990;30:322-6.
638. Win N, Hambley H, Heaton N, Williams R. Transfusion support for a patient with severe common variable immunodeficiency with anti-IgA undergoing orthotopic liver transplantation. *Vox Sang* 1997;72:251.
639. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Longterm use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993;13:272-8.
640. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991;338:162-6.
641. Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, Kalus U, Suttorp N, Kiesewetter H. A new strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion* 2004;44:509-11.
642. Gruchalla RS. Acute drug desensitization. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):63-4.
643. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:425-43.
644. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21<sup>st</sup> century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
645. del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:217-33.
646. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:3-9.
647. Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1575-84. 11.
648. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug Desensitization in the Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies and Chemotherapy. *BioDrugs* 2013 Aug 30.
649. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Rumi G, Caruso C, Romano A. Cross-reactive reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Pharm Des* 2008;14:2826-32.
650. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
651. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, et al. Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:172-4.
652. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:261-6.
653. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:275-82.
654. Graybill JR, Sande MA, Reinartz JA, Shapiro SR. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. *South Med J* 1974;67:62-4.
655. Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. *Respirology* 2003;8:359-64.
656. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:426-32.
657. Legere HJ 3<sup>rd</sup>, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009;8:418-24.
658. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:282-5.
659. Carr A, Cooper DA. Pathogenesis and management of HIV-associated drug hypersensitivity. In: Volberding P, Jacobson MA, eds. *AIDS Clinical Review*. New York: Marcel Dekker; 1995:65.
660. Caumes E, Gueronprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465-9.
661. Patriarca G, Schiavino D, Buonomo A, Aruanno A, Altomonte G, Nucera E. Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:309-11.
662. Lin RY. Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. *Arch Intern Med* 1990;150:2197-8.



663. Wong JT, Ripple RE, MacLean JA, Marks DR, Bloch KJ. Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by a rapid continuous intravenous protocol. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(2 Pt 1):189-94.
664. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(6 Pt 1):1001-2.
665. Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1426-7.
666. Bircher AJ, Rutishauser M. Oral "desensitization" of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. *Allergy* 1997;52:1246-8.
667. Holmes NE, Hodgkinson M, Dendle C, Korman TM. Report of oral clarithromycin desensitization. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:323-4,32.
668. Swamy N, Laurie SA, Ruiz-Huidobro E, Khan DA. Successful clarithromycin desensitization in a multiple macrolide-allergic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:489-90.
669. Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:336-8.
670. Buerger S, Scherer K, Häusermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:20-6.
671. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540-1.
672. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt):815-7.
673. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98:1518-9.
674. Wilson JW, Kelkar P, Frigas E. Para-aminosalicylic acid (PAS) desensitization review in a case of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:493-7.
675. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:155-60.
676. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-99.
677. Cornejo-Garcia JA, Blanca-López N, Doña I, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009;10:971-80.
678. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(1 Pt 1):11-9.
679. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:801-4.
680. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:406-10.
681. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:286-7.
682. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:588-94.
683. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:211-22.
684. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:155-63.
685. Grzelewska-Rzymowska I, Roznlecki J, Szmidski M. Aspirin "desensitization" in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988;16:305-8.
686. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:997-1001.
687. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2013;36:25-30.
688. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007;41:61-7.

689. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509-10.
690. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;101:786-9.
691. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:338-4.
692. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
693. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
694. Williams AN, Woessner KM. The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:245-52.
695. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:571-8.
696. Ludington WE, Mehra P, Stevenson DD, Simon RA. Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:688-93.
697. Williams AN, Simon RA, Woessner KM, Stevenson DD. The relationship between historical aspirin-induced asthma and severity of asthma induced during oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:273-7.
698. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420-5.
699. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013 Oct 14. doi: 10.1111/all.12269.
700. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008;63:1228-34.
701. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013;68:659-65.
702. Jung AC, Paauw DS. Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1994;154:2402-6.
703. Magpantay G, Cardile AP, Madar CS, Hsue G, Belnap C. Antibiotic desensitization therapy in secondary syphilis and *Listeria* infection: case reports and review of desensitization therapy. *Hawaii Med J* 2011;70:266-8.
704. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:500-8.
705. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
706. Wilson DL, Owens RC Jr, Zuckerman JB. Successful meropenem desensitization in a patient with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1424-8.
707. Papakonstantinou G, Bogner JR, Hofmeister F, Hehlmann R. Cefotaxime desensitization. *Clin Investig* 1993;71:165-7.
708. Ghosal S, Taylor CJ. Intravenous desensitization to ceftazidime in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:556-7.
709. Win PH, Brown H, Zankar A, Ballas ZK, Hussain I. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:225-8.
710. Gorman SK, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid imipenem/cilastin desensitization for multidrug-resistant *Acinetobacter pneumonia*. *Ann Pharmacother* 2003;37:513-6.
711. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9.
712. Kitazawa T, Ota Y, Kada N, et al. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. *Intern Med* 2006;45:317-21.
713. Cawley MJ, Lipka O. Intravenous linezolid administered orally: a novel desensitization strategy. *Pharmacotherapy* 2006;26:563-8.
714. Erdem G, Staat MA, Connelly BL, Assaad A. Anaphylactic reaction to ciprofloxacin in a toddler: successful desensitization. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:563-4.
715. Holmes NE, Hodgkinson M, Dendle C, Korman TM. Report of oral clarithromycin desensitization. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:323-4.
716. Lavergne SN, Whitaker P, Peckham D, Conway S, Park BK, Naisbitt DJ. Drug metabolite-specific lymphocyte res-

