



Farklı Yönleriyle İlaça Bağlı Anafilaksi

Drug-Induced Anaphylaxis with Various Aspects

Semra Demir

Anafilaksi, mast hücre ve bazofillerden ani mediatör salınımına bağlı gelişen akut, hayati tehlikesi olan sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kısa sürede kendi kendine düzelebileceği gibi doğru müdahaleye rağmen ölümler de sonuçlanabilmektedir. Görülme sıklığı giderek artmaktadır. Erişkinlerde en sık anafilaksi sebebi ilaç olarak bildirilmekte ve ilaçlar içerisinde ağrı kesici ve antibiyotikler ilk sırada yer almaktadır. Klinik olarak tüm sistemleri etkileyebileceği gibi en sık deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem tutulumu görülmektedir. Immunolojik (IgE ilişkili ya da IgE bağımsız) ya da immünolojik olmayan (direk mast hücre ya da bazofil degranülasyonu) mekanizmalara bağlı olarak gelişebilmektedir. İlaça bağlı anafilaksi için risk faktörleri net olarak tanımlanamasa da ileri yaş, afro-amerikan ırk, platelet aktive edici faktör (PAF) asetilhidrolaz seviyesinde azalma ve eşlik eden sistemik mastositoz varlığı riski artırabilmektedir. Ayrıca beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü gibi bazı ilaçların eş zamanlı kullanımı reaksiyon ciddiyetini artırabilmekte ve tedaviye yanıtı güçleştirebilmektedir. Anafilaksi gelişen bir hastada ilaca bağlı olduğu düşünülüyorsa, anamnez önemli olsa da pek güvenilir değildir. Her ilaç için valide edilmiş deri testi bulunmadığı için deri testlerinin tanıdaki yeri maalesef kısıtlıdır. Suçlu ilaç ile provokasyon testi çok riskli olduğu için bu hastalarda önerilmemektedir. In vitro olarak triptaz ya da histamin ölçümü anafilaksi tanısında oldukça yardımcı tekniklerdir. Serum ilaç spesifik IgE ölçümü ya da bazofil aktivasyon testleri in vitro olarak suçlu ilacı saptamada yardımcı olabilecek yöntemlerdir. Bu derlemede, ilaca bağlı anafilaksi birçok açıdan değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: İlaç allerjisi, anafilaksi, risk faktörleri, komorbiditeler

Anaphylaxis is a sudden onset, life-threatening, systemic hypersensitivity reaction which develops because of acute release of mediators from mast cells and basophils. Although anaphylaxis can resolve spontaneously, it may cause death despite proper treatment. The incidence has increased over the past decades. Drugs are the most common causes of anaphylaxis in adult patients; among drugs, the most common triggering ones are antibiotics and analgesics. The clinical signs and symptoms of anaphylaxis can be associated with any organ; however, the skin, respiratory, cardiovascular, and the gastrointestinal systems are the most commonly affected parts of the body. Immunologic (IgE-dependent or -independent) or non-immunologic (direct stimulation of mast cells or basophils degranulation) mechanisms can lead to anaphylaxis. Although there are absolutely no defined risk factors for anaphylaxis, older age, afro-american race, decrease in the level of PAF acetylhydrolase, and presence of systemic mastocytosis may increase the risk of anaphylaxis. Furthermore, concomitant use of some drugs, including beta blockers, angiotension converting enzyme inhibitors, angiotension receptor blockers, and proton pump inhibitors, can lead to more severe reactions and make the treatment difficult. In a patient suspected to have drug-induced anaphylaxis, clinical history is important but it can be unreliable. Because there are no available validated skin tests for all kind of drugs, the value of skin tests in the diagnosis of drug allergy is limited. Drug provocation tests with the culprit drugs are not recommended in these patients because of the risk of recurrence of the severe reaction. In vitro testing involving measurement of tryptase and histamine can confirm the diagnosis of anaphylaxis. Serum drug specific IgE quantification and the basophil activation tests can be helpful in detecting culprit drugs. In this review, various aspects of drug-induced anaphylaxis will be discussed.

