

İLAC ALERJİLERİ

Prof. Dr. Ali Kokuludağ
Ege Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları AD,
İmmünoloji - Alerji BD

İlaç Alerjisi

- 50 yaşında bir kadın hasta
- Dudağının sağ tarafında şişme yakınması ile acil servise başvuruyor. Daha önce de benzer ataklar son bir yıl içinde 3 kez olmuş.
- Atopi öyküsü yok.
- Tanı ?



İlaç Alerjisi

- 50 yaşında bir kadın hasta
- Dudağının sağ tarafında şişme yakınması ile acil servise başvuruyor. Daha önce de benzer ataklar son bir yıl içinde 3 kez olmuş.
- Atopi öyküsü yok.
- Hasta hipertansiyonu için son 2 yıldır ACE inhibitörü kullanıyor.



İlaç Reaksiyonları

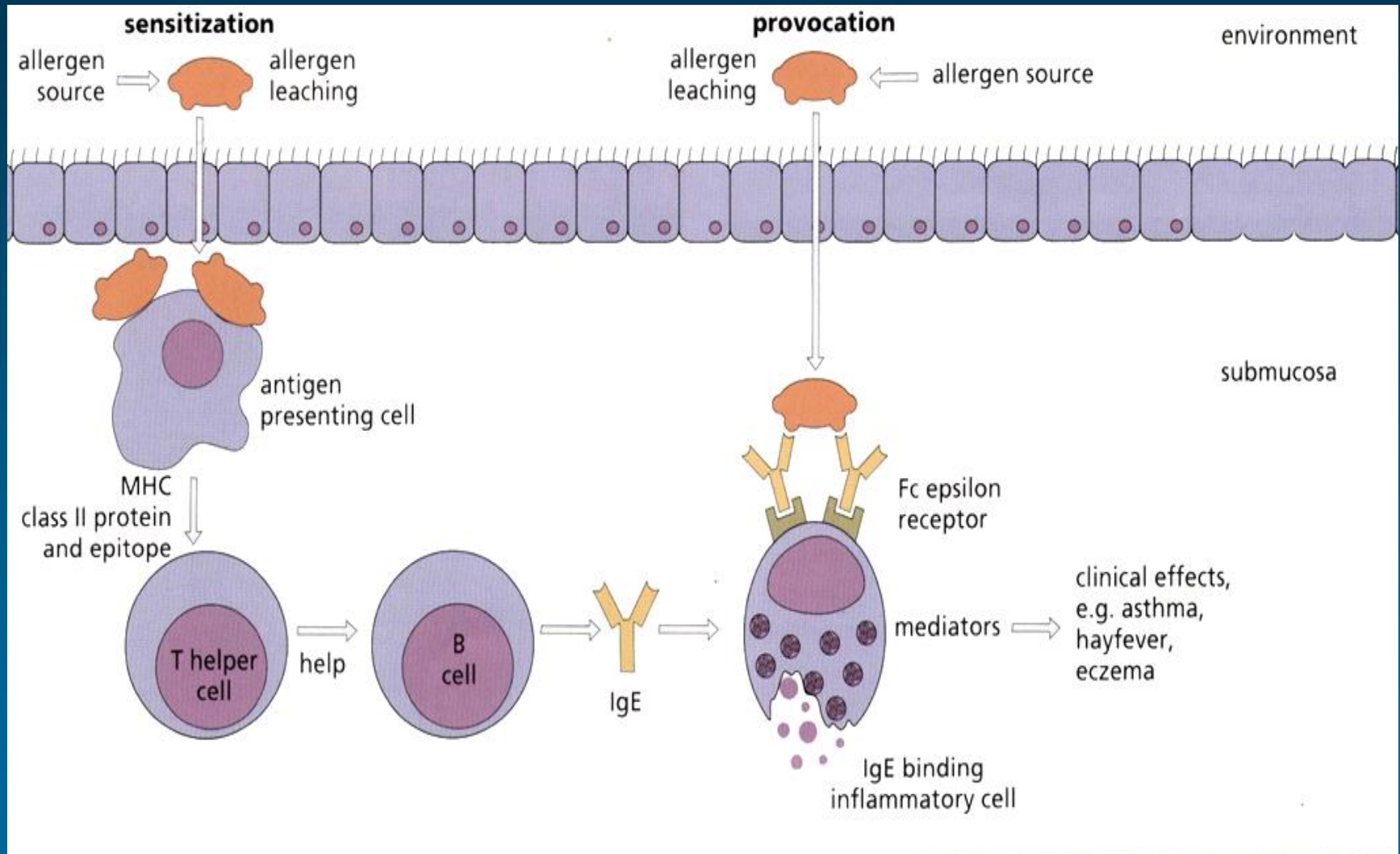
(I) Önceden tahmin edilebilir olanlar (% 70-80)

