

İLAC ALERJİLERİNE GENEL YAKLAŞIM

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

İlaç Reaksiyonları

- İlaç reaksiyonları hastaneye başvuranların % 3-6'da, hastanede yatan hastaların %10-15'de görülür.
- İlaç alerjisi tüm ilaç reaksiyonlarınınin %10'dan sorumludur.
- Toplumdaki gerçek sıklık bilinmemektedir.

İlaç Reaksiyonları

(I) Tip A: Önceden tahmin edilebilir olanlar (% 70-80) (doza bağımlı)

yan etki

aşırı doz (toksikite)

sekonder etki

ilaç etkileşimleri

(II) Tip B: Önceden tahmin edilemeyenler (% 10-15)

- immünolojik ilaç reaksiyonları → İlaç Alerjileri
 - Tip I-ilaç alerjileri (IgE aracılı) → IgE aracılı ilaç alerjileri
 - Tip II-sitotoksik reaksiyonlar (IgG/IgM)
 - Tip III-immün kompleks reaksiyonları (IgG/IgM)
 - Tip IV-hücre aracılı reaksiyonlar (Mo-Eo-Tc-Nöt)
- immünolojik olmayan ilaç reaksiyonları
 - intolerans
 - idiosenkrazi
 - pseudoalerji

İlaç Alerjilerinde Risk Faktörleri

İlaça ait faktörler :

Kimyasal yapı : beta laktam , NSAİİ, kas gevşeticiler, RKM
Kullanım yolu: topikal uygulama
Sık kullanım

Hastaya ait faktörler:

Yaş: erişkin

Cinsiyet: kadın

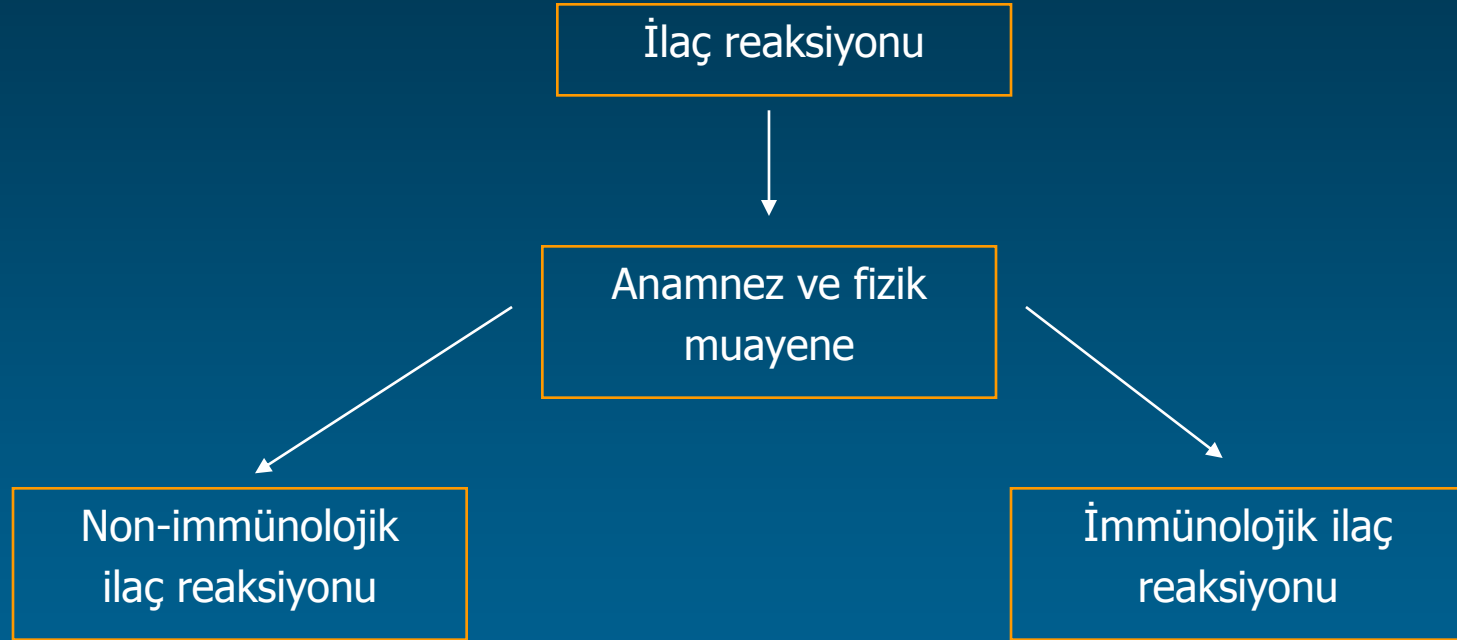
eşlik eden viral enfeksiyon (HIV, EBV, CMV)

