1. **AMAÇ:** Büyük bir komplikasyonun önlenmesi
2. **KAPSAM:** Hastane geneli
3. **SORUMLULAR:** Doktor, Hemşire, Eczacı, Farmakovijilans sorumlusu
4. **TANIM:** Hastalarda gelişen anormal durumların belirlenmesi
5. **UYGULAMA**

TANIM

İlaç reaksiyonları; proflaksi, tanı ya da tedavi amacıyla uygun şekilde ve standart dozlarda verilen bir ilaca karşı oluşan, istenmeyen ve önceden tahmin edilemeyen tüm reaksiyonlardır. ***İlaç allerjileri*** ise ilacın kendisine veya metabolitlerine karşı "*immün cevap*" sonucu ortaya çıkan istenmeyen ilaç reaksiyonlarıdır. İlaç reaksiyonları, ilaç tedavilerinin en önemli ve en sık rastlanan komplikasyonudur. İlaç tedavisi uygulanan hastaların %5-%15'inde ortaya çıkmaktadır. Hospitalize hastaların yaklaşık %30'unda en az bir ilaca karşı reaksiyon ortaya çıkmakta ve ciddi ilaç reaksiyonları ise %6-7 oranında görülmektedir. Acil servis başvurularının %3'ü ve tüm hastanede yatarak tedavilerin %0.3'ü ilaç reaksiyonları nedeniyledir. Fatal ilaç reaksiyonları dahili servis hastalarında %0.1, cerrahi servis hastalarında ise %0.01 oranında görülmektedir. Fatal reaksiyonlar genellikle "allerjik" tipte ilaç reaksiyonlarıdır.

SINIFLANDIRMA

1. Yüksek doz: Her ilacın kendine özgü yüksek doz etkileri vardır ve eşik değer aşılan her kişide beklenir (parasetamolün yüksek dozlarında karaciğer yetmezliği). Yüksek doz, ilacın normal metabolizmasının veya ekskresyonunun bozulduğu hastalıklarda, birikime bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

2. Yan etkiler: Yan etki bir ilacın tedavi yönünden istenmeyen fakat, önlenemeyen farmakolojik etkileridir. İlacın normal dozlarında bütün hastalarda oluşur (antihistaminiklerle sedasyon, sempatomimetik ilaçlarla kalp ve merkezi sinir sisteminin stimülasyonu sonucu palpitasyon).

3. Sekonder veya İndirekt etkiler: Bir ilacın primer farmokolojik etkileriyle ilgili olmayan indirekt etkileridir (antibiyotik tedavisi sonrasında gastrointestinal bakteri flora dengesinin bozulması).

4. İlaçlar arasındaki etkiler: Daha önce veya aynı anda alınan bir ilacın etkisi üzerine diğer bir ilacın etkisidir (eritromisinin teofilin kan düzeyini artırması).

5. İntolerans: Bir ilacın karakteristik farmakolojik etkilerinin çok düşük dozlarda ortaya çıkmasıdır (tek doz aspirin ile tinnitus oluşması).

6. İdiosenkrazi: İlacın bilinen farmakolojik etkisinden farklıdır. Alerji veya hipersensitiviteye benzer, fakat reaksiyonda immünolojik bir mekanizma rol oynamaz. Duyarlı kişilerde, genellikle normal koşullarda ortaya çıkmayan kalıtsal bir enzim anomalisi vardır ve bazı ilaçların alınımı bu enzim eksikliğini ortaya çıkarır (glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde, antioksidan ilaçlarla hemolitik aneminin gelişmesi).

7. Non immunolojik histamin salınımı: Bazı ilaçlar mast hücresi üzerine direkt etki yaparak immünolojik olmayan yolla mediatör salınımı yapabilmektedir (Radyokontrast madde).

