

# İlaçlara Bağlı Astma

A.Fusun KALPAKLIOĞLU\*

\* Dr.Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Allerji BD, ANKARA

İlaçların normal dozlarda alınmasına karşın, olması arzu edilmeyen ve beklenmeyen her türlü yanıt, ters etki (adverse drug reactions=ADR) olarak adlandırılır. Bunlar arasında değişik immünolojik ve hüresel mekanizmalarla allerjik reaksiyonlar da gelişebilir. En az görülen reaksiyonlar olmakla birlikte ilaç allerjileri çoğunlukla ilacın diğer yan etkileriyle karıştırılmaktadır. Gerçekte allerjik olmadıkları halde kendilerini, allerjik kabul eden bu hastaların önerilen tedaviyi kabul etmedikleri görülmektedir. Öte yandan, gerçekten allerjik bir kişide uzun süre aynı ilacın alınmasına karşın hiçbir reaksiyon gelişmediği halde hayatın herhangi bir döneminde ilacın bir daha kullanılmasını yasaklayacak şekilde ciddi reaksiyonların görülebileceği de unutulmamalıdır. Çünkü allerjik ilaç reaksiyonları kullanılan ilaçlara ve her organizmaya göre değişmektedir. Bu reaksiyonların gelişebilmesi için ilacın veya metabolitlerinin kendi aralarında veya hasta organizması ile birçok etkileşime girmeleri gerekmektedir (1-3).

İlaçların solunum sistemine ait yan etkilerine giderek daha fazla rastlanmaktadır (4). Ancak bu reaksiyonlara neden olan sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bronş astması da ilaçların inhalasyon, oral veya parenteral alımı sonucu görülebilen yan etkilerden biridir. Genellikle anaflaksi veya anaflaktoid reaksiyon tablosu içinde yer alır. Ancak sık görülen bir bulgu değildir. Buna karşın, astmaya neden olarak, ilaçların beklenenden daha sık olarak sorumlu tutulduğu görülmektedir (4,5).

## Aspirin

Aspirin ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) bronş astmasına yol açan en önemli ilaçlardır.

**Geliş Tarihi:** 30.05.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.A.Fusun KALPAKLIOĞLU  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Allerji BD, ANKARA

Aspirin duyarlılığı penisilin allerjisinden sonra ikinci veya üçüncü sırada gelmektedir. Astmatik hastalarda %2-6 oranında aspirine bağlı olarak bronkospazm gelişmektedir. İlk defa Samter ve arkadaşları tarafından tarif edilen astma, nazal polip ve sinüzit triadlı olgularda %30-40 oranında aspirin provokasyon testine pozitif sonuç alındığı bildirilmiştir. Kronik ürtikerli olgularda aspirin intoleransı 20 kat fazladır. İlaç ve gıdalara boya olarak ilave edilen sarı renkli tartrazin çapraz reaksiyonla, aspirin idiosenkrazisi olan hastaların %0-50'sinde benzer yan etkilere neden olabilmektedir (4,6,7).

Aspirine bağlı astmanın şiddeti hastadan hastaya değişmekle birlikte abzorbe olan ilacın miktarıyla orantılıdır. Öte yandan kronik rinitle birlikte gelişen nazal polipler cerrahi olarak çıkarıldığında astmanın daha da kötüleşmesine yol açarlar. Aspirine bağlı olarak astma gelişme insidansı cinsiyete göre değişir. Kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Erişkin-orta yaşlarda başlayan perennial rinit aspirin alımıyla artar. Klinik görünüm diğer hipersensitivite reaksiyonlarıyla karışmakla birlikte yapısal olarak çok farklı analjeziklerle de bu tablonun ortaya çıkması, ayrıca bazı NSAID (indometazin, fenilbutazon, fenamatlar vb.)larla astması düzelen hastaların varlığı olayı daha da karmaşık hale getirmektedir (1,4,5).