Atopi (radyokontrast madde)

Daha önce ilaç reaksiyonu

Beta bloker kullanımı

İlaç Alerjisinde Tanı



İmmünolojik İlaç Reaksiyonlarında Klinik

Klinik çok heterojendir. Hayatı tehdit edici olabilir.

Tip I: IgE aracılı, ani reaksiyon

ürtiker*, anjioödem*
bronkospazm*, anafilaksi*

Tip II: sitotoksik reaksiyonlar

hemolitik anemi,granulositopeni
trombositopeni

Tip III: immün kompleks reaksiyonları

serum hastalığı,ürtiker,vaskülit,
ateş,lenfadenopati,döküntüler,nefrit

Tip IV: hücre aracılı reaksiyonlar

makulopapüler, pustüler ve büllöz
döküntüler,kontakt dermatit

* İmmünolojik olmayan mekanizmalar ile de oluşabilir.

Cilt Reaksiyonları

İlaç reaksiyonlarının %30 cilde aittir. Klinik çok heterojendir.



ürtiker



Morbiliform
döküntüler



Fiks ilaç
erupsiyonu



kontakt dermatit



Anjioödem



vaskülit

Anafilakside Klinik Bulgular

* 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

Alerjene maruz kalma ile belirtilerin başlaması arasındaki süre önemlidir. (İlk 30 dakika)

Klinik çok değişkendir.

Değişik kombinasyonlar olabilir.

İlaç Alerjisinde Anamnez

Anamnez

önceki reaksiyonlar:

oluşan belirtilerin tanımı; ilaç alımı ile arasındaki süre, seyri, süresi
yapılan tedavi

kullanılan ilaç veya ilaçların ismi, dozu, verilme yolu, tedavi süresi

kullanıldığı hastalığın tanısı

atopi ve önceki ilaç reaksiyonları öyküsü

Fizik muayene (sistemik muayene)

Belirtilerin tanımı, süresi, seyri

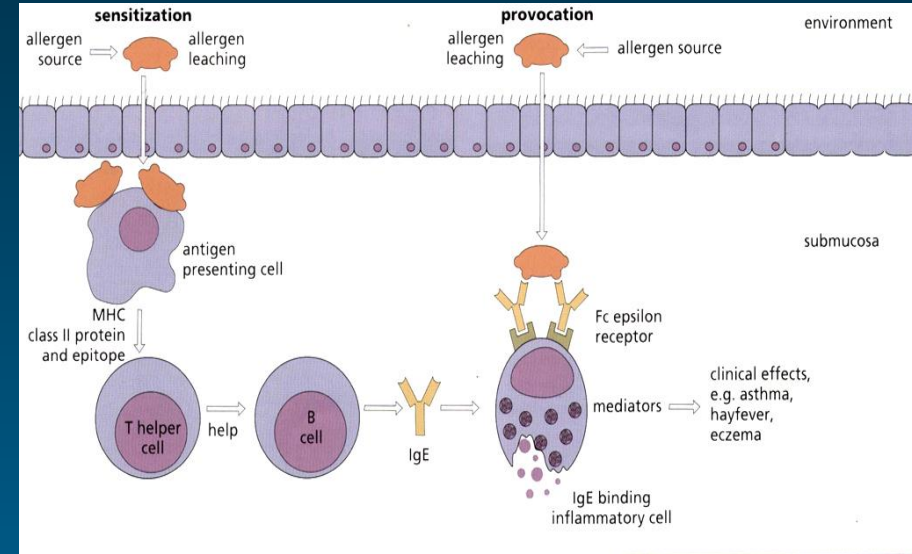
Laboratuvar

Triptaz, kan sayımı, sedimentasyon, kreatinin, KCFT, C3, C4, ANA, ANCA,
Coombs testi, biyopsi