8. Allerji veya aşırı duyarlılık: İlaç allerjisi veya ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, farmakolojik ajanlara ve farmasötik eksipientlere karşı gelişen immünolojik reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlar ilaçların formülünde kullanılmakta olan birçok kimyasal ya da biyolojik ajanlara ve inert maddelere (eksipient) maruziyet sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bir ilaca karşı gerçek bir aşırı duyarlılık, o ilaca karşı bir immünolojik cevabın gelişmiş olmasını gerektirir. Bu immün cevap, herhangi bir antijene karşı gelişen immün cevap ile aynı olmalıdır. İlaçların immün sistemle olan etkileşimleini farklı kılan birçok özellikleri vardır. İlaçlara karşı immün cevaplarla ilgili olarak bilinenler çok fazla olmadığından ileri sürülen mekanizmalar genellikle spekülatiftir. İlaçlar inkomplet ntijenlerdir ve uygun taşıyıcı moleküle bağlanmadıkça (haptenizasyon) aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturamazlar.

KLİNİK

Klinik açıdan ilaç reaksiyonlarını iki grubta toplayabiliriz.

1- Zaman olarak:

 Erken: 0-1 saat

 Hızlı: 1-3 saat

 Geç reaksiyonlar: 3 günden sonra

2- Organ ve doku tutulumuna göre: Deri belirtileri Sistemik belirtiler

 Ürtiker ve anjioödem

 Pruritus

 Ekzantem tarzında döküntü

 Eksfolyatif dermatit

 Eritema multiforme

 Eritema nodozum

 Sabit ilaç döküntüleri

 Purpurik döküntüler

 Fotosensitive reaksiyonlar

 Anaflaksi

 Serum hastalığı

 Pulmoner belirtiler

 İlaç ateşi

 Hematolojik belirtiler

 Hepatik belirtiler

 Kollajen - vasküler belirtiler

 Nefrolojik belirtiler

 Nörolojik belirtiler

TANI

İlaç reaksiyonu düşünülen bir hastaya yaklaşım basamakları şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Klinik tanı

- Ayrıntılı hikaye, Ayrıntılı fizik muayene

2. İlaç maruziyetinin analizi

- Mevcut ve önceki tüm maruziyetlerin gözden geçirilmesi

3. Ayırıcı tanı

- Muhtemel tüm klinik tanıların gözden geçirilmesi

- Predispozan faktörlerin gözden geçirilmesi

- Reaksiyon ile ilaç maruziyetinin ilişkisinin değerlendirilmesi

4. Reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen ilaç ile ilgili olarak literatür araştırması

5. Doğrulama (konfirmasyon)

- İn vivo testler

- İn vitro testler

6. Hastanın ve hastanın bakımından sorumlu tüm sağlık personelinin bilgilendirilmesi

7. Advers (veya allerjik) etkinin bildirimi

- İlaçlarla ilgili otoritelere

- İlaç üretici firmalara

8. Korunma konusunda hasta-hekim işbirliği ve hasta bilgilendirilmesinin sağlanması

Bu yaklaşımda *anahtar basamak*, birçok klinik problemde olduğu gibi *kesin tanının konulmasıdır*. Klinik olarak tam karar verilemeyen olgularda tanıya yönelik olarak birtakım testler uygulamak bazen faydalı olabilir. Bir tanı testi tercih edilirken, testin kesinliği, tekrarlanabilirliği, geçerliliği ve faydalı olup olamayacağı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

İlaç allerjilerinin tanısında:

1. *Detaylı anamnez*

2. *İn vivo testler*

- Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için deri testleri, Yama testi, Pozitif ilaç challenge

3. *İn vitro testler*

 Radioallergosorbent test, İlaç spesifik IgG veya IgM antikorlarının ölçülmesi, Kompleman aktivasyonunun ölçülmesine yönelik testler, Bazofillerden histamin ve diğer mediatörlerin salınım testleri, Serum ve idrarda mediatörlerin ölçümü, Lenfosit transformasyon testi, Lökosit toksisite testi, Enzimatik yolak (pathway) çalışmaları

ANAMNEZ ve FİZİK MUAYENE

Şüpheli bir ilaç reaksiyonu ile ilgili olarak hasta değerlendirilirken ilk ortya konması gereken konu, klinik tablonun ilaç ile ilgili olup olmadığının belirlenmesidir. İlaç allerjilerinde birtakım kriterler sözkonusudur:

 Semptom ve fizik bulgular immünolojik bir ilaç reaksiyonu ile uyumludur. İlacın uygulanması ile reaksiyon arasında zamansal bir ilişki vardır.Hasta ilacı daha önce bir veya daha fazla kez almıştır. Allerjiye neden olduğu bilinen ilacı almış olan hastada mevcut bulguların başka bir nedeni yoktur.