- yan etki
- aşırı doz (toksisite)
- sekonder etki
- ilaç etkileşimleri

(II) Önceden tahmin edilemeyenler

- immünolojik ilaç reaksiyonları → İlaç Alerjileri
 - ilaç alerjileri → IgE aracılı ilaç alerjileri
 - sitotoksik reaksiyonlar
 - immün kompleks reaksiyonları
 - hücre aracılı reaksiyonlar } IgE aracılı olmayan ilaç alerjileri
- immünolojik olmayan ilaç reaksiyonları
 - intolerans
 - idiosenkrazi
 - pseudoalerji

Alerjik Reaksiyon (IgE Aracılı)



Alerjik Reaksiyon

Allerjen → IgE yapımı → Mast hücrelerine **DUYARLILAŞMA**
bağlanma

Allerjen → IgE'nin çapraz
bağlanması → mast hücre
degranülasyonu **ERKEN**
REAKSİYON

eosinofil birikimi **GEÇ**
REAKSİYON

MEDİATÖRLER VE ETKİLERİ

■ *Sekretuar Granüllerde Depo Edilen Mediatorler*

Histamin

Bronkospazm, vasodilatasyon, vasküler permeabilite ve mukus sek. ↑, kaşıntı

Triptaz

Düz kas reaktivitesini artırır.

Heparin (mast hücreleri)

Histamin ve triptaza bağlanır.

Kondroidin sulfat (bazofil)

Histamin ve triptaza bağlanır.

Eosinofil kemotaktik faktör

Eosinofil kemotaksisi

Nötrofil kemotaktik faktör

Nötrofil kemotaksisi

■ *Mast Hücrelerinde Sentez Edilip Salgılanan Mediatorler*

Sisteinil lökotrienler

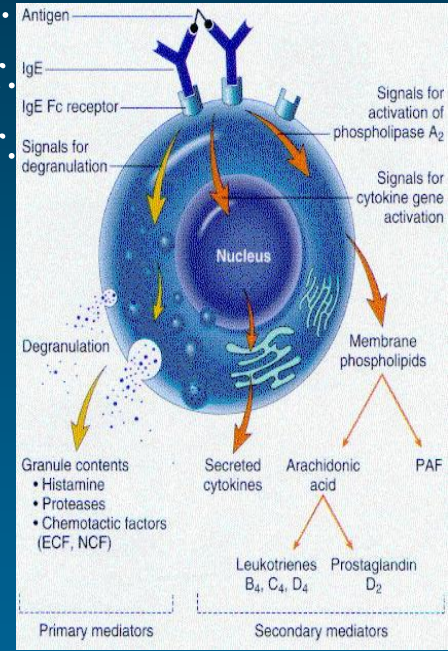
Bronkospazm, permeabilite mukus sekresyonunda artış

Prostaglandin D2

Bronkospazm, permeabilite artışı, vazodilatasyon,

PAF

Bronkospazm, permeabilite artışı, trombosit aktivasyonu



İlaç Alerjisini Düşündüren Özellikler

- Duyarlılaşma döneminin olması (İlacın mutlaka daha önceden kullanılma hikayesi vardır)
- Tekrar kullanımında küçük dozlarda bile reaksiyon gözlenmesi
- İlacın alınmasından **hemen sonra** ortaya çıkan ürtiker, anafilaksi gibi tipik semptomlar