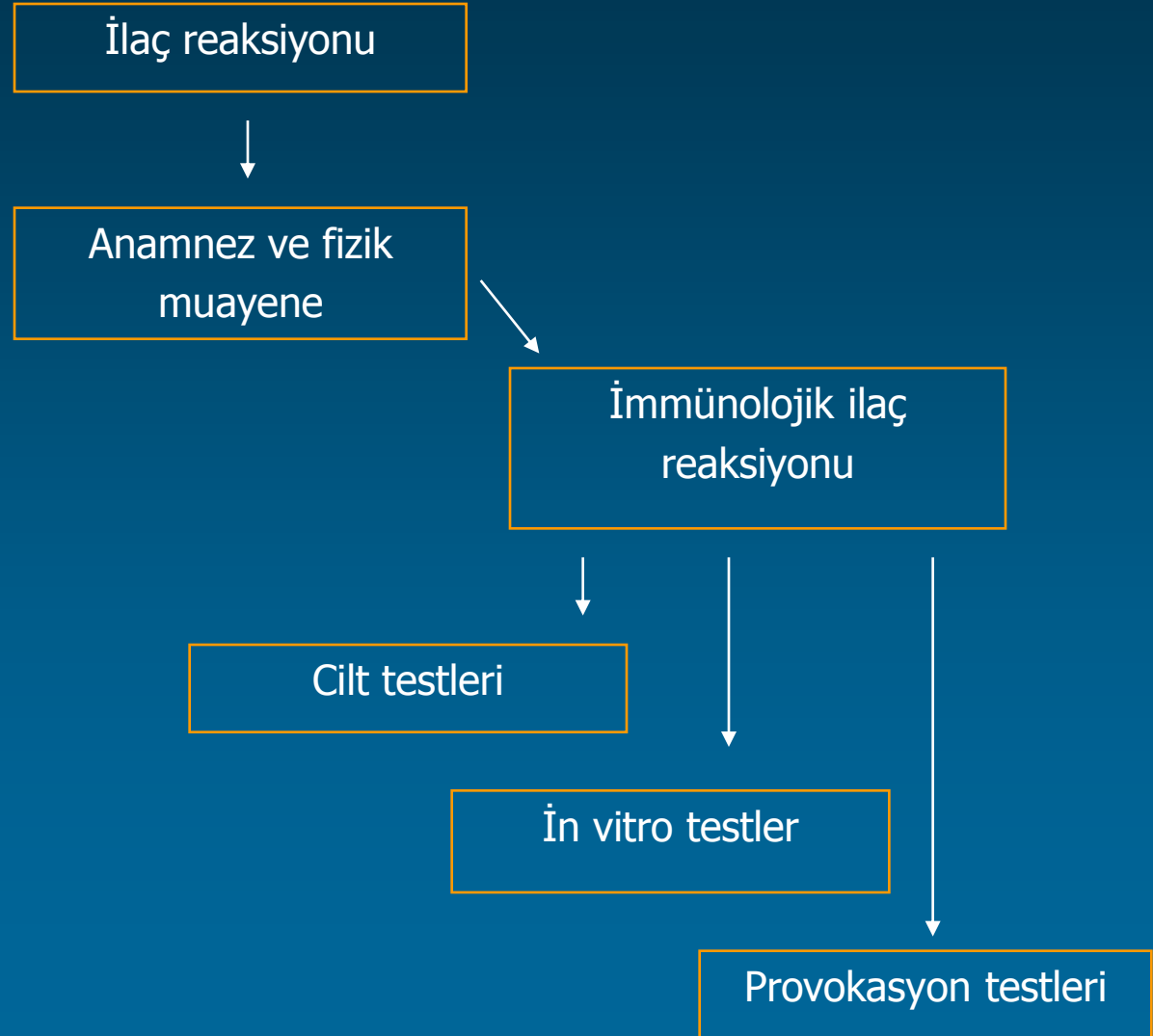
Mevcut literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmelidir.