- ponses in sulfamethoxazole allergic patients with cystic fibrosis. *Chem Res Toxicol.* 2010;23:1009-11
717. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1001-5.
718. Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, et al. The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C.I.S.A.I. Group. *Biomed Pharmacother* 2000;54:45-9.
719. Straatmann A, Bahia F, Pedral-Sampaio D, Brites C. A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of AIDS patients allergic to sulfonamides. *Braz J Infect Dis* 2002;6:276-80.
720. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic *Clin Microbiol Infect* 2012;18:18-29.
721. Tosi MF, Konstan MW, Paschall VL. Rapid intravenous desensitization to colistin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:361-2.
722. Domínguez-Ortega J, Manteiga E, Abad-Schilling C, Juretzke MA, Sánchez-Rubio J, Kindelan C. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:59-61.
723. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:370.
724. Col LT, Chatterji JC. Severe hypersensitivity reactions to antitubercular drugs and their management. *Ind J Tub* 1964;12:19-25.
725. Dasta JF, Prior JA, Kurzrok S. Isoniazid-induced fever. *Chest* 1979;75:196-7.
726. Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K, Tala E. Pulmonary infiltrates and fever induced by isoniazid. *Postgrad Med J* 1990;66:647-9.
727. Bedi RS. Pyrazinamide induced hypersensitivity reactions. *Ind J Tub* 1990;37:41-2.
728. Gupta SK, Gupta RC, Agrawal RR. Isoniazid induced anaphylactic reaction. *Ind J Tub* 1991;38:39.
729. Chintu C, Luo C, Bhat G, Raviglione M, DuPont H, Zumla A. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacezone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV-1. *Arch Dis Child* 1993;68:665-8.
730. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995;8:866-8.
731. Perdu D, Lavaud F, Prévost A, et al. Erythema multiforme due to pyrazinamide. *Allergy* 1996;51:340-2.
732. Shorr AF, Trotta RF. PZA hypersensitivity. *Chest* 1996;109:855-6.
733. Takami A, Nakao S, Asakura H, et al. Pneumonitis and eosinophilia induced by ethambutol. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:712-3.
734. Olle-Goig JE. A rare case of hypersensitivity to multiple antituberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:191.
735. Rubira N, Baltasar MA, Martí E. Hypersensitivity syndrome from isoniazid. *Allergy* 1999;54:1011-2.
736. Strauss RM, Green ST, Gawkrödger DJ. Rifampicin allergy confirmed by an intradermal test, but with a negative patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45:108.
737. Patel GK, Anstey AV. Rifampicin-induced lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:260-2.
738. Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization. *Int J Dermatol* 2001;40:481-4.
739. Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, et al. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45:306.
740. Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to ethambutol and isoniazid. *Contact Dermatitis* 2002;46:359.
741. Story RE, Ditto AM. A 32-year-old man with tuberculosis, fever, and rash. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:495-9.
742. Hmouda H, Laouani-Kechrid C, Nejib Karoui M, Denguezli M, Noura R, Ghannouchi G. A rare case of streptomycin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with tuberculosis: a therapeutic dilemma. *Ann Pharmacother* 2005;39:165-8.
743. Azad A, Connelly N. Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Intern Med J* 2006;36:619-20.
744. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. *Med J Malaysia* 2007;62:143-6.