Keywords: Drug allergy, anaphylaxis, risk factors, comorbidities

ORCID ID of the author: S.D. 0000-0003-3449-5868.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/

Address for Correspondence:

Semra Demir

E-mail: ertansemra@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedjergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Anafilaksi, ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve mast hücre ya da bazofillerdeki mediatörlerin ani olarak salınması sonucu gelişir (1). Son yıllarda görülme sıklığında artış bildirilmektedir (2). Erişkinlerde anafilaksinin en sık ilaçlara ve venoma bağlı olarak geliştiği birçok çalışmada bildirilmiştir (3-10). Anafilaksi tüm organları etkileyebilir ancak en sık deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir (6). İlaça bağlı reaksiyonlar daha ciddi (hipotansiyon ilişkili) seyredilmektedir ki ölümcül anafilaksilerin %58'nin ilaca bağlı olduğu bildirilmiştir (3). Anafilaksi genellikle akut atak olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak uzamış mast hücre mediatör salınımına bağlı olarak bifazik ya da izole geç faz reaksiyonu da gelişebilmektedir (11). İlaça bağlı anafilaksilerde %10 oranında bifazik ya da dirençli reaksiyon bildirilmiştir (11).

Bu derlemede, ilaca bağlı anafilaksinin epidemiyolojisi, risk faktörleri, patogenezi, klinik ve tedavi-takip konuları gözden geçirilecektir.

Epidemioloji

Anafilaksi sebepleri coğrafi yerleşime ve yaşa göre farklılık göstermektedir. İngiltere, Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Kore'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (çocuk kohortları haricinde) anafilaksi ve fatal anafilaksin en sık ilaç kullanımına bağlı geliştiği bildirilmiştir (2, 3, 12-14). On Avrupa ülkesinden elde edilen veriler ise çocukluk döneminde en sık sebebin besin, erişkin dönemde ise venom olduğunu göstermiştir (15). Yakın zaman önce Çin'de yapılan bir çalışmada ise çocuk ve erişkinlerde gerçekleşmiş olan 1952 anafilaksi atağı incelenmiş ve tetikleyicilerin %77 besin, %7 ilaç ve %0,6'sının da venoma bağlı olduğu görülmüş, kalan %15'inde sebep bulunamamıştır (16). Bu çalışmada ilaca bağlı anafilaksi sebepleri incelendiğinde en sık %37 bitkisel ilaçlar daha sonra %24'ü antibiyotikler (penisilinler başta olmak üzere) ve %16 analjeziklerin anafilaksiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bu ülkelerde bitkisel ilaç kullanımının fazla olmasına bağlanabilir. Amerika'da yapılan ölüm sertifikalarının incelendiği bir çalışmada fatal anafilaksilerin %58,8'inin ilaçlara bağlı olduğu bulunmuş ancak bu vakaların %75'inde suçlu ilaç belirlenememiştir. Kalan %25 vakanın %40'ında antibiyotiklerin, %27'sinde kontrast maddelerin ve %12,5'inde antineoplastik ilaçların sebep olduğu saptanmıştır. Antibiyotikler içerisinde de en sık penisilinler daha sonra sefalosporinleri sulfa-içeren ilaçlar ve makrolidlerin en sık fatal anafilaksiye neden olduğu bildirilmiştir (3). Bazı çalışmalarda ilaçlar içerisinde anafilaksiye en sık neden ajanların beta-laktamlar olduğu gösterilmiştir (4). Diğer taraftan Hindistan, İspanya, Portekiz ve Latin Amerika ülkelerinde ise ilaca bağlı anafilaksin en sık sebebinin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olduğu saptanmıştır (5-8). Türkiye'den bildirilen yaş ortalamasının 21,4±17,3 yıl olduğu 843 çocuk ve erişkin hastayı içeren bir çalışmada anafilaksin en sık sebepleri çocukta besin (%40,1) erişkinde ise bal arısı venomu (%60,8) olarak saptanmıştır (9). Ülkemizde bir erişkin alerji kliniğinde gerçekleştirilen 516 erişkin hasta içeren çalışmada en sık anafilaksi sebebi %90,7 ilaç, %5,4 venom ve %1,6 besin bulunmuştur (10). Yine Türkiye'de NSA-

İ'lara bağlı alerjik reaksiyon gelişen hastalarda yapılan çalışmada anafilaksi sıklığı %10,7 bulunmuş ve anafilaksiye en sık neden olan NSAİİ'nin paracetamol+propifenazon kombinasyonu olduğu saptanmıştır (17). Son yıllarda kinolon grubu antibiyotiklerin tüketiminde artış olmasına paralel olarak bu ilaçlara bağlı görülen alerjik reaksiyon sıklığında da artış görülmektedir (18). En sık anafilaksiye yol açan kinolonun moksifloksasin olduğu bildirilmiştir (19, 20).