Aspirine bağlı gelişen astmanın fizyopatolojisi tam açıklanamamakla birlikte allerji, kininler veya kompleman aracılı reaksiyonlar üzerinde durulmuştur (8). Aspirine bağlı astmada trombositlerin agregasyonunda bir azalma görülürken, trombositler ADP uyarımına karşı refrakter hale gelirler. Sırasıyla PGF2 alfa ve TxB2 oluşumunda da değişiklikler gözlenmektedir. Atopideki benzer trombosit reaksiyonları nedeniyle NSAID'lara karşı intoleransı olan bazı hastalarda olayın gelişmesinde immünglobulin E (IgE) aracılı bir mekanizmanın varlığından söz edenler bulunsun da, cilt testleri %40 oranında pozitif olmasına karşın gelişen bu reaksiyonlar nonallerjiktir. 0-40 dakikada ortaya çıkan ve birkaç dakika süren bronkospazm, ürtiker, anjiödem,

flushing, rinore ve diare ile 2-3 saat içinde gelişen çok IgE aracılı reaksiyonlara benzemekle birlikte allerji yerine İdiosenkrazi deyimini kullanmak daha doğrudur. Çünkü bunların bir çoğu immünolojik mekanizmalara bağlı değildir (4-6,9).

Aspirinin siklooksijenaz inhibitör etkilerinden dolayı duyarlı kişilerde araşidonik asit metabolizmasında PGE2 ile PGF2 arasındaki dengeyi bozarak lipooksijenaz ürünlerini arttırmak suretiyle bronkospazma yol açtığı üzerinde durulmaktadır. Bu kişilerin LTE4'e karşı 1000 kez daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (10). Salisilat ve asetaminofen bu inhibisyonu yapmadıklarından çok daha iyi tolere edilirler. Aspirine karşı reaksiyon gelişen astmalı hastalarda I.V. hidrokortizon uygulanmasından sonra da bu ilacın siklooksijenazı inhibe etmesi nedeniyle erken dönemde bronkokonstriksiyonu provoke edebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle aspirin intolerant astmatiklerde tedavide I.V. steroid kullanılması gerektiğinde metilprednizolon önerilmelidir (4,8).

Hereditör özellikler araştırılmış ve Class II HLA ag DQW2'nin otozomal resessif geçişiyle açıklanmaya çalışılmış ve aspirin intoleransının astmalı hastaların yalnızca %20 veya daha azında görülmesi bu nedene bağlanmıştır (4,5).

Tanıda aspirin ve benzer ajanlarla cilt testi yapılması geçersiz olduğu gibi bu tip uygulamalar tehlikeli de olabilir. Total IgE düzeyi normal olarak bulunurken, aspirin spesifik antikörlerin varlığı önemlidir. Provokasyon testleri aspirinin giderek artan dozlarda (50-100 mg) oral olarak aynı koşullarda plasebo kontrollü olarak verilmesi esasına dayanır. Genellikle ortalama 10-40 dakikada, bazen de ilacın alımını takiben 24 saat içinde flushing, rinore, hatta diare ve bronkokonstriksiyona neden olması testin pozitif olduğunu gösterir. Oysa bütün astmatiklerde akla gelmesi gereken aspirin intoleransı hastalar tarafından provokasyon testlerinden sonra objektif olarak gözlenen orandan daha sık olarak rapor edilmektedir. Test pozitif ise uzun sürede tam doza ulaşılacak şekilde hiposensitizasyon yapılabilir. Aspirin duyarlılığı bulunan hastalarda hiposensitizasyon hastalarda azaldığı için önerilmektedir. Ancak bazı durumlarda başarısızlıkla karşılaşmaktadır (10); Olası faktörler arasında, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, önceden steroid kullanılması sayılabilir. Asetil salisilik asit hiposensitizasyonunu tolere edemeyen veya bundan bir sonuç alınamayan hastalarda 5-lipooksijenaz inhibitörleri aspirin sensitif astmatiklerde alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir (11,12).

### Sülfidler

Antioksidan etkilerinden dolayı pekçok ilaca koruyucu olarak konan sülfidler sistemik etkileri yanısıra bronkospazma da yol açabilmektedirler (13).