745. Dua R, Sindhwani G, Rawat J. Exfoliative dermatitis to all four first line oral anti-tubercular drugs. *Indian J Tuberc* 2010;57:53-6.
746. Khammassi N, Maha BS, Dorsaf M, Mohsen H. DRESS syndrome caused by pyrazinamide. *Egyptian Dermatology online Journal* 2010;6:9-14.
747. Lee SW, Yoon NB, Park SM, et al. Antituberculosis drug-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome confirmed by patch testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:631-2.
748. Park JJ, Choi YD, Lee JB, et al. Psoriasiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasma-cytoid dendritic cells. *Acta Derm Venereol* 2010;90:305-6. doi: 10.2340/00015555-0827.
749. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010;49:2297-301.
750. Adinma E, Ezeama NN, Chukwuma DU. Streptomycin-induced Steven-Johnson Syndrome in a HIV sero-positive patient with tuberculosis: A case report. *Intern J Clin med* 2011;2:481-3.
751. Das SK, Jana PK, Bandyopadhyay AK, Biswas I. Ethambutol and pyrazinamide-induced toxic epidermal necrolysis in an immunocompetent adult with tuberculosis. *Lung India* 2012;29:87-8. doi: 10.4103/0970-2113.92376
752. Bavbek S, Yılmaz I, Aydın Ö, Ozdemir SK. Pyrazinamide-induced anaphylaxis: diagnosed by skin test and successful desensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:209-12.
753. Köycü G, Keren M, Dursun AD, et al. Immediate type allergic drug reactions with first line antituberculosis drugs: how to manage? EAACI-WAO 2013 Congress, 22-26 June 2013 Milan, Italy. Abstract number: 1038
754. Özkara Ş, Köycü G, Öner Erkekol F, Halilzade L, Keren M, Dursun AB. Delayed type hypersensitivity reactions due to second line antituberculosis drugs EAACI-WAO 2013 Congress, 22-26 June 2013 Milan, Italy. Abstract number: 1465.
755. Kılıç M, Doğan Y, Taşkın E, Şen Y, Kalpaklıoğlu AF. Desensitization protocol administered successfully with interferon  $\alpha$  2a in a child with chronic hepatitis B infection. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2010;20:446-53.
756. Taghavi SA, Esraghian A. Successful interferon desensitization in a patient with chronic hepatitis C infection. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15:4196-8.
757. Kalpaklıoğlu AF, Baccioğlu Kavut A, Erdemoğlu AK. Desensitization in intereron- $\beta$ 1a allergy: a case report. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:178-80.
758. Poreaux C, Bronowicki JP, Debouverie M, Schmutz JL, Waton J, Barbaud A. Managing generalized interferon-induced eruptions and the effectiveness of desensitization. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; doi: 10.1111/cea.12217.
759. Corona T, Leon C, Ostrosky-Zeicher L. Severe anaphylaxis with recombinant interferon beta. *Neurology* 1999;52:425.
760. Hall J, Findeisen J. successful etanercept desensitization in a patient with severe injection site reactions. *Journal of Clinical Rheumatology* 2013;19:407-8.
761. Rodriguez-Jimenez B, Dominguez-Ortega J, Gonzalez-Herrada C, Kindelan-Recarte C, Loribo-Bueno P, Garrido\_Peno N. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. *J Invest Allerg Clin Immunol* 2009;19:237-52.
762. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2011;106:547-8.
763. Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, et al. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. *J Allerg Clin Immunol* 2009;123:260-1.
764. Owens G, Petrov A. Successful desensitization of three patients with hypersensitivity reactions to omalizumab. *Current Drug Safety* 2011;6:339-42.
765. Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecologic Oncology* 2005;99:393-9.
766. Madrigal\_Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
767. Puig L, Saez E, Lozano MJ, et al. reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:103-12.
768. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflammatory bowel diseases* 2001;7:34-7.

769. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-24.
770. Duburque C, Lelong J, Iacob R, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacology & Therapeutics* 2006;24:851-8.
771. Melamad J, Stahlman J. Rapid desensitization and rush immunotherapy to trastuzumab. *J Allerg Clin Immunol* 2002;110:813-4.
772. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:39-53.
773. Madrigal-Burgaleta R, Beges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
774. Zweizig S, Roman LD, Muderspach LI: Death from anaphylaxis to cisplatin: A case report. *Gynecologic oncology* 1994;53:121-2.
775. Ito I, Ito Y, Mizuno M, et al. A rare case of acute kidney injury associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia after long-term usage of oxaliplatin. *Clin Experiment Nephrol* 2012;16:490-4.
776. Torner O, Ruber C, Olive A, Tena X. Methotrexate related cutaneous vasculitis. *Clin Rheumatol* 1997;16:108-9.
777. Alonso-Llamazares A, Vega-Castro A, Beitia-Mazuecos JM, Mateo-Borrega B, Cardenas-Contreras R. Rapid desensitization with temozolomide in patients with delayed maculopapular rash. *J Invest Allergology Clin Immunol* 2012;22:448-9.
778. Nelson RP, Jr., Cornetta K, Ward KE, Ramanuja S, Fausel C, Cripe LD. Desensitization to imatinib in patients with leukemia. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97:216-22.
779. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Current Pharmaceutical Design* 2008;14:2892-901.
780. de Groot H, Mulder WM: Clinical practice: Drug desensitization in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1305-9.
781. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Seke-rel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:895-9.
782. Morgan M, Bowers DC, Gruchalla RS, Khan DA. Safety and efficacy of repeated monthly carboplatin desensitization. *J Allergy Clinical Immunol* 2004;114:974-5.
783. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium experience. *Cancer* 2008;112:892-9.
784. Postovsky S, Elhasid R, Ben-Barak A, Levin K, Ben Arush MW. Allergic reaction to high-dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:131-2.
785. Oulego-Erroz I, Maneiro-Freire M, Bouzon-Alejandro M, Vazquez-Donsion M, Couselo JM. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. *Pediatric Blood & Cancer* 2010;55:557-9.
786. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. *Pediatric Hematol Oncol* 2008;25:131-4.
787. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugieres L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatric Blood & Cancer* 2009;52:295-7.
788. MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, et al. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2003;14:409-11.
789. Back EH. Death after intrathecal methotrexate. *Lancet* 1969;2:1005.
790. Devecioglu O, Biner B, Karabocuoglu M, Unuvar A, Agaoğlu L. Systemic near-fatal anaphylactic reaction after intrathecal methotrexate administration. *Medical and Pediatr Oncol* 2000;34:151-2.
791. Pugi A, Benemei S, Vietri M, et al. Anaphylaxis during the first course of high-dose methotrexate: A case report and literature review. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2012;37:245-8.
792. Vega A, Cabanas R, Contreras J, et al. Anaphylaxis to methotrexate: A possible ige-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:268-70.
793. Lluch-Bernal M, Cuesta-Herranz J, De las Heras M, et al. Anaphylactic reaction to methotrexate. *Allergy* 1997;52:1150-1.
794. Kohli A, Ferencz TM, Calderon JG. Readministration of high-dose methotrexate in a patient with suspected immediate hypersensitivity and t-cell acute lymphob-



- lastic lymphoma. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies* 2004;25:249-52.
795. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. Group BFM: The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with b-cell neoplasms: A report of the bfm group study nhl-bfm95. *Blood* 2005;105:948-58.
796. Keefe DA, Capizzi RL, Rudnick SA. Methotrexate cytotoxicity for I5178y/asn- lymphoblasts: Relationship of dose and duration of exposure to tumor cell viability. *Cancer Research* 1982;42:1641-5.
797. Perilongo G. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood low grade glioma. *J Neuro-oncol* 2005;75:301-7.
798. Genc DB, Canpolat C, Berrak SG. Clinical features and management of carboplatin-related hypersensitivity reactions in pediatric low-grade glioma. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2012;20:385-93.
799. Yu DY, Dahl GV, Shames RS, Fisher PG. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. *J Pediatric Hematol/Oncol* 2001;23:349-52.
800. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:3126-9.
801. Lazzareschi I, Ruggiero A, Riccardi R, Attina G, Colosimo C, Lasorella A. Hypersensitivity reactions to carboplatin in children. *J Neuro-oncol* 2002;58:33-7.
802. Broome CB, Schiff RI, Friedman HS. Successful desensitization to carboplatin in patients with systemic hypersensitivity reactions. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:105-10.
803. Ogle SK, Rose MM, Wildes CT. Development and implementation of a carboplatin desensitization protocol for children with neurofibromatosis, type 1 and hypersensitivity reactions in an outpatient oncology clinic. *Journal of pediatric oncology nursing: official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses* 2002;19:122-6.
804. Montiel Herrera JM, Gongora-Melendez MA, Pineda-Maldonado ML, et al. Carboplatin hypersensitivity and desensitization in an infant. *Therapeutic Drug Monitoring* 2010;32:525-8.
805. Sims-McCallum RP. Outpatient carboplatin desensitization in a pediatric patient with bilateral optic glioma. *Ann Pharmacotherapy* 2000;34:477-8.
806. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18:1525-32.
807. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to e. Coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2010;54:199-205.
808. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Anti-asparaginase antibodies following E. coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12:1527-33.
809. Nesbit M, Chard R, Evans A, Karon M, Hammond GD: Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of l-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr hematology/oncology* 1979;1:9-13.
810. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of l-asparaginase in the treatment of leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007;61:208-21.
811. Fabry U, Korholz D, Jurgens H, Gobel U, Wahn V: Anaphylaxis to l-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children--evidence of a complement-mediated mechanism. *Pediatric Research* 1985;19:400-8.
812. Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for l-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:571-2.
813. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Caksen H, Oner AF: A desensitization protocol in children with l-asparaginase hypersensitivity. *J Pediatric Hematology/oncology* 2010;32:e187-91.
814. Jaffe N, Traggis D, Das L, et al. L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. *Cancer Research* 1971;31:942-9.
815. Takahashi T, Hitani A, Yamada H, et al. Desensitization to fluconazole in an AIDS patient. *Ann Pharmacother* 2001;35:642- 3.
816. Gillott TJ, Whallett A, Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. *Rheumatology* 1999;38:85-6.



817. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse Drug Reactions in Children-A Systematic Review. *PLoS ONE* 2012;7: e24061.
818. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
819. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997;278:1895-906.
820. Segal AR, Kevin M, Doherty KM, Leggott J and Zlotoff B. Cutaneous Reactions to Drugs in Children. *Pediatrics* 2007;120:e1082.
821. Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Pediatr* 2001;31:207-34.
822. Villiger RM, von Vigier RO, Ramelli GP, Hassink RI, Bianchetti MG. Precipitants in 42 cases of erythema multiforme. *Eur J Pediatr* 1999;158:929-32.
823. Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torreló A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:403-26.
824. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.
825. Jean-Christoph Caubet and Philippe A. Eigenmann. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:279-85.
826. Yılmaz O, Ertoyl Karagöl IH, Bakirtas A, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68:1555-61.
827. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.
828. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:341-7.
829. Cavkaytar O, Soyer OU, Sekerel B. Çocuklarda klaritromisinin iritan olmayan deri testi konsantrasyonu. XX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, P-121.
830. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:3-12.
831. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):37-40.
832. Groot H, Mulder WMC. Drug desensitization in children *Eur J Pediatr* 2010;169:1305-9.
833. Hancı H, Kokuludağ A, Günay İ. Penisilin yaşam kurtarıcı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001;10:18-21.
834. Savaş H. Yargıya Yansıyan Tıbbi Müdahale Hataları. *Tıbbi Malpraktis Tıbbi Davaların Seyri ve Sonuçları*. Ankara: Seçkin Kitabevi, 2011.
835. Kontrell R, Young AF, Martin BC. Antibiotic prescribing in ambulatory care setting for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Clin Therapeutics* 2002;24:170-82.
836. Akıcı A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Oktay Ş. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:211-6.
837. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds). *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C. 1999.
838. Kayaalp SO. *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Genişletilmiş 4. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2008:287-342.
839. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study 1. *N Engl J Med* 1991;324:370-6.
840. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
841. Bates DW, Gawande AA. Patient safety: Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003;348:2526-34.

#### **Akılci İlaç Kullanımı Yararlanabilecek Diğer Rehber Kitaplar**

842. Reçete Yazma Rehberi, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ocak 2000, Aydoğdu Ofset, Ankara (Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında yayınlanan "Guide to Good Prescribing" adlı kitaptan çevrilmiştir).
843. Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Onur Matbaacılık, Ankara (Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2001 yılında yayınlanan kitaptan çevrilmiştir).
844. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003, Gökçe Ofset Ltd. Şti., Ankara
845. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2008, Özkan Matbaacılık-Gazetecilik San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara



## İlaç Allerjileri Tanısında Kullanılan Protokoller

### BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

**Tablo 1a. Beta-laktam antibiyotiklerle IgE aracılı reaksiyon tanısında prik ve intradermal testler için kullanılması önerilen haptenler ve iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

Hapten	Prik ve intradermal test: Maksimum konsantrasyon	Birim
Majör antijenik determinant (PPL)	$5 \times 10^{-5}$ (Allergopharma®) $1.07 \times 10^{-2}$ (Diater®)	mMol/L
Minör antijenik determinant karışımı (MDM)	$2 \times 10^{-2}$ (Allergopharma®) 1.5 (Diater®)	mMol/L
Amoksisilin	20	mg/mL
Ampisilin	20	mg/mL
Benzilpenisilin	10.000	IU/mL
Seftriakson, Sefoksitin, Sefaklor, Sefaleksim, Sefatrizin	2 ve 20	mg/mL
Sefepim	2	mg/mL
Sefotaksim	Prik: 100 İD: 10 (1/10)	mg/mL
Sefuroksim	Prik: 100 İD: 10 (1/10)	mg/mL
Sefazolin	Prik: 330 İD: 33 (1/10)	mg/mL
Seftazidim	Prik: 100 İD: 10 (1/10)	mg/mL
Amoksisilin-klavulanik asit	20/4	mg/mL
Diğer sefalosporinler	20-25	mg/mL
İmipenem/silastatin	0.5/0.5	mg/mL
Meropenem	1	mg/mL
Aztreonam	2	mg/mL