Dünya genelinde anafilaksi sıklığının artması ile paralel olarak ilaca bağlı anafilaksi sıklığı da artmıştır. Avustralya'da acil bölümlerinin dataları kullanılarak yapılan bir çalışmada 8 yıllık dönemde anafilaksi insidansının yaklaşık olarak %150 arttığı ve hipotansiyonun eşlik ettiği ciddi reaksiyonların ilaçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bu artışın muhtemel sebebinin duyarlaştırıcı ilaçların kullanımının artmasına bağlı olduğu düşünülebilir (13).

Risk faktörleri

İlaça bağlı anafilaksi riskini arttırabileceği sonucuna varılan çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bu faktörler tablo 1'de özetlenmiştir (13, 21, 22).

Birçok demografik faktör arasında ileri yaşın hem ilaca bağlı anafilaksi hem de ciddi reaksiyon riskini arttırdığı görülmüştür (3, 21, 22). Ayrıca afro-amerikan ırkında ilaca bağlı fatal anafilaksi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiş (3). Banerji ve ark. (23), acil birim verilerini kullandıkları 716 ilaca bağlı anafilaksi hastalarını içeren çalışmalarında %71 gibi büyük çoğunluğun kadınlardan oluştuğunu göstermişler ve bu sonucu kadınlık hormonlarının ilaç duyarlılığı ve alerjik reaksiyon ciddiyeti ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (23). Ancak başka bir grubun yaptığı çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir (3).

İlacın intravenöz olarak uygulanması ilaca bağlı anafilaksi gelişme riskini arttırabilmekte ve reaksiyonun daha ciddi seyretmesine neden olabilmektedir (3, 21, 22).

Tablo 1. İlaça bağlı anafilaksi riskini arttıran klinik faktörler

Demografik özellikler
Kadın cinsiyet
İleri yaş: fatal reaksiyon riskini arttırmakta
Afro- Amerikan ırkı
İlacın uygulama yolu
İntravenöz uygulama
Genetik
PAF seviyesinde artışa neden olan PAF-AH aktivitesinde azalma
Komorbiditeler
Mastositoz ve diğer mast hücre bozuklukları
Eş zamanlı ilaç kullanımı
Beta-blokerler
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Anjiyotensin reseptör blokerleri
Monoamin oksidaz inhibitörleri
Proton pompa inhibitörleri
PAF: Platelet aktive edici faktör; PAF-AH: Platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz

Platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz PAF'ı inaktive eden enzimdir ve bu enzimin düzeyinde ya da aktivitesinde azalma olmasının besin alerjisinde ciddi ve fatal anafilaksi ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmişti (24). Daha sonra PAF asetilhidrolaz seviyesinde azalma olmasının ilaca bağlı anafilaksi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (22).

Atopi varlığının ilaca bağlı anafilaksi için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Genel olarak, atopik hastalıklar besin, egzersiz ve lateks ile tetiklenen anafilaksi için bir risk faktörü olarak kabul görürken ilaca bağlı anafilaksiyi arttırmadığı kabul edilmektedir (13). Ancak 1960'larda yayınlanan Kuzey Avrupa kaynaklı bir çalışmada penisiline bağlı ölümlerle atopi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Bu çalışma detaylı incelendiğinde ürtiker ve poliartrit de alerjik kabul edildiği görülmektedir. Dolayısıyla bu data tartışmaya açıktır ve bu sonucun valide edilmesi gerekmektedir. Idsoe ve ark. (26) penisilin ile fatal anafilaksi geçiren 151 vakayı incelemişler ve alerji datasına ulaşılabilen vakaların %25'inde alerjik hastalık olduğu görülmüştür. Vakaların yaklaşık %50'sinin alerji durumu bilinmemekteymiş. Bu çalışma sonucunda alerjik semptomları olan bireylerde penisilin, başka bir antibiyotik kullanılmayacağı durumlarda kullanılması önerilmiştir (26). Sonuç olarak mevcut literatürle astım ya da diğer atopik hastalıklar ile penisiline bağlı anafilaksi arasında doğrudan ilişki kurmak zordur.

Serum bazal triptaz seviyesindeki yüksekliğin besin ve venom alerjisi için risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28). Cavkaytar ve ark. (29) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada bazal triptaz seviyesinin ilaca bağlı anafilaksi için risk faktörü olmadığını göstermişlerdir.