İlaç Alerjisini Düşündüren Özellikler

- Duyarlılaştırma döneminin olması (İlacın mutlaka daha önceden kullanılma hikayesi vardır)
- Tekrar kullanımında küçük dozlarda bile reaksiyon oluşur
- Ani reaksiyonlar. İlk 1 saat içinde ortaya çıkar
Ani olmayan (geç) reaksiyonlar. 1 saatte daha sonra ortaya çıkar



İlaç Alerjisinde Tanı



İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

- Güvenilir cilt testleri yoktur.
 - Test konsantrasyonları birçok ilaç için bilinmemektedir.
 - Genel olarak duyarlılığı az, geçerliliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

Penisilinler için:

sensitivite % 70, spesifite % 97

Torres et al. Allergy 2001

Sefalosporinler

sensitivite % 86

Antunez et al. JACI 2006

- İn vitro testlerden daha duyarlıdır.
- 1- Prick testi
- 2- İntradermal test (erken ve geç okuma)
- 3- Patch testi



İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

IgE aracılı Ani reaksiyonlarda

- Prick testi ve İntradermal test yapılır.
- 20 dakikada okunur.
 - Ürtiker/angioödem
 - Rinit
 - Konjonktivit
 - Bronkospazm
 - Anafilaksi

Ani olmayan (Geç) reaksiyonlarda

- Patch testi veya geç okunan (24-72 saat) intradermal test yapılır.
- Patch testinin, 20 dakikada, 2., 4., 7. günlerde okunması tavsiye edilir.
 - Kontak dermatit
 - Makulopapuler raş
 - Fiks ilaç erüpsiyonu
 - Ürtiker/anjioödem

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt Testleri Neden Yapılır?

- Alerjiden sorumlu ilacın teyit edilmesi için
Testlerin reaksiyondan en az 3-6 hafta sonra yapılması gereklidir.
- Alternatif ilacı bulmak için
Tedavi kürünün başında yapılmalıdır.
Kişinin o andaki durumunu yansıtır.Tedavi

Tip I reaksiyonlarda Cilt Testleri

Deri mast hücrelerinin üzerindeki ilaca spesifik IgE antikorları araştırılır.

Sadece IgE aracılı reaksiyonu gösterir.

Önce prick, negatif ise intradermal test yapılır.

Negatif ve pozitif kontrol olmalıdır.

Enfeksiyon durumu, ateş olmamalı

Antihistaminikler (5 gün), antidepresanlar (5 gün) ve beta blokerler (2 gün) kesilmiş olmalı

Kortikosteroidler geç reaksiyonu etkiler. Uzun süre kullanımında 3 hafta, kısa süreli yüksek dozda 1 hafta düşük dozda 3 gün önce kesilmelidir.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Prick testi

En güvenli test

En kolay

Orta derecede duyarlı

Pozitiflik : Kızarıklığın eşlik ettiği ve negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla kabarıklık oluşması



İntradermal test

Daha duyarlı

İrritatif, yanlış pozitif reaksiyon riski var

Anafilaktik reaksiyona, cilt bulgularının tekrar oluşmasına neden olabilir.

Pozitiflik : Kızarıklığın eşlik ettiği ve başlangıçtaki kabarıklıktan 3 mm veya daha fazla kabarıklık oluşması (>10 mm kabarıklık)

Cilt Testi Herşeyi Net Ortaya Koyuyor mu?

Cilt testi negatif bulundu. İlacı güvenle kullanabilir miyiz?

Negatif prediktif değeri genellikle düşüktür. Negatif çıkar ise alerji olmayacağı anlamına gelmez. Alerjiyi tek başına ekarte ettirmez. İn vitro testler ve provokasyon testler gereklidir.

* pozitif kontrol kullanıldı mı?

*ilaçların haptten olması
metabolitlerin alerjiden sorumlu olması
test hangi materyal ile yapıldı?

Test hangi materyal ile yapılmalı?

Test için immün yanıtı yol açan ilaç veya ilacın metabolitleri (antijenik determinantları) kullanılmalıdır.

Penisilin determinantları

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

Minor ve major determinantlar ile yapılan penisilin testinde negatif prediktif değer % 99

İlaçların immünofarmakolojisi bilinmiyor. Penisilinler hariç ilaç test materyalleri yok.

İlacın ticari şekli ile, saf ilaç ile ve eksipientleri ile yapılır. İntradermal test materyali steril olmalıdır. Parenteral form tercih edilir. Reaksiyon oral preparat ile oluşmuş ise, patch ve prick test kullanılmalıdır.