İlaç Alerjilerinde Risk Faktörleri

İlaça ait faktörler :

Moleküler ağırlığı

Kimyasal yapısı

Kullanım yolu

* Kullanılma sıklığı

Hastaya ait faktörler:

Yaş

* Atopi (radyokontrast madde)

* Beta bloker, ACE inhibitörü kullanma

Alerjenlerin Vucuda Giriş Yolları

Ağız

İntramuskuler

İntravenöz

Subkutan

Topikal

İnhalasyon

Alerjenlerle Beklenilmeyen Bir Yolla Karşılaşmak Mümkindür

Son dönem karaciğer hastalığı olan 62 yaşında kadın bir hasta karaciğer transplantasyonu için operasyona alındı.

Hastanın daha önce penisilin ile anafilaksi öyküsü mevcuttu.

Karaciğerin reperfüzyonundan 2-3 dakika sonra hastada şiddetli bronkospazm gelişti ve kan basıncı giderek düştü ve nabız alınamadı.

Hastaya 1 mg İV adrenalin verildi. 2-4 dakika ara ile toplam 5 kez adrenalin verildi. İnfüzyon ile devam edildi.

Daha sonra hastanın durumu stabil hale geldi.

Tüm İlaçlar Alerji Nedeni Olabilir.

6 yaşından astım atakları olan 17 yaşında bir erkek hasta, wheezing yakınması ile acil servise başvurdu.

Daha önce defalarca İV steroid uygulanan hastaya nebulizatör ile beta-2 agonist ve 125 mg metil prednisolon İV bolus enjeksiyon 15-30 saniyede yapıldı.

Enjeksiyondan sonra 3-4 dakika içinde hastanın dispnesi arttı, yüzünde kızarıklık, yaygın ürtiker lezyonları oluştu. Kan basıncı alınamadı.

Anafilaksi tedavisi ile hasta düzeldi.

İlaç Alerjisi

- 27 yaşında bir kadın hasta
- Bir ağrı kesici ilaç aldıktan 15-20 dakika sonra fenalık hissi, nefes alamama, bulantı, göz kararması, sol tarafında uyuşma yakınmaları ile acil servise başvuruyor.
- Muayenesi normal olan hastaya acil serviste oksijen veriliyor, serum takılıyor. Avil+dekort yapılıyor.
- Benzer yakınmalar bir antibiyotik kullandıktan sonra da oluyor.
- Atopi öyküsü yok.

İlaç Alerjisinde (IgE aracılı) Belirtiler

- Ürtiker ve/veya Anjioödem
- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Bronkospazm
- ANAFİLAKSİ



Anafilakside Klinik Bulgular

- * Allerjene maruz kalma ile belirtilerin başlaması arasındaki süre önemlidir. (İlk 30 dakika)
 - Klinik çok değişkendir.
 - Değişik kombinasyonlar olabilir.
- * Öncül belirtiler (kaşıntı, sıkıntı, ölüm korkusu, öksürük)
 1. Deri ve mukozaya ait bulgular (%90)
 - 2. Üst ve alt solunum yollarına ait belirtiler (% 50-60)**
 - 3. Kardiovasküler sisteme ait bulgular (%35)**
 4. Gastrointestinal sisteme ait bulgular (% 30)
 5. Nörolojik bulgular

İlaç alerjisi

18 yaşında erkek hasta, futbol oynadıktan sonra eve geliyor. Hastalanmamak için adını hatırlamadığı bir antibiyotik kullanıyor.

İlacı kullandıktan sonra 30 dakika içinde yaygın kaşıntı, ürtiker ve yüzde anjioödem gelişiyor.

Acil servise başvuruyor, yapılan enjeksiyonlardan sonra şikayetleri geriliyor ve eve gönderiliyor. Tansiyonu ?