Mastositoz hastalarında ilaçların anafilaksiyi ne kadar tetiklediği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (30). Bu hastalarda en sık suçlanan ajanlar, opioidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kas gevşeticilerdir. İlk prezentasyon perioperatif anafilaksi ile de olabilmektedir (13).

Bazı anafilaktik reaksiyonlar kofaktör varlığında ortaya çıkabilmektedir. Yani bazı allerjenler bu faktörler varlığında anafilaksiyi tetikleyebilmektedir (31). Bu fenomen en iyi egzersize bağlı anafilakside tanımlanmıştır, besinler ve NSAİİ'ler kofaktördür (13). İlaça bağlı anafilakside reaksiyonu şiddetlendirici faktörlerden en iyi bilineni eş zamanlı ilaç kullanımınıdır. Beta blokajı hem IgE aracılı hem de nonIgE aracılı anafilaksilerde mediatör salınımını artırabilmektedir. Ayrıca epinefrin tedavisinin etki etmesine engel olabilmektedir. Vaka-kontrollü bir çalışmada beta bloker kullanımının radyokontrast maddelere (RKM) bağlı gelişen reaksiyon riskini artırdığı ve bu reaksiyonların daha şiddetli ve tedaviye dirençli seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir (32). Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipotansiyona kompensatuar yanıt olarak gelişen vazokonstriktör anjiotensin-2 aktivitesini bloke ederek anafilaksinin daha şiddetli seyretmesine neden olabilirler (13). Nassiri ve ark. (33) çalışmalarında beta bloker ve ACEİ kombine kullanımının ciddi anafilaksi riskini artırdığını göstermişlerdir. Araştırmacılar hazırladıkları bir fare modelinde kombinasyonun mast hücre mediyatör salınımını artırdığını gözlemlemişlerdir (33). Bu ilaçlar sıklıkla birlikte kullanıldıkları için klinik olarak yararlı bir bulgudur. Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) de ilaca bağlı anafilaksi için bir risk faktörü olduğu hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (34). PPI'ların sindirimi yavaşlatıp gastrik pasaj sürecinde allerjenik proteinlerin daha uzun süre kalmasına neden olabileceği için anafilaksi riskini artırabileceği sonucuna varılabilir.

Patogenez

İlaça bağlı anafilaksi hem IgE hem de nonIgE aracılı mekanizmalar ile ortaya çıkabilmektedir. İlaçların çoğunluğu immun reaksiyonu başlatacak özellikte değildir. Bunların immunojenik olabilmeleri için hapten ya da prohapten gibi davranmaları gerekmektedir. Yani albumin ya da integrin gibi proteinlere bağlanarak yeni bir antijenik yapı oluştururlar ve immun sistemi uyarırlar. Bu mekanizma için prototip bata-laktamlardır (35). Bazı ilaçlar da metabolizması sırasında ara ürün olarak ya da sonunda reaktif hale gelebilirler. Örneğin sülfametaksazol tipik bir prohaptendir. Metabolize olarak hapten yapısına dönüşür ve immun sistemi uyarır (36). Bazı ajanlar ise makromoleküler özellikte olup çok sayıda epitoplara sahiptir ve direkt immun sistemi uyurabilmektedirler (35). Bu moleküller antijen sunan hücreleri uyarırlar ve ilaç spesifik IgE üretimini başlatırlar. İlaç spesifik IgE molekülleri bazofil ve mast hücre yüzeylerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine çapraz bağlanarak histamin, nötral proteazlar, nitrik oksit, proteoglikanlar, interlökin ve sitokinler gibi mediatörlerin degranülasyonuna ve sonuç olarak anafilaksiye ya da diğer tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına neden olurlar (35). IgE aracılı reaksiyonlar sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerek-

tirir. İlacın çok az miktarı bile ciddi sistemik reaksiyona neden olabilir. Hatta ilaç ile yapılan deri testleri ile ciddi sistemik reaksiyon görülebilir.

İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastaların %50'den fazlası suçlu ilacı daha önce hiç kullanmadığını ifade etmektedir. Ölümcül anafilaksi geçirenlerin ise %80'i ilaç ile hiç karşılaşmamıştır (37). Bu durum önceden immunolojik olmayan anafilaksi olarak adlandırılıyordu. Ancak bu vakaların bazılarında deri testi ve sIgE pozitifliği saptanması nedeniyle bu hastaların çapraz reaksiyon yapabilecek kimyasallar ile önceki temaslarında duyarlaştıkları düşünülmektedir (37, 38).