Cilt Testi Herşeyi Net Ortaya Koyuyor mu?

Cilt testi pozitif bulundu. Hastanın gerçekten alerjisi var mı?

gerçek pozitiflik mi?

irritan etki mi?

Kullanılacak alerjen dozu irritan olmamalıdır. Bu dozlar yalancı pozitifliğe yol açar.

Birçok ilaç için optimal test konsantrasyonu bilinmemektedir.

Test materyalinin konsantrasyonu ne olmalı?

- Prick için 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , dilüe etmeden yapılır.
- İntradermal test, 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} dilüsyonlarda yapılır.
- Patch testinde ilacın ticari formunun beyaz vazelinde veya suda %30 dilusyonunda test yapılır. Saf ilaç elde edilirse %10 dilusyonu kullanılır.
- Beta laktam antibiotikler prick ve intradermal test konsantrasyonları
 - PPL dilüe edilmeden
 - MDM 1:10 ve dilüe edilmeden
 - Penisilin G 10.000 U/ml
 - Amoksisilin 2-20 mg /ml
 - Ampisilin 2-20 mg /ml
 - Sefalosporinler 1-2 mg/ml dozunda yapılır

Pozitif prediktif değeri genellikle yüksektir. Test pozitif ise ilacın alınması durumunda alerji olabilir.

İlaç Alerjisinde Cilt Testleri

Cilt testlerinin tanıda kullanıldığı ilaçlar

Antibiyotikler

Penisilin , Sefalosporin

Lokal anestezik maddeler

Genel anesteziye kullanılan ilaçlar

İndüksiyon ajanları, Kas gevşeticiler, Narkotik ağrı kesiciler

Hormonlar

insülin

İnsan kaynaklı olmayan serumlar

İntradermal Cilt Testinin Yapılmaması Gereken Durumlar

- Prick test pozitif ise
- Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, Toksik epidermal nekroliz, DRESS
- Anemi, lökopeni, trombositopeni, glomerulonefrit, vaskülit,, hepatit
- SLE, büllöz pemfigoid, pemfigüs vulgaris, interstisyel akciğer hastalığında yapılmaz.



Ani olmayan reaksiyonlarda patch testi

Ani olmayan reaksiyonlarda Patch testi veya geç okunan ID test yapılır.

Reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılır. Sırtta ve/veya lezyon bölgesinde yapılır.

İlaçlar vazelinde ve suda hazırlanır.

Ticari ilaç kullanıldığında %30, saf ilaç kullanıldığında %10 konsantrasyonda yapılır.

DRESS, Steven Johnson sendromu, anafilaksi gibi durumlarda % 0.1, %1, %10 konsantrasyonunda yapılır.

Sonuçlar 20 dakika, 48. saat, 96. saat, negatif ise 7. gün bakılır.