Sabah okula gidiyor, ancak kendini iyi hissetmeyip eve geri geliyor ve yüzde şişme ile birlikte boğazında şişme ve nefes almada şiddetli güçlük başlıyor. Acil servise başvuruyor. Burada antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalin uygulanıyor. Şikayetleri geriliyor.

Cilt Reaksiyonları

- **Morbiliform döküntüler**
- fiks ilaç erupsiyonu
- kontak dermatit
- vaskülit
- toksik epidermal nekroz



İlaç Alerjisinde Tanı

- Anamnez

Kullanılan ilacın ismi, dozu, verilme yolu, tedavi süresi

Oluşan belirtiler; başlangıcı, süresi, gidişi

Hastalığın tanısı

Yapılan tedavi girişimleri

Atopi öyküsü

- Fizik muayene (sistemik muayene)

- Laboratuvar

- Cilt testleri

- Provakasyon testleri

- İn vitro testler (ilaç spesifik IgE, BAT)

İlaç Alerjisi

- 71 yaşında bir kadın hasta
- 20 yıl önce penisilin alerjisi öyküsü var.
- Toz akarları ile alerjik riniti var.
- 6 ay önce bir trafik kazasında kafa derisinde oluşan kesik, lokal anestezi kullanılmadan dikiliyor.
- Diş tedavisi olması gerekiyor. Diş hekimleri müdahale etmiyor.
- Lokal anestezi ile test için başvuruyor.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

- Prick testi
- İntradermal test
- Patch testi



İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

■ Prick testi ve İntradermal test (IgE Aracılı)

- Ürtiker/angioödem
- Rinit
- Konjonktivit
- Bronkospazm
- Anafilaksi



■ Patch testi (geç tip aşırı duyarlılık)

- Fiks ilaç erüpsiyonu
- Kontak dermatit
- Makulopapuler raş
- Jeneralize egzama



İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

- * Deri mast hücrelerinin üzerindeki ilaca spesifik IgE antikorları araştırılır.
- * Sadece IgE aracılı reaksiyonu gösterir.
- * Kişinin o andaki durumunu yansıtır.
- * Önce prick, negatif ise intradermal test yapılır.
- * Negatif ve pozitif kontrol olmalıdır.
- * Test 20 dakikada okunur.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

- Prick testi
 - En güvenli test
 - En kolay
 - Orta derecede duyarlı
- İntradermal test
 - Daha duyarlı
 - İrritatif, yanlış pozitif reaksiyon riski var
 - Anafilaktik reaksiyona, cilt bulgularının tekrar oluşmasına neden olabilir

İntradermal Cilt Testinin Yapılmaması Gereken Durumlar

- Prick test pozitif ise
- Eritema multiforme
- Stevens-Johnson sendromu
- Toksik epidermal nekroliz
- Lökositoklastik Vaskülit



İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

- Pozitif ve negatif kontrol kullanılmalı.
- Antihistaminikler kesilmiş olmalı
- İntradermal test materyali steril olmalıdır. Parenteral kullanım için hazırlanan form ile yapılmalıdır.
- Reaksiyon oral preparat ile oluşmuş ise, patch ve prick test kullanılmalıdır.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt Testleri Neden Yapılır?

- Alerjiden sorumlu ilacın teyit edilmesi için
- Alternatif ilacı bulmak için

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt Testleri Ne Zaman Yapılmalı?

- Alerjinin teyit edilmesi için

Testlerin reaksiyondan en az 3-6 hafta sonra yapılması gereklidir.

Hasta sistemik steroid kullanmış ise tedavinin sonlanmasından 1 ay sonra test yapılır.

- Alternatif ilacın belirlenmesi için

Tedavi kürünün başında yapılmalı.

Cilt Testi Herşeyi Net Ortaya Koyuyor mu?

Cilt testi yapıldı.

Test negatif bulundu.

İlacı güvenle kullanabilir miyiz?

pozitif kontrol kullanıldı mı?

test hangi materyal ile yapıldı?

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Test hangi materyal ile yapılmalı?