Direkt mast hücre aktivasyonu, kompleman aktivasyonu ve kallikrein aktivasyonu gibi farklı mekanizmalar nonIgE aracılı anafilaksiye neden olabilir. Bu tipte reaksiyona neden olan en bilinen ajanlar radyo kontrast maddeler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve opiyatlardır (39).

Klinik

İlaça bağlı anafilaksi kliniği diğer anafilaksilerde görülen ile benzerdir. Anafilaksinin en sık bulgusu yaygın ürtiker ve anjiödemdir. Solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve diğer sistem bulguları da görülebilir. Parenteral uygulamalarda saniyeler, oral ilaçlarda ise dakikalar içinde reaksiyon gelişebilir. Palmoplantar ve genital kaşıntı ya da yüzde ve gövdede kızarıklık ilk bulgular olabilir. Bu bulgular alarm belirtisi olarak değerlendirilmelidir ki dakikalar içerisinde ciddi anafilaksiye ilerleyebilir. Anafilaktik şok 10-15 dakika, larinks ödemi sonucu gelişecek olan asfiksi 15-60 dakika içinde ortaya çıkabilir (40). Anafilaksi sırasında serebral hipoksi, kalıcı beyin hasarı ve miyokard enfarktüsü gelişebilir (11).

NonIgE ve IgE aracılı anafilaksiler klinik olarak birbirinden ayırt edilemeyebilir.

Bifazik ya da dirençli anafilaksi ilaca bağlı olarak da görülebilmektedir. İnsidansı değişken olmakla beraber %0-%10 arasındadır (41, 42). Bir meta analizde bifazik anafilaksilerin en sık sebeplerinin %40,6 besinler ve %23,9 ilaçlar olduğu saptanmıştır (43).

Değerlendirme ve tedavi

Akut durumda

Klinik pratikte ilaca bağlı anafilaksi tanısı koymak bazen zor olabilmektedir. Çoğu vakada tanı klinik bulgulara göre konulmaktadır. Ancak klinik bulguların daha silik olduğu durumlarda salınan mediatörlerin ölçülmesi faydalı olabilir. Total serum triptaz seviyesi anafilaksiyi doğrulamak amacıyla en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Optimal olanı semptomlar başladıktan sonra 1-2 saat içerisinde örneklenmesidir. Ancak her anafilakside yükselmeyebilir (13).

İlaça bağlı anafilakside de normal anafilaksi tedavisi uygulanır. Tetikleyici kesilip (intravenöz ilaç gibi) ardından ilk olarak adrenalin intramusküler olarak yapılmalıdır. Klinik tablo düzelmeme ya da tekrarlama durumlarında adrenalin tekrarlanabilir (44). Eş zamanlı hızlıca intravenöz sıvı replasmanı başlanmalıdır. Kortikosteroid ve antihistaminik uygulanması eşlik eden semptomların azaltılmasında ve bifazik ya da uzamış reaksiyon gelişmesini engeller (45, 46).

Takip

İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastalar acil birimden taburcu edilirken sadece küçük bir kısmına epinefrin oto enjektörü verilmekte ve çok azı bir sonraki yıl içerisinde allerjist tarafından görülebiliyormuş. Bir çalışmada bu oranın %8 olduğu görülmüştür (24). Anafilaksi hayatı tehlike yaratan akut bir hadise olduğundan bu hastaların takibi ve değerlendirilmesi gelecekteki olayları önleyebilmek adına oldukça önemlidir.