Metabisülfid alupent, isuprel, adrenalin gibi bronkodilatör ilaçların; lidokain, xylokain gibi lokal anestezi maddelerin; prokain, hidrokortizon ve celeston gibi kortikosteroidlerin; garamisin, gentamisin, amikin ve nebsin gibi antibiyotiklerin; epinefrin, dopamin, aramin, metaraminol ve levophed gibi antihipotansif ajanlar ile morfin, meperidin gibi bazı analjeziklerin; göz damlaları, total parenteral nutrisyon ve dializ solüsyonları içinde bulunmaktadır. Görüldüğü gibi astma tedavisinde kullanılan pekçok ilacın içinde yer alması semptomların kötüleşmesi açısından paradoksa yol açacağından önem taşımaktadır. Ancak ölçülü doz inhalerler içinde bulunmaması tedavi açısından değerlidir. Olası mekanizmalar arasında; birkaç dakikada oluşan SO<sub>2</sub>'nin parasempatik afferent sinir uçlarını uyarması, sülfid oksidaz yetersizliği veya IgE aracılı reaksiyonlar sayılabilir (1,4,5,13,14).

### Beta blokerler

Oral beta adrenerjik blokan ajanlar astmalı hastalarda bronkospazma yol açarlar. Glokomda kullanılan topikal formların göze damlatılmasıyla da emilerek sistemik komplikasyonlara ve hatta bronşlarda hava akımını belirgin derecede azaltarak status astmatikusa kadar gidebilen fatal tablolara neden olurlar. Hayvan çalışmaları beta reseptör antagonistlerinin önceden verilmesinin alfa reseptörlerinin aktivitesinde artışa yol açtığını göstermektedir. Bronkospazm gelişimi genellikle astma veya KOAH öyküsü olan yaşlı kişilerde görülür. Beta reseptör antagonistleriyle oluşan bronkokonstriksiyon yalnızca atropinle (fentolaminle değil) inhibe edilir. Tedavide inhale antikolinergikler seçilmektedir. Kardiyo-selektif beta bloker ajanlarla bile havayolu rezistansındaki artış astmalı hastalarda non-astmatiklere göre daha fazladır. Ayrıca parasempatometik ilaçlar da duyarlı kişilerde bronkospazmı arttırabilirler (1-5).

### ACE inhibitörleri

Antihipertansif ajanlardan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinde öksürük en sık görülen yan etki olmakla birlikte bu grup ilacın daha önceden mevcut olan astmayı provoke ettiği belirtilmektedir. Özellikle kaptopril kullananlarda astma rekürrensi rapor edilmiştir (4,15).

### Genel anestezi ve kas gevşetici ajanlar

Genel anestezi sırasında indüksiyon ajanının veya kas gevşeticilerin neden olduğu anaflaktoid reaksiyonlar gelişebileceği gibi cilt bulguları, taşikardi, hipotansiyon ve abdominal semptomların yanısıra astmalı hastalarda bronkospazm da görülebilir. Kozmetikler, dezenfektanlar, besin ve endüstriyel maddeler gibi kuaterner ve ter-

siyer amonyum iyonları içeren bileşikler ile kas gevşeticileri arasında yaygın in vitro çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle toplumda indüksiyon ajanlarına ve kas gevşeticilere karşı duyarlılık oldukça fazladır. Allerji ve atopi hikayesi, anesteziyle ortaya çıkan bu tablonun insidansını etkilememektedir. Divalan hareketle hücre yüzeyindeki IgE ile taşıyıcı molekül haptenize olmadan çapraz bağlanma yoluyla mediatör salgırlar. Bu ilaçlar nonimmünolojik olarak da doğrudan histamin salınmasına yol açabilirler (3-6).

Hastalar ameliyathanede şuursuz olduklarından erken bulguların gözden kaçma olasılığı fazladır. Tanıda anamnez cilt testlerine oranla çok daha önemlidir. Bu durumda alternatif olarak uygun bir lokal anestezi kullanılarak müdahale yapılmalıdır. Aynı şekilde bu gibi yüksek risk olasılığı bulunanlarda önceden H1, H2 reseptör antagonistleri ve kortikosteroid uygulanması premedikasyon olarak düşünülmelidir (4,14).