İlaç allerjisinin tanısına yönelik anamnez değerlendirilirken şu konuların özellikleüzerinde durulmalıdır:

1. Hastanın sürekli olarak veya arasıra kullandığı ilaçlar belirlenmelidir (doz, kullanım endikasyonları, başlangıç zamanı, kullanım süresi).

2. Reaksiyonun klinik bulguları ve hastanın şikayetleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (birlikte bulunan diğer semptomlar dahil)

3. Kronik medikal problemler belirlenmelidir.

4. Aynı ilaca veya yapısal olarak benzer ilaçlara daha önceki maruziyetler sorgulanmalıdır.

5. İlacın uygulanması ile reaksiyon arasında geçen süre belirlenmelidir.

Ayrıca;

 Allerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen ilaç veya ilaçlarla ilgili *medline taraması* yapılabilir.

 Sorumlu olduğu düşünülen ilaç veya ilaçlara ait bildirilmemiş veya henüz yayınlanmamış pazarlama sonrası reaksiyonlara ulaşabilmek açısından eczanelerle temasa geçerek, hastalarca yapılmış olan bildiri ve şikayetleri değerlendirmek de faydalı olabilen bir yöntemdir.

Fizik muayene: İlaç reaksiyonları neredeyse tüm organ sistemlerinin tutabildiği için dikkatli bir fizik muayne şarttır. Kutanöz lezyonların görünüş ve dağılımları tanımlanmalıdır. Maküler erüpsiyonlarla ürtikerlerin birbirinden ayırımı önemlidir. Purpura ve peteşiler vaskülitin deri bulgularıdır. El ve ayaklarda makülopapüler lezyonlar veya bu lezyonların ayak tabanlarının lateral bölgelerinde serpinginöz dağılımı serum hastalığının bulguları olabilir.

İN VİVO TESTLER

Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için deri testleri: İlaç reaksiyonlarının tanısında en sık olarak başvurulan test deri testleridir. Ancak uygun multivalan test materyallerinin olmaması ilaç allerjilerinde deri testlerinin güvenilirliğini önemli ölçüde engellemektedir. Tanıda değeri olduğu kanıtlanmış deri testler sadece penisilinler ve daha az oranda da kas gevşeticiler, barbitüratlar, kimopapain, streptokinaz ve insülin gibi bazı ilaçlar için mevcuttur. İlaçlarla deri testleri uygulanırken üzerinde özellikle dikkat edilmesi gereken konular vardır:

1. Uygulamayı yapacak olan kişi deri testi tekniği konusunda bilgili ve testi değerlendirme konusunda deneyimli olmalıdır.

2. Deri testi materyali titizlikle ve standartlara uygun olarak hazırlanmalıdır. Uygun pozitif ve negatif kontrol materyalleri (histamin ve diluent) test protokolüne eklenmelidir.

Ayrıca test geçerliliği daha önceden kanıtlanmamış olan bir ilaç ile yapılıyorsa, pozitif olarak bulunan cevapların konfirmasyonu ve irritasyona bağlı yalancı negatif cevapların ekarte edilmesi için, 3-5 kontrol hastasında aynı materyalle deri testleri tekrarlanmalıdır.

3. Hastanın antihistaminikler, sempatomimetikler, trisiklik antidepresanlar ve sistemik kortikosteroidler kullanıyor olması yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle deri testinden 1-2 hafta öncesinde bu ilaçlarla tedaviyi kesmesi gerekmektedir.

4. Hasta (veya çocuklarda ebeveyn) uygulanacak testin ne olduğu, riskleri ve olası yararları hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca testin zaman alan bir uygulama olduğu ve planlandığından daha uzun süre devam ettirilebileceği de test öncesinde bildirilmelidir.

5. Testin güvenli olması açısından intradermal test öncesinde epikutan testin uygulanması gereklidir.

6. Deri testleri bir ilaç reaksiyonundan sonra sorumlu ilacın konfirmasyonu amacıyla yapılacaksa, tercihan reaksiyondan 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır.

