|  |
| --- |
| **DERSİN ADI:**İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINA YAKLAŞIM  **DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof. Dr. Sevim Bavbek/ Prof dr Gülfem Çelik  **DÖNEM:** 4  **DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Allerji |

|  |
| --- |
| **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ KARŞILIĞI**    T                      **XTT**             Ön tanı            **XA**                               **Xİ**                         **XK** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**  1        Gell ve Coombs Aşırı duyarlılık reaksiyonları |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  **Bu dersin sonunda öğrenciler;**  1.      İlaçlarla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonları sınıflar.  2.      İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanır.  3.      İlaç kullanımı sonrası akut gelişen reaksiyonları uygun şekilde tedavi eder.  4.      Birinci Basamak düzeyinde ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında korunmaya yönelik uygun tutumu benimser.  5.      İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlayan olguları uygun koşullarda uzmanına sevk eder.  **6.** İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşımda uzmanlaşmış merkezlerde yapılan testleri sıralar / açıklar.  **7.** İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hekimin rolünü ve yasal sorumluluklarını açıklar. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ:**  1.      İlaçlar ile ortaya çıkan reaksiyonlar  2.      İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları                   Tanım                   Sınıflandırma                   Epidemiyoloji                   Patogenez                   Klinik  3        İlaç aşırı duyarlıklarına genel yaklaşım                   Tanıya yönelik yaklaşımlar                   Emniyetli alternatif ilaç bulmaya yönelik yaklaşımlar                   Desensitizasyon   1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında korunma 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında birinci basamak hekimin rolü 3. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında yasal sorumluluklar |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU**    **TANIM**   * İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR)  doktor reçetelerini ve pratiğini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], İİR’nı insanlarda kullanılan normal dozlarda ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkiler olarak tanımlamıştır. Reaksiyonlar, Tip A ve Tip B olmak üzere iki ana grupta incelenir. * Tip A reaksiyonlar doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilen reaksiyonlardır, reaksiyonların yaklaşık %80’i bu şekildedir [yüksek doz nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlarla ortaya çıkan gastrik yan etki gibi]. * Tip B reaksiyonlar ise çoğunlukla öngörülmeyen ve dozdan bağımsız reaksiyonlardır, İİR’nın yaklaşık %15-20’sini oluştururlar. * EAACI/WAO tarafından ortak olarak belirlenen adlandırmaya göre ilaçlarla ortaya çıkan Tip B reaksiyonlar; aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da tanımlanır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları “Allerjik” [IgE ve non-IgE aracılı] ve “Nonallerjik” olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Bu sınıflamada kesin olarak immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar “İlaç allerjisi”, immün olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar “nonallerjik” reaksiyonlar olarak tanımlanır.   **EPİDEMİYOLOJİ**   * İlaçlar ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (ADR) gerçek insidansı bilinmemektedir. * Yatan hastalarda  İİR’nın hastanede yatan hastaların %10-15’inde görüldüğü, bu reaksiyonların üçte birinin aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde olduğu ve çoğu zaman rapor edilmedikleri öngörülebilir. * Genel toplumda ilaç aşırı reaksiyon insidansları hakkında net veri bulunmamaktadır. Portekiz’den erişkin popülasyonda yapılan bir araştırmada ilaç aşırı duyarlılığı sıklığı %7.8 olarak saptanmıştır. Yüzde 4.5 olguda penisilin ve diğer Beta laktam(BL) antibiyotiklere, %1.9 unda ise Nonsteroidalantiinflamatuvarlar’a(NSAİİ)karşı ADR saptanmıştır.   ·         Ülkemizde  11 erişkin allerji/klinik immünoloji merkezinin katılımı ile gerçekleştirilen ve allerji-klinik immünoloji polikliniklerine 1 yıl süre ile prospektif olarak başvuran 54863 hastanın ilaç aşırı duyarlılığı nedeni ile tarandığı araştırmada, 1000 olguda [median %2] ilaç aşırı duyarlılığı saptanmıştır. En sık olarak antibiyotikler ve NSAİ*İ*’lar ile ADR gözlenmiştir.   * İlaç aşırı duyarlılığına en sık neden olan ilaçlar arasında BL antibiyotikler ve NSAİİ’lar yer alırlar. Yanısıra, genel anestezik maddeler, epilepsi ilaçları da sık olarak allerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Son 10 yılda kemoterapötik  ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile de bildirilen ADR’de artış gözlemlenmektedir.     **RİSK FAKTÖRLERİ**  ·         İlaçlara karşı ADR her bireyde gözlenmez. İlaca ait ve bireye ait bazı özellikler kişilerde ilaç allerjisi gelişimine neden olabilir.  İlaç ile ilişkili risk faktörleri  o   İlacın tüketilme oranı (daha çok tüketilen ilaçlara karşı ADR daha sıktır)  o   İlacın moleküler yapısı (molekül yapısı kompleks olanların  ya da molekül ağırlığı fazla olanların ADR  na yol açma olasılığı daha sıktır)  o   İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği  o   Veriliş yolu (en fazla deri altına veya damar içine uygulamalarda allerjik reaksiyon gözlenir. Oral kullanımların parenteral uygulamalara göre daha emniyetli olduğu gösterilmiştir.  o   Uygulanma sıklığı (sık aralıklarla uygulamada ya da uzun süreli uygulamada daha fazla ADR görülür).  Bireyileilişkili risk faktörleri   * + Cinsiyet ve yaş (erişkinlerde daha sıktır, bazı ilaçlara karşı ADR, kadınlarda daha sık bildirilmiştir)   + Genetik (bazı ilaçlar ile belirli HLA allelerinin ilişkisi gösterilmiştir)   + Daha önceye ait ilaç allerjisi öyküsü olması   + Komorbid durumlar  (Astım ve  kronik ürtikerde aspirin/NSAİİ ile, Kistikfibrozis ve HIV (+) olgularda antibiyotik duyarlılığı fazladır )   + Atopi (Atopik olanlarda bazı ilaçlar ile görülen reaksiyon daha ciddi olabilir, yanı sıra atopik oluş radyokontrast madde duyarlılığı için risk oluşturur)   **KLİNİK**  ·         İlaçlara karşı gelişen ADR, bilinen Coombs-Gell sınıflamasına göre tanımlanır.  ·         En iyi tanımlanmış ilaç reaksiyonları Tip 1 ve 4 ilaç reaksiyonlarıdır. Tip 1 IgE aracılı reaksiyonda ürtiker, anjioödem, nefes darlığı, nazal yakınmalar,ve anaflaksi gibi belirtiler görülür.  ·         Tip 2 ve 3 reaksiyonlar daha nadir bildirilmiştir. Tip 2 reaksiyonlar anemi ve trombositopeniye neden olurken Tip 3 reaksiyonlar serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklinde seyreder.  ·         Tip 4 reaksiyonlar çokçeşitlidir ve egzematöz kontakt dermatit, makülopapüler erüpsiyonlardan ilaç reaksiyonlarının en ciddileri olan SJS, TEN, AGEP’e dek geniş bir yelpazede reaksiyon bu grupta yer alır.  ·         İmmünolojik herhangi bir temeli bulunmayan ilaç reaksiyonlarının yani non-allerjik ADR’nın büyük bir kısmında tip 1 reaksiyonlar ile benzer klinik bulgular oluşur.      **İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM**  **GENEL İLKELER**  ·         İlaç allerjisi şüphesi ile ve aktif lezyona başvuran hastaya başvuru yakınmasına göre medikal tedavisi yapılır.  ·         Aktif dönem sona erdikten sonra yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir.  ·         İlaç ADR şüphesi olan bir hastada detaylı değerlendirme sonrası bir kaç yaklaşım söz konusudur.Bu seçenekler;  o   Tanıya yönelik yaklaşım  o   Hastanın kullanabileceği emniyeti bir alternatif ilaç bulunması  o   Desensitizasyondur.    **TANIYA YÖNELİK YAKLAŞIM**  ·         İlaç allerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda yapılan tanısal testler sonucu bu hastaların %40’ından azında gerçekte ilaç allerjisinin olduğu doğrulanmıştır.  ·         Bu nedenle ilaç ADR öyküsü ile başvuran olgularda kontrendikasyon olmadığı müddetçe mümkün olduğunca uzmanlarınca tanısal testlerin yapılması önerilir.  ·         İlaç allerjilerinin tanısında anamnezin yanı sıra, *in vitro* testler, ile *in vivo* testler olan deri testleri ve ilaç provokasyon testleri kullanılır.  ·         **İlaç testleri, çok riskli testleri olup, allerji/klinik immünoloji uzmanlarınca yapılmalıdır. Birinci basamak hekimleri ilaçlar ile yapılan bu testleri yapmamalıdırlar.**  **Anamnez**  ·         İlaç allerjili bir hastada iyi bir anamnez tanı aşamasında özellikle tanıyı dışlama ve/veya seçilecek tanı testlerini yönlendirme açısından  son derece önemlidir  ·         Hastanın tanımladığı reaksiyonun gerçekten bir ADR olup olmadığının değerlendirilmesi ilk adımı oluşturur.  ·         Eğer hastanın tanımladığı reaksiyon *Gell*ve *Coombs’*un sınıflamasındaki klinik durumlara uyuyorsa bu durumda ilaç allerjisi/ADR’den şüphelenilebilir.  ·         Hasta akut süreçte gelmiş ise fizik inceleme bulguları da tanıya yardımcıdır.  ·         Reaksiyonun allerjik [veya nonallerjik] olduğuna karar verildikten sonraki aşamada ortaya çıkan reaksiyonunun ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmesi gereklidir.  ·         Hastanın reaksiyon geliştiği dönemde kullandığı  tüm ilaçlar  sorgulanmalıdır. İlaç listesi içinde öncelikle daha sık olarak allerji/ADR yapan ilaçlar daha süpheli grup olarak ele alınmalıdır. İlaçların hangi yollarla [oral, IV, IM] uygulandığı, daha önceye ait kullanım olup olmadığı kaydedilmelidir.  ·         Reaksiyonun şüpheli ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı öğrenilmelidir.  ·         Erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk 1 saatte ortaya çıkar. Bu durum nadiren birkaç saate kadar [6 saati geçmeyecek şekilde] gecikebilir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir. Anaflaksi, genelde ilk dakikalar içinde gözlenir.  ·         Geç tip reaksiyonlar, genellikle ilacın kümülatif olarak birikmesi ile ortaya çıktıkları için genelde tedavinin 1-3. gününden sonra çıkar. Nadir de olsa ilacın kullanımı sonrası saatler içinde ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar da olabilir.  ·         İmmün mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlar için daha önceki dönemde maruziyet nedeni ile  bir duyarlanma süreci söz konusudur. Duyarlanma süreci, ilaçlar için genellikle 7-10 gün ardışık kullanımdır. Daha potent ilaçlar için [RKM, genel anestezikler gibi] daha kısa süreli ancak yoğun maruziyetler de duyarlanmaya neden olabilir.  ·         Non immünolojik mekanizmalar için böyle bir duyarlanma sürecine gerek yoktur. Söz konusu ilacın herhangi bir dozunda reaksiyon ortaya çıkabilir.  ·         Çocuklarda özellikle enfeksiyöz bir nedenin iyi ele alınması önemlidir. Çocuklarda ilaç alerjisi tanısında en büyük güçlük makülopapüler erüpsiyonların bu yaş grubunda çok sık görülen viral ekzantemlerden ayırt edilmesidir. Periferik kan eozinofilisi ilaç reaksiyonunun viral infeksiyonlardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.    **Fizik inceleme**  ·         İlaç allerjisi değerlendirmesi için reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda muayene bulguları normaldir.  ·         Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları, genel veya lokalize anjioödem, MPE ,  FİE  ile uyumlu bulgular, *wheezing*, ronkus gibi genellikle herhangi bir allerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir .  ***İn Vitro* Testler**  İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmede in vitro testlerin tanısal değeri son derece sınırlıdır.  ·         Genel olarak öyküsü in vivo test yapmak için riskli hastalarda ve/veya *in vivo* testlerin yapılamadığı veya sonuç vermediği hastalarda önerilir Testlerde *in vitro*nonspesifik uyarı yapmayan konsantrasyonların kullanılması gerekir .  