İlaç kullanımı sonrasında anafilaksi geçiren hastaların klinik değerlendirmesi ağırlıklı olarak öyküye yani reaksiyonun zamanlamasına (ilaç alımı sonrası olması) ve semptomlara dayanır. IgE aracılı anafilaksi durumlarında ilaç deri prik, intradermal testler ve nadiren de ilaç spesifik IgE tanı koydurucu olabilir. İlaç deri testleri oldukça tartışmalı bir konudur. Birkaç ilaç (örneğin penisilinler) dışında negatif deri testinin ilaç allerjisini dışlamadığı bilinmemelidir. İlaç testlerine genel olarak ilacın sulandırılmamış formuyla deri prik testi yaparak başlanır. Eğer prik test negatifse intradermal test 1/10.000 gibi oldukça dilüe dozdan başlanarak giderek artan dilüsyonlarla 1/10 ya da o ilaç için bilinen iritasyon olmayan maksimum konsantrasyona kadar çıkılarak uygulanır (47). Testlerin negatif sonuçlanma ihtimalinin yüksek olduğu refraktör periyoda denk gelmemesi için bu testlerin reaksiyondan en az 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. İn vivo testler dışında bazı ilaçlar ile in vitro testler de yapılabilmektedir. Beta-laktamlar, sefaklor ve insülin gibi bazı ilaçlar için alerjen-spesifik IgE testi bulunmaktadır ancak deri testlerine göre özgüllük ve duyarlılıkları düşüktür (13). Son yıllarda bazofil aktivasyon testinin (BAT) tanıdaki rolü dikkat çekmektedir ve bu konuda yapılan çalışma sayısı artmıştır. Bu test ile flow sitometri yöntemi kullanılarak alerjen stimülasyonu sonrası CD63 ve CD203c (bazofil degranülasyon belirteçleri) ölçülerek bazofil aktivasyonu değerlendirilmektedir. Bu yöntem ile hem IgE hem de nonIgE aracılı reaksiyonlar saptanabilir. Aslında ilaca tekrar maruziyet olmadan tanı koydurabilecek bir test olduğu için anafilaksi geçiren hastalarda oldukça güvenli bir yöntem olarak gündeme gelmektedir ancak negatif olması ilaç alerji varlığını dışlamadığı gibi uygulaması deneyimli merkezlerle kısıtlıdır. Farklı ilaçlara bağlı anafilaksi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada BAT yaklaşık %58 oranında pozitif bulunmuştur. Aynı hastalarda deri prik testini %42 ve intradermal testi ise %58 oranında pozitif bulmuşlar ve BAT'ın özellikle ilaç provokasyonunun riskli olabileceği ve diğer tanı testlerinin uygun olmadığı ilaçlara bağlı anafilaksi geçiren hastalarda faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (48).

Tablo 2. İlaça bağlı anafilaksi geçiren hastalarda ilaç provokasyon testlerinin uygulanabileceği durumlar

Suçlu ilaç ile provokasyon
<ul style="list-style-type: none"> Öykünün güvenilir olmadığı, ilaç alerjisi, anafilaksi şüphesinin düşük olduğu durumlarda dışlamak için Penisilin deri testi negatif hastalarda ilaç alerjisi tanısını dışlamak için Şüphelenilen hastada vokal kord disfonksiyonunu doğrulamak için
Alternatif ilaç ile provokasyon
<ul style="list-style-type: none"> Potansiyel olarak çapraz reaksiyon ihtimali olan ilaçlara toleransı gösterebilmek için NSAİİ ve betalaktam alerjisinde selektif yanıtı ya da çapraz reaktif ayrımı yapabilmek için
NSAİİ: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç

ilaç kullanımı sonrasında anafilaksi geçiren hastada suçlu ilaçla provokasyon testi yapılmamalıdır. Ancak alternatif ilaç bulabilmek için ve öykünün güvenilir olmadığı durumlarda provokasyon testi faydalı olabilir. Tablo 2'de ilaca bağlı anafilakside ilaç provokasyonunun endike olduğu durumlar özetlenmiştir (13). Genel olarak provokasyon testlerinde ilaç 1/100'lük dozundan başlanıp artan dozlarda 4-5 basamak şeklinde verilir. Farklı olarak bir ya da iki basamak yaklaşımını öneren çalışmalarda yapılmıştır (49).

Desensitizasyon

Spesifik bir ilaca allerjik olan hastalarda alternatif ilacın olmadığı durumlarda anafilaksi ya da diğer ciddi erken tip hipersensitivite reaksiyonlarının tekrarlamaması için suçlu ilaç desensitizasyon protokolü ile verilmelidir. Desensitizasyon suçlu ilaca karşı ilaç kullanımı devam ettiği sürece geçici tolerans sağlar. Oldukça düşük dozlardan başlanarak 15-20 dk aralıklarla artan dozlarda terapötik doza çıkana kadar ilaç uygulanır. Üç torbalı 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokolü kemoterapötikler ve biyolojik ajanlar ile başarılı şekilde uygulanmaktadır (50, 51). Diğer ilaçlar için de başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Peri-operatif anafilaksi