7. Test tamamlandıktan sonra, hastaya ve hastayla tedavileri sürdüren ilgili diğer sağlık personeline sonuçlar hakkında bilgi verilmelidir. Özellikle test pozitif olarak bulunduğunda ciddi reaksiyon riski olduğu, negatif olarak bulunduğunda reaksiyon riskinin tam olarak ekarte edilmediği açıklanmalıdır.

Yama testi (Patch test): İlaca bağlı kontakt dermatitlerin ve sabit ilaç erupsiyonlarının tanısında uygulanabilen bir ilaç challenge testidir. İlacın irritasyon oluşturmayacak dozlarda bsorban bir pad ile deriye uygulanması ve 48-72 saat sonra değerlendirilmesidir. Pozitif reaksiyonda pruritus, vezikülasyon ve eritem tespit edilir. Değerlendirilmesi yama testi konusunda deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.

Pozitif ilaç "challenge": İn vivo tesler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir. İlaç challenge'i advers ilaç reaksiyonu kesin bir şekilde ortaya koyan tek diagnostik yaklaşımdır. Provakatif ilaç challenge testi hasta için risk taşımaktadır ve gereksiz yere yapılmamalıdır. Hastalarda ilaca bağlı advers etkilerin ortaya çıkması ihtimali nedeniyle çoğu kez provatif testleri kabul etmemektedir. Toksik epidermal nekrolizis, Stevens- Johnson sendromu ve anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalara kesinlikle provakatif testler uygulanmamalıdır. Provakatif test uygulanırken mutlaka ilaç düşük dozlardan başlanarak giderek artan dozlarda verilmelidir. Hastanın duyarlılık derecesi gözönünde tutularak, testten elde edilecek fayda ve riskler karşılaştırılarak teste karar verilmelidir.

İN VİTRO TESTLER

Radioallergosorbent test (RAST): RAST dolaşımdaki allerjen spesifik IgE antikorlarını ölçer. IgE

aracılıklı ilaç reaksiyonlarının tanısında RAST tekniğinin değeri sınırlıdır. Çünkü ilacın kendisinin mi yoksa metabolitinin mi hapten olarak işlev gördüğü konusunda bilgiler sınırlıdır. Yüksek nonspesifik bağlanma, yüksek serum total IgE düzeyleri ve uygun olmayan tekniğe bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca yüksek IgG spesifik antikorların inteferensine bağlı olarak yalancı negatif sonuçlar da elde edilebilmektedir.

İlaç spesifik IgG veya IgM antikorlarının ölçülmesi: İlaç tedavileri sonrasında ilaç spesifik IgG veya IgM antikorları oluşabilmektedir. Bu antikorların tespiti için duyarlı ilaç spesifik testler geliştirilmiştir (solid faz RIA ve ELISA).

Ancak ilaç spesifik IgG veya IgM antikorları genellikle patolojik durumlara neden olmazlar. İlacı almış fakat reaksiyon gelişmemiş olan hastalarda da yüksek titrelerde tespit edilebilecekleri unutulmamalıdır.

Kompleman aktivasyonunun ölçülmesine yönelik testler: Kompleman aktivasyonunu belirlemeye yönelik olarak yapılan testler, serum kompleman komponentlerinin (C3, C4), total hemolitik komponentin ve kompleman aktivasyon ürünlerinin (c3a, C4a, C5a) ölçülmesidir. Bu testler pozitif olsa da sadece reaksiyonda komplemanın aktive olduğunu gösterir. İlaç allerjisini diğer advers reaksiyonlardan ayırmada ya da bir ilacı oluşan reaksiyonda sorumlu olarak belirlemede faydalı değildir.

Bazofillerden histamin ve diğer mediatörlerin salınımı: Yüzeyinde IgE antikorları taşıyan bazofillerin sorumlu ajanla enkübasyonu histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olmaktadır. Genel olarak sonuçlar direkt erken deri testleri ile uyumludur. Haptenik ilaç allerjenleri genellikle zayıf stimülanlar olduğundan lökosit histamin salınım testi sensitivitesi düşük olan bir tanı testidir. Uygulanması zordur ve ilaç reaksiyonlarının klinik tanısında kullanımı uygun değildir.