Erken tip reaksiyonların değerlendirilmesi   * İlaç spesikIgE * Sisteinil lökotrien * 15 HETE * Bazofil aktivasyon testi   Geç tip reaksiyonların değerlendirilmesi   * Lenfosit transformasyon testi [LTT] * Akım Sitometrik T Hücre Aktivasyon Analizi   ***Invivo testler***  ·         İlaç allerjilerinin tanısınd***a in vivo test*l**er kapsamında ilkesel olarak varsa önce deri testleri, bu testler negatifse İPT yapılır**.**  ·         Hangi deri testinin testin seçileceğine hastanın sorumlu ilaç ile önceki öyküsüne göre karar verilir. Önceki reaksiyon erken tip ise prik/intradermal testler, geç tip ise yama testi ve intradermal testlerin geç okunması yapılır.  ·         ***Bu testler ciddi reaksiyon oluşturabilen testler olduğundan adı geçen bütün in vivo testlerin yapılmasında aşağıdaki koşulların TÜMÜ sağlanmış olmalıdır.***  o   Bu testler, allerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekip ile hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir.  o   *İn vivo* testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları alınmalıdır.  o   *İn vivo* testlerin yapıldığı ortamda resusitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.  o   Tüm *in vivo* testler yapılırken, testlerin kontrendikasyonlarının iyi değerlendirilmesi, yakın gözlem, hasta emniyetinin sağlanması ve dosya kayıtlarının iyi tutulması gerekir.  *Deri testleri*  ·         Deri testleri klinik öyküsü uygun olan hastada tanıyı destekler veya test edilen ilaca karşı allerjiyi ekarte etmeye yardımcı olur.  ·         Deri testleri, IgE-aracılı veya T hücre aracılı ilaç allerjisini lokal *in vivo* olarak oluşturma potansiyeline sahip olduğundan immünopatomekanizmaya uygun olarak seçilip uygulandıklarında tanıda çok yardımcı olabilirler.  ·         Erken ve geç tip reaksiyonlar için farklı algoritmik tanı yaklaşımları mevcuttur. Klasik olarak erken tip reaksiyonda prik testi ve İDT in erken okunması[20.dk], geç tip reaksiyonda İDT’in geç okunması [24,48,72. saat ve 7.gün],  yama testi  ve gerekirse foto-yama testi yapılması önerilir **.**  ·         Testlerin negatif olması allerjiyi ekarte ettirmez ve kontrendikasyon yoksa ilaç provokasyon testleriyle devam edilmesi önerilir.  ·         İlaçların çoğu için vücuttaki aracı metabolit ve reaksiyondan esas sorumlu immünojen[ler] bilinmediği için bunlarla yapılan deri testlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri optimal değildir.  ·         Gebelik test için kontrendikasyon, beta-bloker kullanımı kısmi kontrendikasyon oluşturur. Dermografizm varlığı sonuçların değerlendirilmesini bozabilir.  ·         İlaç allerjisi şüphesi olan hastalarda test seçimi sadece reaksiyonun son dozdan sonra ortaya çıkış süresine göre [<1 saat,> 1 saat] yapılmamalıdır. Klinik belirtiler ve kronoloji birlikte değerlendirilerek reaksiyonun olası patomekanizması öngörülmeli ve yapılması uygun olan testler buna göre belirlenmelidir  ·         Ancak gruplar arasında zamansal örtüşmeler olabileceği için, bu sınıflama ve test yaklaşımı daha esnek olmalıdır. IgE aracılı bazı reaksiyonlar 1 saatten sonra başlayabileceği gibi çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar da ilk birkaç saat içinde kendini gösterebilir. Erken tip reaksiyonlar ilaç alımı sonrası 6 saate dek ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır.  ·         Hasta işlem süresince ve sonrasında en az 1-2 saat yakın gözlemde tutulmalıdır  *Prik ve İntradermal Testler*  ·         İlaç allerjisi tanısında prik testler en güvenli, ancak sınırlı yararı olan bir yöntemdir. İDT ise daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte bu test yüksek konsantrasyonlarda irritatif, yanlış pozitif reaksiyon oluşturma riski taşır.  ·         İlaçla deri testlerinin irritatif olmayan dozunda elde edilen pozitiflik anlamlı olarak kabul edilir.  ·         Önce prik test yapılır, prik test negatif ise intradermal teste geçilir**.