### Lokal anestezi

Lokal anestezi ajanlarla gelişen anafilaksi çok seyrek görülmekle birlikte oluşabilecek en tehlikeli reaksiyondur. Anafilaksiden başka ürtiker, anjioödem, bronkospazm gibi IgE'ye bağlı gelişebilen başka tablolar da ortaya çıkar (1,5). Bununla birlikte IgE'nin gerçek rolü tartışmalıdır (9). Öte yandan bazı lokal anestezi ajanlar içerdikleri sülfidler, parabenler ve semptomimetik ajanlar ve vazokonstriktörler aracılığıyla da bazı reaksiyonlara neden olabilmektedirler. Lokal anesteziyle gelişen tip I allerjik reaksiyonların tanısında deri testleri tartışmalıdır. Bu durumda allerjiye neden olan grubun dışından seçilecek bir ilaç, küçük bir test dozu uygulanarak kullanılabilir (2,5).

### Kontrast maddeler

Günümüzde çok çeşitli hastalıkların tanısında tartışılmaz bir değeri olan radyokontrast maddeler allerjik reaksiyonların %2'sinden sorumludur. Büyük volümler halinde I.V. uygulamayı izleyen birkaç dakika içinde ortaya çıkan bulantı, kusma ve kızarıklık gibi aşırı vagal uyarıya bağlı olan semptomların yaygın kaşıntı, ürtiker, anjioödem, rinit, konjonktivit, bronkospazm, hipotansiyon ve senkop gibi ani reaksiyonlardan ayırd edilmesi gereklidir (5,6).

Ani tip reaksiyonların patogenezi iyi aydınlatılmamakla birlikte, histamin salınımı ve kompleman sisteminin aktivasyonu yoluyla farmakolojik olarak etkili oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle deri testleri tanıda geçerli değildir. Radyo kontrast maddelerin ilk uygulamasında her hasta potansiyel bir aday olduğundan kimlerin risk taşıdığını belirlemek gerekmektedir. Bununla birlikte kabuklu deniz ürünlerine ve iyoda karşı allerjisi

olan kişilerin daha çok risk taşıdığına dair tam bir kanıt yoktur. Kontrast maddenin mutlaka kullanılması gereken durumlarda önceden koruyucu tedavi yapılmalıdır. Antihistaminik ve steroidle yapılacak premedikasyon dışında alternatif olarak non-iyonize düşük osmolariteli bir preparat da kullanılabilir (1,5).

### Penisilin

Penisilin allerjik ilaç reaksiyonlarının prototipidir. Öyle ki yatan hastaların %10-20'si penisilin allerjisi anamnezi verir. Dört tip immün reaksiyon yanısıra idiyopatik reaksiyon da görülür (16). Penisilin allerjisi her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık 20-49 yaşlar arasında meydana gelir. Klinikte en çok IgE aracılı reaksiyonlar önemlidir. Ani tip reaksiyonlar aracılığı ile pruritus, ürtiker, anjioödem, anafilaksi gelişirken çok daha seyrek olarak astma ve rinit meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar penisilin uygulamasını izleyen ilk saat içinde kendini gösterir ve çoğunlukla penisilin minör determinant antijenlerine karşı oluşan IgE antikorları aracılığı ile oluşur. Ölümle sonuçlanan reaksiyonlar daha çok kardiyovasküler hastalıklar ve beta bloker ilaç kullanımı gibi nedenlerden dolayı yaşlılarda daha fazla görülmektedir. Üretimi veya uygulaması sırasında penisilin bulunan havanın solunması da astmaya yol açabilir (6,9,16). Penisilin allerjisinin tanısında bu konuda alınacak detaylı hikaye ve deri testleri önemlidir. Major antijenik determinant olan penisilolipolilizin (PPL) ve benzilpenisilin (BP) antijenlerinin birlikte kullanıldığı deri testleriyle anafilaktik reaksiyon potansiyelini açığa çıkarma olasılığı %90-95'dir. PPL ve minör antijenik determinant karışımı (MDM) kombinasyonu ile %100'e yakın sonuç alınır. Ancak standart olarak hazırlanan bu antijenlerin kullanılmadığı durumlarda geçmişte şiddeti ne olursa olsun ani tipte reaksiyon tanımlayanlarda yeniden penisilin uygularken çok dikkatli olmalı ve hatta kullanmaktan kaçınılmalıdır. Yeni kuşak sefalosporinler (3. jenerasyon) daha az oranda IgE aracılı allerjik reaksiyonlara yol açtıkları gibi penisilinle de daha az çapraz reaksiyon (<%2) gösterirler (17). Beta laktam antibiyotiklerden aztreonam (monobaktam), daha az oranda da carbapenem (imipenem) IgE aracılı penisilin reaksiyonu gösteren kişilerde emniyetle kullanılabilirler. Penisilin kullanımının gerekli olduğu çok özel durumlarda çapraz reaksiyon yapmayan etkili bir ilacın seçilmesi, daha da iyisi desensitizasyon yapılarak penisilin uygulanmasıdır (18,19).