Serum ve idrarda mediatörlerin ölçümü: Allerjik reaksiyon sırasında veya hemen sonrasında, serumda histamin, prostaglandin D2, kemotaktik faktörler ve triptaz gibi inflamatuvar hücre mediatörleri ölçülebilir. İdrarda da histamin ve prostaglandin metabolitleri ölçülebilir. Plazma histamin ve prostaglandin D2 düzeyleri kısa bir süre için yüksek kaldığından klinik faydaları sınırlıdır. Kemotaktik faktör aktivitelerinin ölçümüne yönelik testler kullanışsızdır, testler arasında büyük değişkenlikler gösterir. Serum triptaz ölçümü, mast hücresi aracılıklı allerjik reaksiyonların klinik değerlendirmesi için en fazla ümit vadeden testtir. Çünkü serum triptaz düzeyleri mast hücresi degranülasyonundan saatler sonra bile yüksek kalmaktadır. Pozitif testler negatif olanlardan daha değerlidir, çünkü yalancı negatif triptaz test sonuçları sık gözlenmektedir.

Lenfosit transformasyon testi: Lenfosit transformasyon testi, suçlanan ilacın nontoksik konsantrasyonları ile muamele edilen periferik kan lenfositlerinin, DNA prekürsörü olan timidini uptake'ini ölçme yoluyla lenfosit blastogenezisini ölçer. Süpheli ilaca maruziyet sonrasında lenfositlerin artmış proliferatif cevabı, ilaç spesifik T lenfosit sensitizasyonunu gösterir. Prosedürün karmaşık olması, sonuçların uzun sürede elde edilmesi, laboratuvarlar arasında farklılıkların ortaya çıkması ve tekrarlanabilirliğinin zayıf olması gibi nedenlerle klinik kullanımda faydası sınırlıdır. İlaç allerjilerinin tanısındaki değeri üzerine önemli fikir ayrılıkları olan bir testtir.

Lökosit toksisite testi: Lökosit toksisite testinde sorgulanan ilaç, sitokrom p-450 başta olmak üzere oksidatif enzimlerin kaynağı olarak farelerden hazırlanmış olan, hepatik mikrozomlarla enkübe edilir. Araştırılan hastanın periferik kan lökositleri, ilaç-mikrozom karışımı ile enkübe edilerek, ölen lökositlerin yüzdesi ölçülür. Bu oran ilaç metabolitlerinin toksisite indeksi olarak kullanılır. Lökosit toksisite testi, genetik olarak sitotoksik ilaç reaksiyonu yönünden risk taşıyan hastaların belirlenmesini güvenilir bir şekilde sağlar. Testte uygun pozitif ve negatif kontrollerin kullanılması çok önemlidir. Bu test araştıma amaçlı kullanılmaktadır ve yeterince yaygın değildir. Sensitivite, spesifisite ve prediktif değeri bilinmemektedir.

Enzimatik yolak (pathway) çalışmaları: Bazı ilaç reaksiyonlarının, reaksiyon gelişen kişilerle gelişmeyenler arasındaki ilaç metabolizmasına ait farmakogenetik farklılıklara bağlıdır. Bu uzun yıllardır bilinen bir konudur. Asetilasyon fenotipi ile isoniazidin advers etki oluşma riski arasındaki ilişki 1960 yılında tanımlanmıştır. İlaç metabolizması ve bu polimorfizmin moleküler temeli hakkında artan bilgiler, ilacın yapısındaki değişikliklerin nasıl ve ne şekilde ilaç reaksiyonlarına neden olduğunu daha iyi anlamayı sağlamıştır. Nasetilasyonun hızlı ve yavaş şekil olmak üzere 2 ayrı fenotipi olduğu bilinmektedir.

Sülfonamidlerle reaksiyon gelişen hastaların çoğunda yavaş asetilasyon fenotipinin mevcut olduğu belirlenmiştir. Asetilasyon tipi hastaya oral olarak uygulanan nontoksik bileşiklerin metabolik yıkım ürünlerinin idrarda ölçümü ile kolaylıkla ortaya konabilmektedir. Ancak bir kişinin asetilasyon fenotipinin

belirlenmesi, o kişiye uygulanacak tedavilerin emniyeti veya toksisite potansiyeli hakkında prediktif değere sahip değildir. Bu nedenle ilaçların detoksifikasyon enzimatik yolakların belirlenmesi çok fazla umut vadetmekle birlikte, bugün için ilaç reaksiyonlarının rutin klinik değerlendirmesinde henüz yeri olmayan bir yöntemdir.