Eritem, infiltrasyon, papül vezikül oluşumu

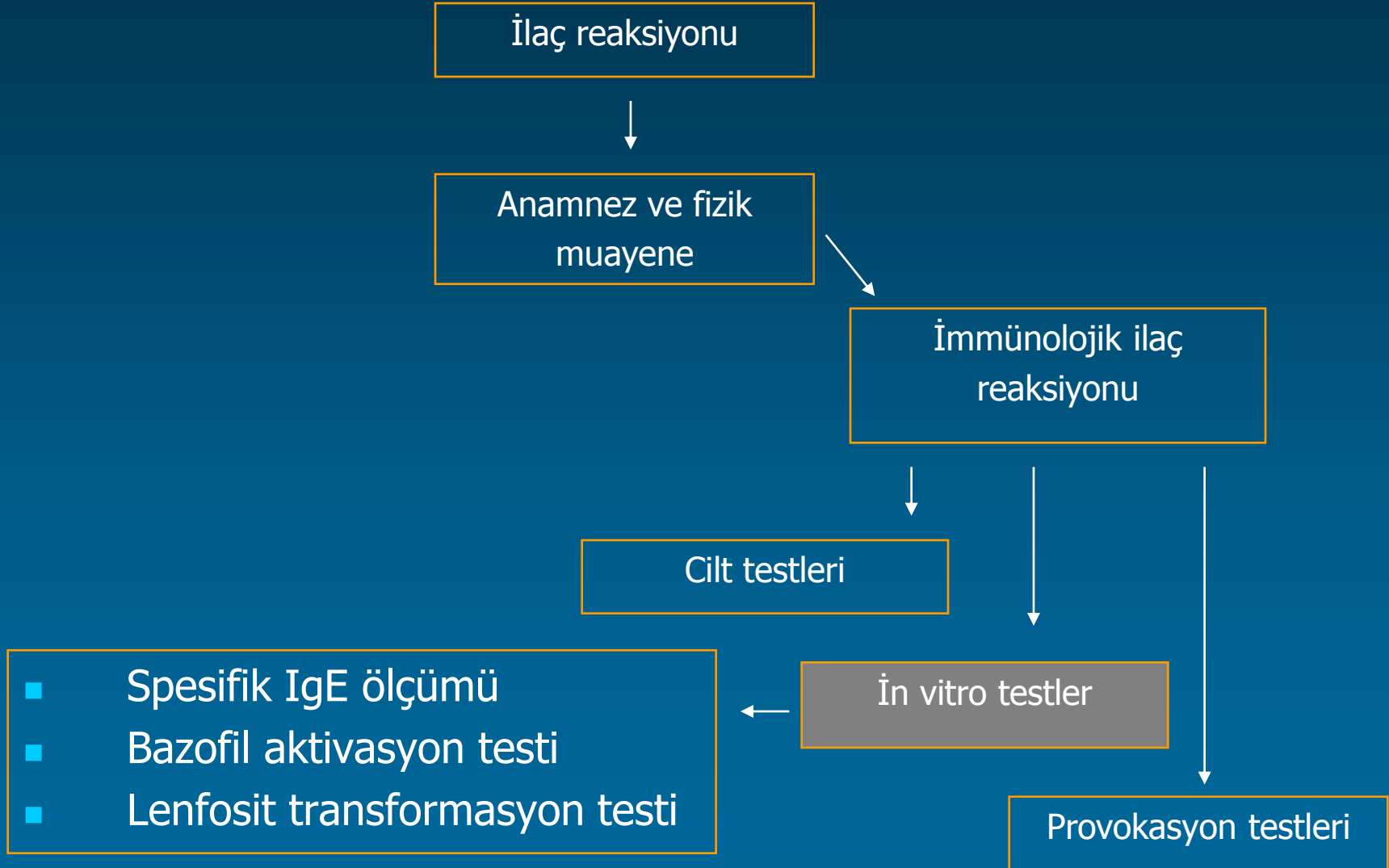
Ani olmayan reaksiyonlarda patch testi

- Duyarlılığı düşüktür. İlaç erüpsiyonlarında %32-50 oranında pozitif saptanır.
- Standardize test materyalleri yoktur.
- Makulopapüler döküntülerde, jeneralize egzama, fotodermatozlarda, fiks ilaç erupsiyonunda sıklıkla pozitifdir.
- Beta laktam antibiotikler, kotrimokzazol, kortikosteroidler ile daha sık pozitiflik saptanır.



Akut jeneralize ekzantematöz püstüloziste 96 saatte püstül oluşumu

İlaç Alerjisinde Tanı



İlaç Spesifik IgE Ölçümü

Yöntemler: Radioallergosorbent test (RAST)
Cellulose fluorescent assay-IgE (CAP-IgE)
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Faydası: Risk yok

Dezavantajı

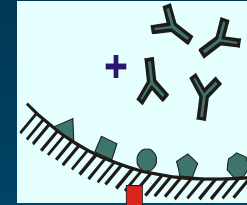
- Deri testlerinden daha az duyarlı (sen. % 42-74, spe. % 96-100)
- Deri testlerinden daha fazla pahalı
- Az sayıdaki ilaç için mümkün

Penisilloil G, Penisilloil V, Amoksisilloil, Ampisilloil, suxamethonium, cefaklor, insülin, gelatin

Sensitivitesi ve spesifitesi alerjik reaksiyondan 1 yıl sonra azalır.

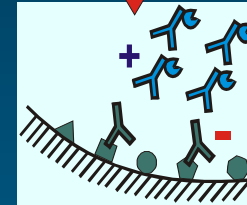
Deri testinin negatif olduğu veya yapılamadığı durumlarda kullanılabilir.