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

**Tablo 1b. Beta-laktam antibiyotik allerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilir iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

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

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

**Tablo 1c. Beta-laktam antibiyotikler ile yapılan ilaç provokasyon testlerinde kullanılan test dozları\***

İlaç	İlaç grubu	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Amoksisilin	Penisilin	A: 1, 5, 25, 100, 500, (1000)** B: 5, 50, 150, 250, 500	Oral	1000-2000 mg
Sefaklor	Sefalosporin	1, 5, 25, 125, 500	Oral	750 mg
Sefiksım	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 225	Oral	400 mg
Seftriakson	Sefalosporin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	İntravenöz	1000-2000 mg

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

\*\* Opsiyonel.

**BETA-LAKTAM DIŞI ANTİBİYOTİKLER****Tablo 2a. Beta-laktam dışı antibiyotikler ile ortaya çıkan IgE aracılı reaksiyonlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu)	Prik test: maksimum konsantrasyon	İntradermal test: maksimum konsantrasyon*
Tobramisin	40 mg/mL	Sulandırılmadan	4 mg/mL (1/10 sulandırma)
Tikarsilin	200 mg/mL	Sulandırılmadan	20 mg/mL (1/10 sulandırma)
Klindamisin	150 mg/mL	Sulandırılmadan	15 mg/mL (1/10 sulandırma)
Gentamisin	40 mg/mL	Sulandırılmadan	4 mg/mL (1/10 sulandırma)
Levofloksasin**	25 mg/mL	0.025 mg/mL	0.025 mg/mL (1/1000 sulandırma)
Siprofloksasin	2 mg/mL	0.006 mg/mL	0.006 mg/mL (1/300 sulandırma)
Moksifloksasin	1.6 mg/mL	0.016 mg/mL	0.016 mg/mL (1/100 sulandırma)
Eritromisin**	50 mg/mL	Sulandırılmadan	0.05 mg/mL (1/1000 sulandırma)
Klaritromisin	50 mg/mL	Sulandırılmadan	0.05 mg/mL (1/1000 sulandırma)
Azitromisin**	100 mg/mL	Sulandırılmadan	0.01 mg/mL (1/10.000 sulandırma)
Vankomisin**	50 mg/mL	Sulandırılmadan	0.005 mg/mL (1/10.000 sulandırma)
Trimetoprim-sülfametoksazol	80 mg/mL	Sulandırılmadan	0.8 mg/mL (1/100 sulandırma)
Rifampisin**	60 mg/mL	Sulandırılmadan	0.002 mg/mL (1/30.000 sulandırma)

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

\*\* Nonspesifik olarak iritant reaksiyonu yüksek olan ilaçlar.

**Tablo 2b. Beta-laktam dışı antibiyotik allerjisi geç tip reaksiyon tanısında yama testinde kullanılabilir irritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

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

**Tablo 2c. Beta-laktam dışı antibiyotikler ile ilaç provokasyon test dozları**

İlaç	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Azitromisin	Protokol 1: 1, 5, 25, 75, 125, 250 mg Protokol 2: 62.5, 125, 250 mg	Oral	500 mg
Eritromisin	62.5, 125, 250, 500 mg	Oral	500 mg
Klaritromisin	62.5, 125, 250, 500 mg	Oral	500-1000 mg
Roksitromisin	12.5, 25, 50, 150 mg	Oral	300 mg
Siprofloksasin	Protokol 1: 1, 5, 25, 100, 500 mg Protokol 2: 50, 125, 250, 500 mg	Oral	500-1500 mg
Levofloksasin	50, 125, 250, 500 mg	Oral	500-1000 mg
Moksifloksasin	40, 100, 200, 400 mg	Oral	400-800 mg

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

## NONSTERÖİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

**Tablo 3a. NSAİİ'lerle oluşan IgE aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'lerin deri prik ve intradermal testlerinde irritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

İlaç	Prik test	Intradermal test (maksimum konsantrasyon)
Metamizol ve parasetamol	Sulandırılmamış toz ilaç	0.1 mg/mL
Diklofenak	Sulandırılmamış toz ilaç	0.1 mg/mL

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

**Tablo 3b. NSAİİ'lerle oluşan T hücre aracılı reaksiyonlar için bazı NSAİİ'ler için kullanılan/önerilen irritan olmayan maksimum yama testi konsantrasyonları**

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

\* Saf haldeki ilaç molekülleri; Ticari: piyasada bulunan ticari preparat;  
Pet: Petrolatum (beyaz vazelin); w: Water (su); DMSO: Dimetilsülfoksit.