TEDAVİ

İlaç allerjilerinin tedavisinde yapılması gerekenler şunlardır:

1. Sorumlu ajanın bulunup ortadan kaldırılması,

2. Reaksiyonu baskılayan spesifik tedavi,

3. Destek tedavisi,

4. Sorumlu ajanın yerine tedavide alternatif ilacın gerekli olup olmadığının belirlenmesi,

5. Alternatif bir ilaç kullanmak gerekiyorsa bu ilacın seçimi. Reaksiyona neden olan ilacın hastanın tedavisinden çıkartılması genellikle yeterlidir ve reaksiyonun hızla gerilemesini sağlar. Ancak bu her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin uzun süre ve yüksek dozda penisilin alması gereken hastalarda, ilacı kesmek mümkün olmadığından ürtiker ve yaygın pruritusu baskılamak için antihistamisler verilebilir. Ancak bu hastalar aynı zamanda ilaç ateşi, hepatit ve nefrit gibi multisistem immünolojik tutulumların gelişimi açısından takip edilmelidirler.

Penisilinlerle gelişen hafif tip I reaksiyonlarda, ilacın bir süre kesilip, bulgular kaybolduktan sonra tekrer başlanması uygun bir yaklaşım değildir. Çünkü ara verilen tedaviye tekrar başlanması ciddi sistemik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Aksine, bu tür hafif reaksiyonlarda tedaviye devam edilmesi, bulguların hafif bir pruritus ya da sadece makülopapüler eksantemlere doğru giderek azalmasını sağlayabilmektedir. Bu olay genellikle çocuklarda ampisilin tedavisi sırasında gözlenmekte ve diğer ilaçlar ve yetişkin hastalar için geçerli olmadığı düşünülmektedir. İlaca bağlı döküntüleri olan bir hastada ilaca devam etmenin geçerli bir gerekçesi varsa, bu hastaların ateş, eozinofili, proteinüri, artralji, lenadenopati ve diğer organ tutulumları açısından izlenmesi gereklidir. Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolisiz gibi ciddi eksfoliatif lezyonlarda ve mukozal yüzeyi tutan tüm ilaç döküntülerinde ilacın kesilmesi ve hastanın hospitalizasyonu şarttır. İlaç allerjilerinde ortaya çıkan klinik tablolar (ürtiker, anjioödem, serum hastalığı, immün sitopeniler, kontakt duyarlılıklar) aynen ilaç dışı ortaya çıkanlar gibi tedavi edilir.

Tipi ne olursa olsun, ilaca bağlı ağır immün patolojilerin tedavisinde kortikosteroid tedavisi gereklidir. Hangi ilacın reaksiyondan sorumlu olduğu anamnez ve klinik ile tespit edilememişse, hastanın remisyonundan sonra kesin tanı için gerekli testler planlanmalıdır. Anafilaktik tip bir reaksiyondan sonra, 2-4 hafta süreli bir dirençli period olacağından bu sürede tip I reaksiyonları ortaya koymaya yönelik testlerin yapılması tercih edilmez. Sorumlu ilaç tespit edildikten sonra, hasta aynı ilaç ve çapraz reaksiyon verme potansiyeli olan diğer ilaçlardan uzak durması konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