- Test için immün yanıtı yol açan ilaç veya ilacın metabolitleri (antijenik determinantları) kullanılmalıdır.
- İlacın immünofarmakolojisi bilinmiyorsa,
 - İlacın ticari şekli ile, saf ilaç ile ve eksipientleri ile yapılır.

Cilt Testi Herşeyi Net Ortaya Koyuyor mu?

Cilt testi yapıldı.

Test pozitif bulundu.

Hastanın gerçekten alerjisi var mı?

gerçek pozitiflik mi?

irritan etki mi?

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Test materyalinin konsantrasyonu ne olmalı?

- Kullanılacak alerjen dozu irritan olmamalıdır. Bu dozlar nonspesifik yanıtlara yol açar.
- Birçok ilaç için optimal test konsantrasyonu bilinmemektedir.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Test materyalinin konsantrasyonu ne olmalı?

- Prick için 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , dilüe etmeden yapılır. 20 dakikada okunur. Kabarıklık 3 mm > negatif kontrol, test pozitif
- İntradermal test, 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} dilüsyonlarda yapılır. 20 dakikada okunur. >10 mm kabarıklık pozitif kabul edilir. 6 saat, 24 saat sonra da okunur.
- Patch testinde ilacın ticari formunun beyaz vazelinde veya suda %30 dilusyonunda test yapılır. Saf ilaç elde edilirse %10 dilusyonu kullanılır. 20 dakikada, 2., 4., 7. günlerde okunması tavsiye edilir.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt Testlerinin sakıncaları nelerdir?

- İntradermal test sırasında alerjik reaksiyon olabilir.
- Hasta duyarlı hale gelebilir.
- Testlerde negatif veya pozitif bir sonucun yorumlanması çok önemlidir. Yanlış olarak alerjik olduğu veya olmadığı söylenebilir.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Prediktif deęerleri her zaman iyi deęildir.

Pozitif prediktif deęeri

Test pozitif ise, (normal kişilerin negatif olduğu konsantrasyonda) ilacın alınması durumunda alerji olabilir.

Negatif prediktif deęeri

Ancak negatif çıkar ise alerji olmayacağı anlamına gelmez.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt testlerinin tanıda kullanıldığı ilaçlar

Antibiyotikler

Penisilin, Sefalosporin

Lokal anestezi maddeleri

Genel anestezi kullanılan ilaçlar

İndüksiyon ajanları, Kas gevşeticiler, Narkotik ağrı kesiciler

Hormonlar

insülin

Toksoid aşılarda, insan kaynaklı olmayan serumlar

Penisilin Alerjisi

İlaçlara bağlı anafilaksinin en sık nedenidir.

Anafilaksi 10 000 olguda 1 görülür.

Atopi hastayı penisiline karşı predispoze etmez.

Penisilium küf mantarına karşı olan alerji kişiyi penisiline karşı predispoze etmez.

Penisilin Alerjisi

Penisilin determinantları

1. Major determinant : penisilloil
2. Minor determinantlar : peniloat, penisiloat

Penisilin G

Penisilin Alerjisi

Penisilin alerjisi öyküsü veren hastaların %18'de deri testi pozitif saptanır.

Penisilin spesifik IgE miktarı reaksiyondan sonra giderek azalır. 10 yıl sonra deri testi pozitifliği % 20-30'a iner.

Penisilin ile Deri Testleri

Penisilin alerjisi olup olmadığını belirlemek için:

1. Major determinant PPL : penisilloil polilizin
2. Minor determinant Karışımı
3. Ampisilin
4. Amoksisilin

Penisilin G. 10.000 Ünite/ml

Penisilin spesifik IgE ölçümü

Penisilin ile Deri Testleri

	<u>Alerji öyküsü (+)</u>	<u>Alerji öyküsü (-)</u>
Deri testi (+)	% 50 – 70	% 10
Deri testi (-)	% 1 - 3	% 0.5

Beta Laktam Antibiyotikler

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Karbapenemler: İmipenem Neropenem
- Monobaktam : Aztreonam