Peri-operatif dönemde ciddi allerjik reaksiyon nadir görülmekle birlikte bu reaksiyonlar tanınmadığı takdirde kısa sürede ölüme sonuçlanabileceği için oldukça önemlidir. Peri-operatif dönemde hastalara kısa süre içerisinde birçok ilaç uygulanır. Ayrıca hastalar antiseptikler, lateks ve intravenöz kolloidler gibi ilaç dışı ajanlara da maruz kalırlar. Bildirilen peri-operatif anafilaksi insidansı 1/6000 ile 1/20000/anestezi'dir (52). İspanya'da yapılan bir çalışmada peri-operatif anafilaksin en sık sebebinin %44 antibiyotikler (penisilin ve sefalosporinler başta olmak üzere) olduğu gösterilmiştir (53). Diğer taraftan Fransa ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda ise bu oran çok daha düşük bulunmuştur (%15 ve %8,6 sırasıyla) (54, 55). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada en sık peri-operatif anafilaksi sebebinin %58,2 oranında nöromusküler bloker ajanlara bağlı olduğu saptanmıştır (56). Lateks bazı çalışmalarda nöromusküler blokerlerden sonra en sık anafilaksi sebebi olarak belirtilirken bazı çalışmalarda ise daha nadir olduğu bildirilmiştir (57). Tek efektif tedavi seçeneğinin lateksiz ürünler kullanılmasının olduğu latekse bağlı anafilaksi sıklığını azaltabilmek için şüpheli ve riskli hastalarda, deri prik testi yapılmalı ya da spesifik IgE bakılmalıdır. Bu testlerin negatif olduğu durumlarda provokasyon yapılmalıdır (57).

Peri-operatif dönemde sıklıkla kullanılan opiyatlar direk mast hücre degranülasyonu yaparak nadiren de olsa anafilaksiye sebep olabilirler (57). Sentetik opiyatlar olan fentanil ,remifentanil gibi ilaçlar IgE aracılı olduğu düşünülen mekanizma ile nadiren anafilaksiye sebep olmaktadır (57). Son yıllarda kullanımı giderek artan antiseptik klorheksidine bağlı IgE aracılı anafilaksi vakaları da bildirilmiştir (57). Hipnotik ajanlardan propofol ve tiopental ile anafilaksi nadiren görülürken hipnotik gazlar olan isoflouran ve ya sevoflouran ile bildirilmiş anafilaksi vakası yoktur (57).

Radio Kontrast Maddeler (RKM)

Daha önceki dönemlerde RKM'lere bağlı ciddi reaksiyonlar görülmekteydi. Ancak iyonik olmayan, osmolaritesi düşük yeni ilaçların kullanılmaya başlanması ile sistemik reaksiyon sıklığı %12,4'den %0,04'lere kadar azalmıştır (58, 59).

Radio Kontrast Maddeler içerisinde anafilaksi %0,004-0,01 sıklığında olmak üzere en az gadolinium bazlı olanlara karşı görülmek-

tedir (60, 61). Fatal anafilaksilerin %27'sinin RKM'lere bağlı olduğu bildirilmiştir (3). İyonik olmayan RKM'ler ile de fatal anafilaksi gelişebileceği unutulmamalıdır (62). RKM'ler ile olușan anafilaksiler hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmalar ile oluşabilmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar ile yapılan allerji deri testlerinin tanı değeri kısıtlıdır (63). İleri yaş ve daha önce fazla sayıda RKM maruziyetinin olması hipotansiyon ile seyreden ciddi sistemik reaksiyon riskini artırmaktadır (63).