İLAÇ ALLERJİSİ OLAN HASTALARDA İLAÇ SEÇİMİ

İlaç allerjisi olan hastalarda, tedavisi gereken tıbbi durum için uygun ilaç tedavisi sağlamanın 3 yolu vardır: *Birincisi* en sık başvurulan yol olan mevcut hastalığın tedavisinde etkili ve güvenli olan, allerjiye neden olan ilaçla ilişkisi olmayan alternatif bir ilaç seçmektir. Alternatif tedavi seçimi yaparken, ilacın tedavisi gereken hastalıkta etkili olup olmadığı, toksisite potansiyeli ve maliyeti iyice gözdten geçirilmelidir. *İkinci* seçenek, allerjiye neden olan ilaçla benzer olmayan ancak çapraz reaksiyon verme potansiyeli olan alternatif ilaçları kullanmaktır (penisilin allerjisinde sülfonamid veya penemler, sulfametoksazol allerjisinde sulfa grubu içeren diğer ilaçlar, antikonvülsan reaksiyonlarında başka bir antikonvülsan kullanımı gibi). Bu tür bir mecburiyet sözkonusu olduğunda alternatif tedaviye başlamadan önce, deri testi uygulanması önerilen bir ilaç ise deri testi yapılması ve küçük dozlardan başlayarak dozun artırılması ciddi anafilaktif reaksiyon riskini azaltabilecek yaklaşımlar olarak önerilmektedir. Bununla birlikte Stevent-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolisiz öyküsü olan hastalarda çapraz reaksiyon vermesi olası ilaçlar, küçük dozlarda bile bu sendromların ağır formlarına neden olabileceğinden asla kullanılmamalıdır. *Üçüncü* seçenek ise desensitizasyon işlemidir. Klasik desensitizasyon yalnızca IgE antikor cevabının gösterilebildiği veya olduğunun kabul edildiği tip I allerjisi olan hastalarda uygulanabilir. İlacın (haptenin) 20-30 dakikalık intervallerle küçük dozlardan başlanıp tedavi dozuna kadar artırılması ile desensitizasyon sağlanabilmektedir. İşlem sırasında akut allerjik reaksiyon riski vardır. Desensitizasyonun ilaç toleransını sağlama mekanizmaları karmaşıktır. Temelde, antijen spesifik IgE antikorlarıyla sensitize olmuş mast

hücrelerinin desensitizasyonudur. Ancak spesifik mast hücre desensitizasyonu iyi anlaşılmış bir konu değildir. Hapten-taşıyıcı kompleksinin eşik altında düşük düzeylerde de antijenik uyarımı sözkonusudur. Desensitizasyon oral ve parenteral yollarla yapılabilir. Her iki yolda eşit oranda etkili gibi gözükmektedir. Ancak, oral desensitizasyonun daha güvenlidir. Desensitizasyon sorumlu ilacın tedavide mutlak endikasyonu olduğu, alternatif tedavi seçeneklerinin olmadığı durumlarda uygulanmalıdır. Hasta acil müdahale imkanlarının olduğu bir bölümde hospitalize edilmeli ve işlemden önce yazılı onayı alınması gereklidir. Desensitizayon işlemi sırasında hafif lokal veya sistemik reaksiyonlar oluşabilir. Desensitizasyon sırasında ilaç spesifik IgE ve IgG antikorları artar. IgG artışı ilaç epitoplarını nötralize ederek, IgE aracılıklı reaksiyonları bloke edebilir. İlaç spesifik IgE antikorları artmasına rağmen, deri testi reaktivitesinin azalması, desensitizasyonun hücresel düzeyde olduğunu gösterir.

Tekrarlayan enfeksiyonların beklendiği bazı özel durumları olan hastalarda, günlük oral penisilin uygulanmasıyla desensitizasyon durumu korunabilir. Ancak kronik desensitizasyon ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

ÖNCEDEN REAKSİYONA NEDEN OLAN İLAÇLARIN TEKRAR KULLANIMI

Yakın zamana kadar önceden reaksiyona neden olan bir ilacın hastaya tekrar verilmesi kesinlikle kontrendike olarak değerlendirilmekteydi. Ancak elde edilen deneyimler bunun pek doğru bir yaklaşım olmadığını ve hastanın ikinci uygulamada tolere edebileceği bir ilacı vermeyeyerk, tedavi şansını kaçırmanın hastaya hizmette kusur olduğunu göstermektedir. Daha önce reaksiyon geçiren bir hastanın aynı ilacı tolere edebilmesinin birkaç nedeni vardır:

- İlk reaksiyonun, ilaç alımı ile arasındaki zamansal yakınlığa dayanan hatalı tanısı (en sık rastlanan neden)
- Haptenlere karşı olan IgE antikor cevaplarının zamanla zayıflaması.
- Bir tedavi ile ilgili önceki kötü deneyimlere ve korkulara bağlı psödoreaksiyonlar.
- Sensitizasyon için gerekli biolojik koşulların zaman içinde kaybolması.