**  ·         Prik testi ve İDT özellikle BL antibiyotikler, bazı non BL antibiotikler, kas gevşeticiler, heparin, platin tuzları, lokal anestezikler, steroidler ve radyokontrast madde ile gelişen erken tip reaksiyonlarda orta-yüksek derecede duyarlılığasahiptir.  ·         BL antibiyotikler ile ortaya çıkan erken tip ilaç allerjisi tanısında Majör AD (PPL), Minör AD, Pen G, Amoksisilin, ampisilin ve varsa sorumlu BL ile deri prik ve İD testler yapılmalıdır.    *Yama testi ve intradermal testin geç okuması*  ·         T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen kontakt dermatit, MPE, FİE, SDRIFE, eritemamultiforme, ve fotoallerjik reaksiyonların tanısında geç okumalı İDT ve yama testi kullanılır.  ·         AGEP, SJS, TEN ve DRESS T hücre aracılı gelişen ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Bunların tanısında İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu hastalarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir.  ***İlaç provokasyon testi***  ·         İlaç provokasyon testi, test edilecek ilacın kontrollü bir şekilde bölünmüş olarak verilmesi işlemidir. İşleme hedef dozun belirli bir oranında başlanır ve, reaksiyon gözlenmedikçe doz artışı yapılarak hedef doza ulaşılıncaya kadar devam edilir.  ·         İPT, günümüzde ilaç allerjilerinin tanısı için “altın standart” olarak kabul edilir. Ancak testler sırasında ciddi reaksiyonlar gelişebileceğinden, testler deneyimli allerji/klinik immünoloji merkezlerinde yapılmalıdır .  ·         İPT, ilaç allerjisi öyküsü olan, *in vitro* ve deri testleri negatif bulunan hastaların %80’inden fazlasında tanıyı dışlayabilir**.**  ·         Patogenezi tam anlaşılamamış ilaç reaksiyonlarında ya da deri testi için optimal ilaç konsantrasyonlarının belirli olmadığı durumlarda *in vitro* test ya da deri testi yapılmaksızın  ilaç provokasyon testi yapılır .  ·         İPT her hasta için risk:yarar oranı belirlendikten sonra uygulanmalıdır.  ·         Test kullanımı etkileyecek ilaç kullanımı varsa veya gebelik durumunda, önceki reaksiyon tip 2,3 ve ciddi tip 4 reaksiyon ise İPT yapılmamalıdır.  ·         İPT plasebo kontrollü, tek kör olarak yapılmalıdır. Psikolojik faktörler ön planda olan hastalarda çift-kör yapılabilir.  ·         Genellikle, ticari preparatlar kullanılır. İlaç kombinasyonları söz konusuysa tek bileşikler ayrı ayrı test edilmelidir. Aktif bileşik ve katkı maddeleri ile ayrı ayrı testler yapılmalıdır  ·         Test ilaçları oral, parenteral [intravenöz, intramuskuler veya subkutan] ya da topikal [nazal, bronşiyal, konjunktival veya cilt] yolla uygulanabilir  İlacın tedavide kullanılan uygulama yolu tercih edilmelidir.  ·         İlaca düşük dozla başlanması, doz artışlarının dikkatli yapılması ve ilk objektif semptom geliştiğinde testin sonlandırılması önerilir. Eğer reaksiyon yoksa ilacın tek kullanımlık dozuna kadar test sürdürülür. Tanımlanmış günlük doz uygulanır  ·         İPT sırasında hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir. Bu reaksiyonların ciddiyeti değişkendir. Test sırasında hafif reaksiyon gelişirse stabilize edildikten sonra hasta en az 2 saat gözlenmelidir. Ciddi reaksiyon geçiren hastalar uygun tedavi verildikten sonra  bifazik reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle mutlaka hastaneye yatırılmalıdır.  ·         Test sırasında ya da gözlem süresi içinde eğer orijinal belirtiler (aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu) ya da en az bir objektif bulgu oluşmuşsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir.  ·         Test sırasında ve gözlem dönemi sonunda herhangi bir reaksiyon olmadığında sonuç “negatif” olarak kabul edilir.  ·         Negatif İPT, gelecekte bu ilacın gelecekte emniyetle alınabileceğini yüzde yüz göstermez. Test zamanında ve koşullarında reaksiyon gelişmeyeceğini gösterir. İlaçla geçmişte reaksiyon geliştiğinde eşlik eden gıda maruziyeti, egzersiz veya viralinfeksiyonlar gibi reaksiyon gelişme olasılığını artıran faktörlerin  test sırasında olmadığı gerçeği göz ardı edilmemelidir .  **ALTERNATİF İLAÇ BULMA**  ·         Emniyetli alternatif ilaç; hastanın aşırı duyarlılık gösterdiği ilaç ile benzer etki gösteren [örneğin aspirin duyarlılığında bir diğer analjezik] ancak ADR’ye yol açmayan alternatif bir ilaç bulma işlemidir.  ·         Seçilen ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacı ile benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen ve literatur verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından seçilir.  ·         Yöntem olarak ilaç deri testi ve/veya ilaç provokasyon testi ile hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra alternatif ilaç reçete edilir**.**  ·         NSAİİ ile indüklenen solunumsal hastalıkta ve deri hastalığında trisalisilat ve salsalat gibi non-asetil salisilatlar ve parasetamol [<1000 mg dozlarda] hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Ağırlıklı olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar (Meloksikam ve Nimesulid) hastaların önemli bir çoğunluğu [%90-100] tarafından iyi tolere edilir . Böyle bir durumda çocukluk yaş grubunda ise en sık asetaminofen (parasetamol) önerilir. Nimesulid 12 yaş üstünde, meloksikam 15 yaş üstünde önerilebilir. Önerilen ilaç dozları çocuğun yaşı ve kilosuna göre belirlenir  ·         Aspirin ve diğer NSAİİ’ lar ile immün mekanizma ile oluşan reaksiyonlarda, sorumlu NSAİİ’ dan kimyasal olarak farklı yapıda olan herhangi bir NSAİİ önerilebilir.  **İLAÇ DESENSİTİZASYONU**  ·         Bir bireyin allerjik olduğu bir ilacı kullanabilir  bir duruma getirilmesi için yapılan işlem desensitizasyon olarak tanımlanır. Başarılı işlem sonrasında allerjik olunan ilaca karşı tolerans gelişir.  ·         Oluşan tolerans geçicidir, ilaç kullanılmaya devam edildiği sürece devam eder. Doz aralığı ilacın yarı ömrünün 2 katını geçerse tolerans durumu kaybolur.  ·         Önceki öykü IgE aracılı veya T hücre aracılı reaksiyon ise gerçekleştirilen desensitizasyon sonucu oluşan tolerans antijene [sadece sorumlu ilaca] spesifiktir. Non immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları için yapılan desensitizasyonda [örneğin aspirin desensitizasyonu] ilaç düzenli kullanılmaya devam edildikçe yapısal olarak benzeyen diğer ilaçlara da [diğer COX-1 inhibitörleri] tolerans gelişir.  Endikasyon  ·         Bir hastalığın acil olarak tedavi edilmesi veya korunma amaçlı tedavi uygulanması gereken durum varlığında  ·         Allerjik/aşırı duyarlılık reaksiyonu olan ilaca alternatif olmadığında ya da mevcut alternatif ilaçların  sorumlu ilaç kadar etkili olmadığında önerilir.  ·         Önceki öykü desensitizasyon kararında önemlidir. Allerjik olunan ilaç ile önceki öykü,  o   Tip 1 IgE aracılı reaksiyon veya  o   Tip 4 reaksiyonlardan MPE  ile FİE ise veya  o   Nonallerjik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ise desensitizasyon düşünülür.  Mutlak kontrendikasyonlar  ·         Sorumlu ilaç ile önceki öykü Tip 2, Tip 3 immün reaksiyonlar ile ciddi Tip 4 reaksiyonlarda [SJS, TEN, AGEP gibi] gibi yaşamı tehdit edici reaksiyonlar olması durumunda desensitizasyon önerilmez.  *Desensitizasyon yöntemi*  ·         Desensitizasyon “hızlı” ve “yavaş” desensitizasyon şeklinde 2 ana yöntemle yapılır.  ·         Hızlı desensitizasyonda, ilaç 15-60 dakika doz aralıkları verilerek işlem birkaç saat içinde tamamlanır. Hızlı desensitizasyon, sorumlu ilaç ile önceki öykünün erken tip reaksiyon olması [Tip 1 IgE aracılı reaksiyon ile nonallerjikADR] ile bazı geç tip reaksiyonlarda yapılabilir.  ·         Yavaş desensitizasyonda doz artımı saatler-günler içinde yapılır. Desensitizasyonun tamamlanması günler sürer. Yavaş desensitizasyon,  önceki öykü T hücre aracılı geç tip hipersensitivite  reaksiyonu ise [MPE ve FİE] önerilir  **KORUNMA**  o   İlaç allerjisine yönelik olarak başta birinci basamak hekimleri, ve acil servis hekimleri olmak üzere diğer uzmanlık alanlarındaki hekimlerde fakındalığın artırılmasına yönelik eğitim çalışmaları yapılmalıdır.  