**Tablo 3d. NSAİİ'ler ile oral provokasyon test dozları**

İlaç adı	Dozlar (mg)
ASA	Protokol 1: 10, 17, 44, 117, 312 (500)* Protokol 2: 50, 100, 150, 250, 500
Parasetamol	50, 100, 350, 500 (1000)*
Piroksikam	5, 15 (20)*
Diklofenak	12.5, 12.5, 25
Dipiron	50, 100, 150, 300 (575)*
İbuprofen	150, 150, 300
İndometazin	10, 20, 20

\* Opsiyonel doz.

**Tablo 3c. Oral ASA provokasyon test protokolü**

Zaman	1. gün	2. gün (ASA, mg)	
		Verilen doz	Toplam doz
08:30	Plasebo	10	10
11:00	Plasebo	17	27
13:30		44	71
16:00		117	188
18:30		312	500

## ANESTEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR

**Tablo 4a. Anesteziye kullanılan ilaçlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

İlaç	Tam konsantrasyon (tedavi konsantrasyonu) (mg/mL)	Prik test: maksimum konsantrasyon (mg/mL)	İntradermal test: maksimum konsantrasyon (mg/mL)*
Atrakuryum	10	1 (1/10 sulandırma)	0.01 (1/1000 sulandırma)
Sisatrakuryum	2	2 (sulandırılmadan)	0.02 (1/100 sulandırma)
Mivakuryum	2	0.2 (1/10 sulandırma)	0.001 (1/200 sulandırma)
Pankuronyum	2	2 (sulandırılmadan)	0.04 (1/50 sulandırma)
Rokuronyum	10	10 (sulandırılmadan)	0.05 (1/200 sulandırma)
Vekuronyum**	4 (4)	4 (sulandırılmadan) (4)	0.04 (1/100 sulandırma)
Suksametonyum	50	10 (1/5 sulandırma)	0.5 (1/100 sulandırma)
Midazolam	5	5 (sulandırılmadan)	0.5 (1/10 sulandırma)
Propofol	10	10 (sulandırılmadan)	1 (1/10 sulandırma)
Tiyopental	25	25 (sulandırılmadan)	2.5 (1/10 sulandırma)
Fentanil	0.05	0.05 (sulandırılmadan)	0.005 (1/10 sulandırma)
Alfentanil	0.5	0.5 (sulandırılmadan)	0.05 (1/10 sulandırma)
Remifentanil	0.05	0.05 (sulandırılmadan)	0.005 (1/10 sulandırma)
Sulfentanil	0.005	0.005 (sulandırılmadan)	0.0005 (1/10 sulandırma)
Morfin	10	1 (1/10 sulandırma)	0.01 (1/1000 sulandırma)
Ketamin	10	10 (sulandırılmadan)	1 (1/10 sulandırma)
Etomidat	2	2 (sulandırılmadan)	0.2 (1/10 sulandırma)
Bupivakain	2.5	2.5 (sulandırılmadan)	0.25 (1/10 sulandırma)
Lidokain	10	10 (sulandırılmadan)	1 (1/10 sulandırma)
Mepivakain	10	10 (sulandırılmadan)	1 (1/10 sulandırma)

\* Belirtilen dozlar iritan olmayan maksimum dozdur. Dilüsyon, ilacın tam konsantrasyonuna göre verilmiştir. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örn. maksimum konsantrasyonun 1/1000'i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maksimum konsantrasyon şeklinde devam edilebilir).  
\*\* 1/100 konsantrasyonda da tutulabilir.

**Tablo 4b. Lokal anestezi ile ilaç provokasyon protokolü**

İlaç	Doz (mg)	Uygulama yolu
Lokal anestezi maddeleri	0.1, 1, (2) mL*	Subkütan

\* Opsiyonel.