ImmunoCAP® Sistemi



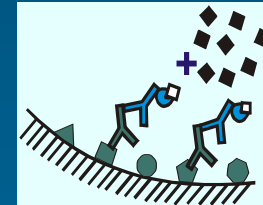
Hasta IgE

ImmunoCAP' e bağlı alerjen



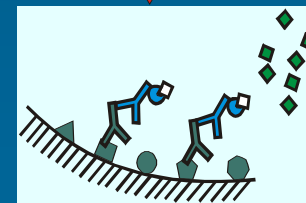
Konjugat
Enzim + Anti-IgE

Alerjene bağlı hasta IgE'si



Fluorejenik substrat

Hasta IgE'sine bağlı konjugat



Substrat ile etkileşen konjugat renk veren madde oluşturur

Blanca M, Allergy 2001

Bazofil Aktivasyon Testi

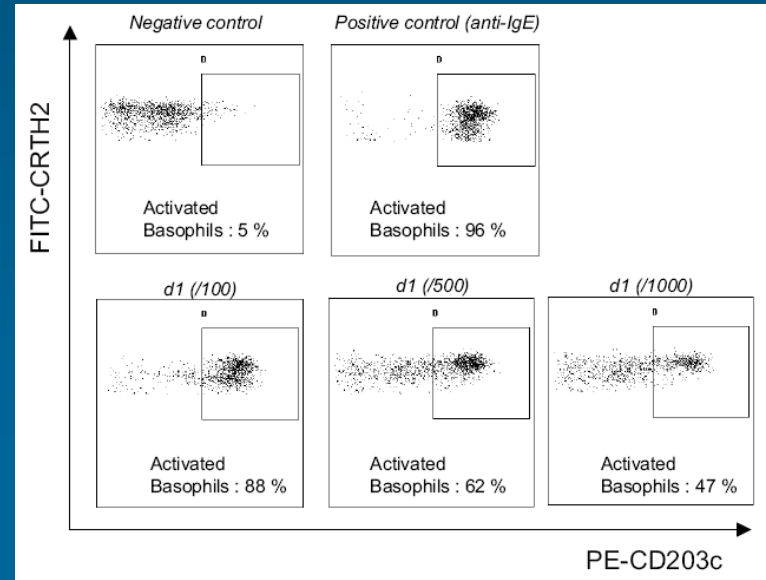
IgE aracılı olan veya olmayan, histamin ve diğer mediatörlerin salınımına yol açan ani gelişen reaksiyonların in vitro tanısında faydalıdır.

İlaçlar ile aktive olan bazofillerin flow cytometry cihazı ile tespit edilmesi esasına dayanır.

Bazofiller yüzeylerindeki CD45, **IgE** veya **CRTH2/DP2** (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells/DP2) varlığı ile ayırt edilir.

Bazofillerin aktivasyonu yüzeylerinde **CD63** veya **CD203c** ile araştırılır.

İstirahatteki bazofiller CD63 eksprese etmez. Zayıf olarak CD203c eksprese eder. Bazofillerin aktivasyonu histamin salınımına ve CD63 ekspresyonuna, CD203c ekspresyonunun artmasına neden olur.



Bazofil Aktivasyon Testi

- Diğer in vitro yöntemlerden daha sensitif ve spesifiktir.
 - Beta laktam alerjisinde sensitivitesi % 50, spesifitesi % 89-97'dir.
 - NSAİİ için sensitivite %71-76'dır.
 - Deri testlerine ve ilaç spesifik IgE incelemelerine yardımcıdır.
- Negatif kontrol olarak hücreler stimülasyon bufferı ile enkübe edilir. Pozitif kontrol olarak anti-IgE veya anti-IgE reseptor antikoları kullanılır.
- Kontrol değerlerinin üzerinde CD63 pozitif bazofillerde %10'dan fazla artma pozitif olarak yorumlanır.
- Bazofillerin iki özelliği dezavantaj oluşturur.
 - 1- Yüzeylerindeki IgE aracılığı ile tanınmaları. IgE kişiden kişiye çok değişir. Pozitif kontrol olarak anti-IgE kullanılır. Toplumun %10 buna yanıt vermez.
 - 2- Aktivasyonlarının CD63 ile değerlendirilmesi: bu diğer aktif lökositlerce ve bazofillere yapışan aktif trombositlerce de ekspres edilir. CD203c ise selektif olarak bazofillerde ekspres edilir. Diğer kan hücrelerinde yoktur. Sensitivitesi daha yüksektir. (%75 karşı CD63 ile %50).