o   Hekimler tüm hastalarına ilaç allerjisine yönelik sorular sormalıdırlar. Pozitif öykü veren hastalarda bu ilaçtan ve yapısal olarak benzeyen ilaçlardan hastanın uzak durması sağlanmalıdır. Bunun için hastaya bu ilaçların listesi yazılı olarak verilmelidir.  o   Hastalara ilaç prospektüslerini okumaları gerektiği söylenmelidir. Bir sağlık sorunu nedeni ile reçete yazılacağında da hasta, ilgili doktora ilaç allerjisi hakkında bilgi vermelidir. İlaç allerjisitarifleyen hastanın ilaç kullanım alışkanlıklarını gözden geçirmek ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek gibi koruyucu önlemler de gerekir.  o   Bunun dışında acil durumlarda kullanması için cüzdanına sığabilecek ölçüde “ilaç allerjisi olduğunu belirten” bir kart düzenlenir, ancak beraberinde künye ya da kolye gibi ilaç allerjisi olduğunu belirten başka belirteçler özellikle hastanın bilincinin kapalı olduğu dönemlerde yaşam kurtarıcı olabilir.  o   Hekimlerin en önemli rolü, hastalara ilaç allerjisi olup olmadığının sorulması, bu bilgilerin dosyaya kaydedilmesi ve ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına karşı koruyucu tedbirlerin uygulanmasıdır.  o   Bu uygulamaların başında akılcı ilaç kullanım ilkelerinin benimsenmesi ve gereksiz yere reçete yazılmaması gelmektedir  **İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIMDA BİRİNCİ BASAMAK HEKİMİN ROLÜ**  o   **İlaç allerjilerinde temel ve sık karşılaşılan belirtileri iyi tanımak**  o   **Başvuru nedeni ne olursa olsun, her hastaya ilaç allerjisi olup olmadığını  sormak, olumlu cevap durumunda o ilaçtan ve kimyasal olarak benzeyen diğer ilaçlardan uzak durmasını sağlamak, hastayı allerji/immünoloji merkezine yönlendirmek**  o   **Akut belirtiler ile gelen ilaç allerjili hastada, hastanın acil müdahalesini yaptıktan sonra allerji/immünoloji merkezine göndermek**  o   **Reçete düzenlenirken her hastaya ilaç allerjisi olup olmadığını sormak**  o   **Yasal yaptırımlar yönünden her hastanın dosyasına ilaç alerjisine dair bilgi notu koymak**  o   **İlaç allerjisi yönetiminde kullanılan testleri (ilaçlarla deri testleri, provokasyon testleri, desensitizasyon gibi) kesinlikle birinci basamak hekim düzeyinde yapmamak**  o   **İlaç allerjisinden korunmada gereksiz reçete yazmamanın önemini benimsemek**  o   **Reçete düzenlerken akılcı ilaç uygulaması ilkelerini benimsemek** |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR**    **Basılı kaynak**  1.İlaç Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım. Editör: Gülfem Çelik. Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberi, 2014, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği yayını  2.Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. DrugAllergy. In : Middleton’sAllergyTextbook of Allergy.Eds: Adkinson, Bochner, Busse, Holgate, Lemanske, Simons; 8thedition: 2014; 1205-1223.    **Elektronik kaynaklar**  1.www. uptodate.com (arama kelimesi: drugallergy) |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili Doğru-Yanlış soruları**     1. İlaç allerjisi birinci basamak hekimin sık karşılaşacağı bir durum değildir **Doğru/Yanlış?** 2. İlaç allerjilerinde 4 tip immün mekanizma ile reaksiyonlar ortaya çıkar: **Doğru/Yanlış?** 3. İlaç allerjilerinde en çok tip 1 ve tip 4 immün mekanizma ile ortaya çıkan klinik belirtiler görülür**Doğru/Yanlış?** 4. En sık görülen reaksiyon Stevens Johnson sendromudur  **Doğru/Yanlış?** 5. Tanıya yönelik testler birinci basamak hekimlerince uygulanabilir **Doğru/Yanlış?** 6. Her hastaya ilaç allerjisi olup olmadığına dair sorular sorulmalıdır **Doğru/Yanlış?** 7. Penisilin allerjisi olan kişilerde sadece pen G ile test yapmak yeterlidir **Doğru/Yanlış?** 8. İlaç alerjisinden korunmanın en etkili yolu gereksiz reçete yazılmasından kaçınmaktır **Doğru/Yanlış?** 9. Reçete düzenlenirken akılcı ilaç ilkelerini benimsemek önemlidir **Doğru/Yanlış?** |