## KEMOTERAPÖTİK AJANLAR

**Tablo 5. Kemoterapötikler için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

Kemoterapötikler	Prik (mg/mL)	İntradermal (mg/mL)
Karboplatin	10	1
Sisplatin	1	0.1
Oksaliplatin	1	0.1
Etoposid	20	0.2
Taksanlar	1	0.001-0.01

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

## BİYOLOJİK AJANLAR

**Tablo 6. Biyolojik ajanlar için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

Biyolojik maddeler	Prik (mg/mL)	İntradermal (mg/mL)
Adalimumab	50 (sulandırmadan)	50 (sulandırılmadan)
Etanersept	25 (1/10)	5 (1/10 sulandırma)
İnfiksimab	10 (sulandırmadan)	10 (sulandırılmadan)
Omalizumab	1.25 µg/mL (sulandırmadan)	1.25 µg/mL (sulandırmadan)

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

## PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

**Tablo 7a. Proton pompa inhibitörlerinin prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

Biyolojik maddeler	Prik (mg/mL)	İntradermal (mg/mL)
Omeprazol	40 (sulandırmadan)	4 (1/10)
Pantoprazol	40 (sulandırmadan)	4 (1/10)
Esomeprazol	40 (sulandırmadan)	4 (1/10)

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

**Tablo 7b. Proton pompa inhibitörleri ile ilaç provokasyon testinde kullanılan dozlar**

İlaç	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Omeprazol	1, 5, 10, 20	Oral	20-40 mg
Lansoprazol	7.5, 15, 30	Oral	30-60 mg
Pantoprazol	5, 10, 20	Oral	20-40 mg
Rabeprazol	5, 10, 20	Oral	20-40 mg
Esomeprazol	5, 10, 20	Oral	20-40 mg

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

## HEPARANOİDLER

**Tablo 8. Heparanoidler için prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

İlaç	Miktar	Prik test	Intradermal test (IU/mL)
UFH	5000 IU/mL	Sulandırmadan	500 (1/10 sulandırma)
Enoksaparin	1000 IU/mL	Sulandırmadan	100 (1/10 sulandırma)
Nadroparin	9500 IU/mL	Sulandırmadan	950 (1/10 sulandırma)
Dalteparin	10.000 IU/mL	Sulandırmadan	1000 (1/10 sulandırma)
Fondaparinux	5 mg/mL	Sulandırmadan	0.5 (1/10 sulandırma)

\* Belirtilen dozlar iritan olmayan maksimum dozdur. Hastanın hikayesine göre bu doz dilüe edilerek teste başlanır (örn. maksimum konsantrasyonun 1/1000'i ile başlanıp, 1/100'ü, 1/10'u ve maksimum konsantrasyon şeklinde devam edilebilir).  
Etken maddenin Türkiye'de piyasada bulunan ticari formları baz alınmıştır.

## ÇEŞİTLİ İLAÇLAR

**Tablo 9a. Çeşitli ilaçların prik ve intradermal testlerin iritan olmayan maksimum konsantrasyonları\***

	Prik test maksimum konsantrasyon (mg/mL)	Intradermal test maksimum konsantrasyon*
Radyokontrast madde	Sulandırılmadan	1/10 sulandırma
Gadolinium	Sulandırılmadan	1/10 sulandırma
Klorheksidin diglikonat	5 µg/mL	0.002 mg/mL
İnsülin	Sulandırılmadan	1/100 sulandırma
Prednizon	30	0.4-4
Deksametazon	4	0.04-0.4
Hidrokortizon	1	0.04-0.4
Metilprednizolon	40	1-10
Budesonid	0.25	0.4-4

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

**Tablo 9b. Çeşitli ilaçlar için yama testinde kullanılan/önerilen iritasyon olmayan maksimum konsantrasyonları**

<b>İlaç</b>	<b>Konsantrasyon ve taşıyıcı</b>
Karbamazepin	%1, %5, %10 pet
Fenitoin	%5 ve %10pet
Lamotrijin	%1 ve %10 pet
Fenobarbital	%5 ve %10 pet
Diazepam	%1 ve %10 pet
Topiramate	%30 pet vew (ticari ilaç)
Sodyum valproat	%1, %10 ve %20 pet
Abakavir	%25 pet
Psödoefedrin	%1 pet (ticari ilaç)
Klor feniramin	%20 pet (ticari ilaç)
Desloratadin	%1 pet (ticari ilaç)
Hidroksizin	%10 pet (ticari ilaç)
Radyokontrast madde	Sulandırılmadan
Allopürinol	%1, %10 ve %20 pet
Heparin ve heparinoidler	Sulandırılmadan
Morfin	%5 pet
Proton pompa inhibitörleri	%10 pet
Klorheksidin	%1 pet
Hidroksiklorokin	%5 ve %10

\* Saf haldeki ilaç molekülleri; Ticari: piyasada bulunan ticari preparat;  
Pet: Petrolatum (beyaz vazelin); w: Water (su); DMSO: Dimetilsülfoksit.