Lokal Anestezikler

1. Grup: Benzoik asid esterleri

Benzocaine

Butacaine

Chlorprocaine

Cyclomethycaine

Hexylcaine

Procaine

Proparacaine (oftalmik damla)

Tetracaine

2. Grup: Amid grubu

Bupivacaine (Marcaine flk)

Etidocaine

Lidocaine (Jetokain amp, Xylocaine sprej, Anestol pom)

Prilocaine (Citanest flk)

Ropivacaine (Naropin amp)

Mepivacaine

Articaine (Ultracain amp)

Lokal Anestezik Alerjisinde cilt Testleri

1. Adrenalinsiz lokal anestezi
2. Dilüe edilmemiş lokal anestezi ile prick testi
3. Negatifse 15 dakikalık aralar ile 1: 100, 1: 10 ve 1: 1 dilüsyonlar ile intradermal test
4. Negatif ise lokal anestezi 1 ml subkutan uygulanır.
5. Reaksiyon olmamış ise test negatif kabul edilir.

RKM Duyarlılığı

Premedikasyon Őeması

İŐlemden 13 saat önce :

40 mg metil prednizolon (oral veya IM)

İŐlemden 7 saat önce:

40 mg metil prednizolon (oral veya IM)

İŐlemden 1 saat önce:

50 mg metil prednizolon (oral veya IM)

50 mg difenhidramin (oral veya IM)

Aspirin ve NSAİİ Duyarlılığı

- Solunum Sistemi Semptomları
 - Rinosinüzit
 - Astım

Samter triadı : Rinosinüzit, nazal polip, astım, ASA duyarlılığı

Astımlı yetişkinlerdeki prevalansı % 9-20

Nazal polipli astımlı yetişkinlerde prevalansı % 34

COX-1 ve -2 inhibisyonu araşidonik asitten aşırı cysLT yapımına yol açar.

Lökotrienler; - Bronkokonstriksiyon
 - Vazodilatasyon
 - Mukus sekresyonu
 - Eozinofil kemotaksisi

LT-antagonistleri bronkospazmı engeller.

Aspirin desensitizasyonu

Aspirin ve NSAİİ Duyarlılığı

- Deri Belirtileri

- Ürtiker
- Anjioödem

* Kronik ürtikerli hastalarda görülen NSAİİ ilaçların uyardığı ürtiker/anjioödem

* Normal bireylerde görülen ASA/NSAİİ ilaçların uyardığı, çapraz reaksiyon veren ürtiker

* Normal bireylerde tek bir NSAİİ ilaca bağlı gelişen ürtiker/anjioödem

- Anafilaksi

Aspirin ve NSAİİ Duyarlılığı

ASA Uyarı Testi

SAAT	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN
08.00	Plasebo	30 mg	150 mg
11.00	Plasebo	60 mg	325 mg
14.00	Plasebo	100 mg	650 mg

ASA Uyarı Testi

- Reaksiyon yok Semptom yok ve FEV1'de azalma <%15
- Klasik reaksiyon FEV1'de azalma >%20, rinit belirtileri
- Salt Astım FEV1'de azalma >%20
- Salt Rinit Sadece rinit belirtileri
- Hafif Astım FEV1 azalma %15-%20, rinit belirtileri

İlaç Alerjilerinde Tedavi

Alerjik reaksiyon oluştuğunda ⇒ Semptomların tedavisi

Alerji saptanan ilaç kullanılmaz, alternatif ilaç kullanılır.

Alternatif ilaç yok veya etkisiz



cilt testi yapılır

negatif



dikkatle kullanılır

pozitif



desensitize edilir.

İlaç Alerjilerinden Korunma

- * Gereksiz ilaç kullanılmamalıdır
- * İlaç kullanma gereksinimi azaltılmalıdır.
- * Oral yol tercih edilmelidir.
- * Enjeksiyonlar sağlık merkezinde yapılmalıdır.
- * Alerji anamnezi her hastadan alınmalıdır.
- * Anafilaksi tedavisinde kullanılacak ilaçlar bulundurulmalıdır.