Sonuç

İlaça bağlı anafilaksi ölümlerine sonuçlanabilecek ciddi bir reaksiyondur. Hızlı tanı ve değerlendirme doğru tedavinin uygulanabilmesi ve ölümün önlenmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca tetikleyici ilacın belirlenmesi gelecekte tekrarlanabilecek ağır reaksiyonların engellenmesini sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2 Suppl): S402-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-4423. [\[CrossRef\]](#)
3. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-28. [\[CrossRef\]](#)
4. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1442-2. [\[CrossRef\]](#)
5. Patel TK, Patel PB, Barvaliya MJ, Tripathi CB. Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 796-806. [\[CrossRef\]](#)
6. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 414-20. [\[CrossRef\]](#)
7. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 40-8.
8. Jares JE, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Crus A, Gomez M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 780-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Civelek E, Erkoçođlu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, et al. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nationwide survey in Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017; 35: 212-9.
10. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakođlu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 96-100. [\[CrossRef\]](#)
11. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 281-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 461-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 303-19. [\[CrossRef\]](#)
14. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 31-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Granbenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1128-37. [\[CrossRef\]](#)
16. Jiang N, Yin J, Wen L, Li H. Characteristics of Anaphylaxis in 907 Chinese Patients Referred to a Tertiary Allergy Center: A Retrospective Study of 1,952 Episodes. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 353-61. [\[CrossRef\]](#)
17. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy* 2015; 70: 1461-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug Hypersensitivity reactions: response patterns, Drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 363-71.
19. Blanca-Lopez N, Andreu I, Jean MJT. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 285-91. [\[CrossRef\]](#)
20. Demir S, Gelincik A, Akdeniz N, Aktas-Cetin E, Olgac M, Unal D, et al. Usefulness of in vivo and in vitro diagnostic tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to quinolones and in the evaluation of cross-reactivity: a comprehensive study including the latest quinolone gemifloxacin. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 347-59. [\[CrossRef\]](#)
21. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA Jr. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1125-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1141-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long AA, Camargo CA Jr. Retrospective study of drug induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 46-51. [\[CrossRef\]](#)
24. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamin and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 144-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Bertelsen K, Delgaard JB. Death due to penicilin. 16 Danish cases with autopsies. *Nord Med* 1965; 73: 173-7.
26. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicilin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.
27. Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyukiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy* 2013; 68: 386-91. [\[CrossRef\]](#)
28. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyukiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy* 2014; 69: 265-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 736-42. [\[CrossRef\]](#)
30. Brockow K, Bonadonna P. Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 354-60. [\[CrossRef\]](#)
31. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and the underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68: 1085-92. [\[CrossRef\]](#)

32. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction to radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2033-40. [\[CrossRef\]](#)
33. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 491-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Ramirez E, Cabanas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 344-52. [\[CrossRef\]](#)
35. Schyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 268-72. [\[CrossRef\]](#)
36. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Reider MJ, et al. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso Sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signals. *J Immunol* 2007; 178: 5533-42. [\[CrossRef\]](#)
37. Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-90. [\[CrossRef\]](#)
38. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Motob-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperatif anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 429-51. [\[CrossRef\]](#)
39. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik Immunoloji Derneği, İlaç Allerjileri Çalışma Grubu. İlaç alerjilerine genel bakış. In: Çelik GE editor. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım, ulusal rehber. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2014.p.1-10.
40. Sampson HA, Nuno-Furlong A, Campbell RI, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 64-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 346-51. [\[CrossRef\]](#)
43. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American collage 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. [\[CrossRef\]](#)
44. Alrasbi M, Sheikh A. Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy* 2007; 62: 838-41. [\[CrossRef\]](#)
45. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1205-11. [\[CrossRef\]](#)
47. Kim YS, Kim JH, Jang YS, Choi JH, Park S, Hwang YI, et al. The basophil activation test is safe and useful for confirming drug-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 8: 541-4. [\[CrossRef\]](#)
48. Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long A, Banerji A. Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 41: 768-74. [\[CrossRef\]](#)
49. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1679-89. [\[CrossRef\]](#)
50. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1004-13. [\[CrossRef\]](#)
51. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-62. [\[CrossRef\]](#)
52. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernandez E, Canada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anaesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 350-6.
53. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45. [\[CrossRef\]](#)
54. Chong YY, Caballero MR, Lukawska J, Dugue P. Anaphylaxis during general anaesthesia: one-year survey from a British allergy clinic. *Singapore Med J* 2008; 49: 483-7.
55. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45. [\[CrossRef\]](#)
56. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 647-58. [\[CrossRef\]](#)
57. Grosman N. Histamine release from isolated rat mast cells: effect of morphine and related drugs and their interaction with compound 48/80. *Agents Actions* 1981; 11: 196-203. [\[CrossRef\]](#)
58. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW, Park CM, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One* 2014; 9: e100154. [\[CrossRef\]](#)
59. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-8. [\[CrossRef\]](#)
60. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79: 368-71. [\[CrossRef\]](#)
61. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012; 264: 414-22. [\[CrossRef\]](#)
62. Palmiere C, Reggiani Bonetti L. Risk factors in fatal cases of anaphylaxis due to contrast media: a forensic evaluation. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 280-8. [\[CrossRef\]](#)
63. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013; 68: 1203-6. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Demir S. Drug-Induced Anaphylaxis with Various Aspects. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 202-7.