Sensitizasyon endişesiyle verilemeyen ilaç tedavi için tek seçenekse veya alternatif seçeneklerin yetersizliği sözkonusu ise, tedavinin yararları ve riskleri çok iyi hesap edilerek aynı ilacın kademeli doz artırımlarıyla verilmesi düşünülebilir. Bu tür bir yaklaşımda karar verirken önceki reaksiyonun oluş zamanı ve eğer tespit edilebilmiş ise immünopatolojik mekanizması da gözönünde tutulmalıdır. Eksfoliatif dermatit sendromları ve mukozal tutulumların olduğu dermatozlarda ise, aynı ilaçla ikinci kez tedavi kesinlikle kontrendikedir. Radyokontrast maddelere bağlı psödoallerjik reaksiyonlarda, antihistaminler ve kortikosteroidler ile premedikasyon yapılması, reaksiyonun şiddetini azaltmaktadır. IgE aracılıklı anafilaksilerde ise bu tür premedikasyonlar sistemli olarak incelenmemiştir. Steroid ve antihistaminlerin ağır anafilaktik reaksiyonları önlemediğini bildiren pek çok yayın vardır. Premedikasyon ilk belirtilerin silikleşmesine, steroid baskısı altında devam edilen tedavilerde steroidin kesilmesiyle reaksiyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

İLAÇ ALLERJİSİNE YATKIN HASTALARIN PROFİLAKSİSİ

Bazı durumlarda ilaç allerjisine yatkınlık ya da risk sözkonusudur:

- Genetik ya da metabolik anormallikler (multipl ilaç allerjisi sendromu)
- Sık aralıklarla tekrar tekrar antibiyotuk kullanımı gereken durumlar (kistikfibrozis)
- İmmün fonksiyon bozukluğuna bağlı hastalıklar (AIDS)

Bu tür hastalarda ilaç reaksiyonlarının ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde incelenmesi çok önemlidir. İlaç allerjisine yatkın bir populasyonda ilaç tedavisinin amacı advers etkilerden kaçınmak ve duyarlılaşma olasılığını önlemektir. Multipl ilaç allerjisi olan hastalarda infeksiyonların tekrarını önlemek ana hedef olmalıdır. Örneğin rinosinüzitin yoğun tedavisi otit media ya da sinüsit gelişimini önleyecektir. Ayrıca aşı uygulamaları da önemlidir. Özellikle çocuklarda bulaşıcı hastalıklarla temas önlenmelidir. Eğer enfeksiyonların tekrarı azaltılabilecek ise, sürekli ve düşük dozda profilaktik antibiyoterapi uygulanabilir ve bu uygulama paradoksik olarak ilaç allerjisi gelişimini önleyebilir.

Enfeksiyonlarda antibiyotik tedavi kültür sonuçlarına göre yapılınca, verilecek toplam ilaç dozu azaltılabilir. İlaçları tolere edemeyen hastalarda ilaç tedavilerine gerekenden daha düşük dozlarda başlanmalıdır. Risk

fazla ve tedavi mutlak gerekliyse ilaçlar yakın tıbbi gözlem altında uygulanmalıdır. İlaç allerjisi yönünden risk taşıyan hastalara ateş ve mukozal tutulumları gibi uyarıcı bulguların önemi hakkında bilgi verilmelidir.

SONUÇ

 İlaç allerjileri hekimlerin genellikle çok başarılı olamadıkları zor bir klinik tablodur.

 Birçok ilaç allerjisinin patogenezi ve doğal seyri yeterince bilinmemektedir.

 İlaç allerjilerinin tanı yöntemleri yetersiz ve yorumu güç olduğundan, birçok hekim ilaç allerjisi gelişen hastalarda şüpheli ilaçları asla vermeme eğilimindedir. Hatta multipl ilaç allerjisi olan birçok hasta, hekimlerden gerekli yardımı

görememekte ve bu hastalara yalnızca ilaç kullanmamaları önerilmektedir.

 İlaç allerjilerini anlamak ve tedavi etmek, temel immünoloji, farmakoloji,

toksikoloji, genetik, biokimya, patoloji ve epidemiyoloji gibi birçok bilim dalıyla ortak çalışmayı gerektirir.

 İlaç allerjilerinin mobiditesi ve maliyeti yüksektir ve allerji konusundaki yatırımlar için öncelikli bir konudur.

İLGİLİ DOKÜMAN:

Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği,

Hizmet Kalite Standartları