İlaç Provokasyon Testleri

- İlacın kontrollü olarak verilmesidir.
- İlaç hipersensitivitesini teyit etmek için önerilir. Ancak tehlikelidir. Risk fayda oranı hesaplanmalıdır Yapılıp yapılmaması tartışmalıdır.
- Daha az tehlikeli yöntemler bir sonuç vermediğinde ve açıklanamayan patolojik durumu aydınlatacak ise yapılmalıdır.
- Test pozitif ise önceki belirtiler oluşur. Genel olarak daha hafif ve daha kısa sürelidir. Yoğun bakım şartlarında, her türlü önlemin alındığı durumlarda yapılmalıdır.

İlaç Provokasyon Testleri

- Reaksiyonun gerçekleştiği yol ile ilaç verilir. İlacın oral formu mevcut ise tercih edilir.
- Şüpheli ilacın ticari formu artan dozları 30-60 dakikalık aralar ile tedavi edici doza ulaşıncaya kadar verilir. Birkaç gün sürebilir.

Drug	Drug Class	Dosest	Route	Usual Daily Dose for Adults‡
Amoxicillin	Penicillin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	1000–2000 mg
Ampicillin	Penicillin	1, 5, 25, 100, 500, 1000	Oral	2000 mg

- Başlangıç dozu erken reaksiyonlarda tedavi dozunun 1:10.000–1:10`dur. Geç reaksiyonlarda başlangıç dozu 1:100 aşmamalıdır.
- H1 antihistaminikler 2 gün, Beta-blokerler 5 gün önce kesilmelidir.

Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations Allergy 2003; 58: 854–863

İlaç Provokasyon Testleri

	Hasta sayısı	Pozitif test yüzdesi
Beta laktam	416	8.4
Aspirin	199	47.2
NSAİİ	161	27.3
Parasetamol	118	17.0
Makrolid	102	13.7
Kinolon	33	27.3

Djamel Messaad, *Ann Intern Med.* 2004;140:1001-1006.

- Yanlış pozitif ve negatif sonuçlar siktir.
 - Yanlış pozitif sonuçtan korunmak için plasebo kontrollü tek kör veya bazen çift kör olarak yapılmalıdır.
 - Reaksiyon sırasındaki bazı ko-faktörlerin provokasyon testi sırasında olmaması nedeniyle yalancı negatiflik olabilir.
- Provokasyon testi gelecek için kesin bir sonuç vermez. Negatif test, ilerisi için ilacın tolere edileceğini kesinleştirmez, pozitif sonuç hayat boyu duyarlılığı göstermez.

İlaç Provokasyon Testleri

■ Endikasyonlar

- Anamnezi anlamlı olmayan, belirtileri non-spesifik olan hastalarda hipersensitiviteyi ekarte etmek için
(Lokal anestezi sırasında vazovagal senkop)
- İspatlanmış hipersensitivitede farmakolojik ve/veya yapısal olarak ilişkili olmayan ilaçların belirlenmesi için
- İspatlanmış hipersensitivitede ilişkili ilaçların çapraz reaktivitesini ekarte etmek için.
(Penisilin alerjisinde sefalosporin kullanımı,
aspirin duyarlılığında NSAİİ kullanımı)
- Alerji testlerinin negatif olduğu, sonuç elde edilemediği veya yapılamadığı, ancak anamnezin anlamlı olduğu durumlarda kesin tanı için
(Aminopenisilin kullanımında makulopapuler döküntüler)

İlaç Provokasyon Testleri

■ Kontrendikasyon

- Hamilerlerde
- Eşlik eden hastalıklar
 - Akut enfeksiyon
 - Kontrol edilemeyen astım
 - Şiddetli kalp, karaciğer, böbrek hastalığı
- Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, vaskülit, DRESS
- Şiddetli anafilaksi
- İlaça bağlı otoimmün hastalıklar (SLE, pemfigüs)
- İlaça bağlı hepatit, pnömoni, nefrit, sitopeniler

Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations Allergy 2003; 58: 854–863

Sonuç