### Lateks

Lateks *Hevea brasiliensis* adlı topikal kauçuk ağacının öz suyundan elde edilen işlenmiş bir bitki ürünüdür. Yapısı, koruyuculuğu ve steril edilebilirliği nedeniyle günlük yaşamın ayrılmaz bir parçası olduğu

gibi, sağlık sektöründe de yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Latek allerjisinde IgE'ye bağlı tip I reaksiyonlar geç tip duyarlılığa oranla daha az görülse de potansiyel olarak hayatı tehdit edici nitelikte oldukları için daha tehlikelidir (20-22). Latekse karşı gelişen allerjide ham (doğal kauçuk) ve işlenmiş latekste bulunan antijenler IgE cinsi antikörlara bağlanıp klinikte rastlanan tablodan sorumlu mast hücre mediatörlerinin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Kauçuktan yapılmış ürünlerle temas sonucu erken hipersensitivite reaksiyonları meydana çıkmaktadır. Buna göre uzun süre lateks maruziyeti olan kauçuk sanayiinde çalışan işçilerde, daha çok meningomyelose veya ciddi ürogenital defektleri bulunan çocuklarda, atopi hikayesi olanlarda ve özellikle de eldiven pudralarının antijen taşıma özelliği nedeniyle sağlık personeli arasında belirgin bir mesleksi aeroallerjen olarak etkimektedir (22,23). Herhangi bir hastalık yüzünden sık tıbbi müdahale edilen kişilerde de temas nedeni olarak lateks allerjisi riskinin yüksek olduğu görülmektedir. Son yıllarda bazı yayınlarda daha çok orta yaş kadımlarda rastlanan lateks hipersensitivitesi ile muz, avokado, kiwi ve ceviz allerjisi arasında "Latex-fruit syndrome" şeklinde adlandırılan bir çapraz duyarlılık bildirilmiştir (20,22).

Lateks duyarlılığı kontakt ürtiker, astma, rinit, konjonktivit, anjioödem ve anafilaksi ile kendini gösteren bir durumdur. Cilt yoluyla olan maruziyet daha çok lokalize reaksiyonlara yol açarken, daha ciddi reaksiyonlar genellikle mukozal, parenteral veya solunum sistemiyle inhalasyon yoluyla temas sonucu gelişmektedir. Mesleksi astma lateks eldivenlerinin yapımı ve kullanımını sırasında havaya karışan antijenlere karşı meydana gelen tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu nedenle maruziyetin en fazla olduğu ameliyathane personelinde risk daha fazladır. Aynı şekilde oyuncak yapımında çalışanlar, temizlik personeli, bahçıvanlar, boyacılar ve restoranlarda çalışan kişilerde de lateks partiküllerinin inhalasyonu bronkospazm görülmektedir. Öte yandan hava kirliliğinin olduğu büyük şehirlerde araba lastiklerinden havaya karışan lateks parçacıkları bir yandan direkt allerjik etki gösterirken, bir yandan da polinozis insidansını artırarak dolayısıyla indirek olarak allerjiye yol açabilirler (21,22).

Lateks allerjisinin tanısında kullanılan in vivo yöntemler arasında deri testleri ve provokasyon testleri sayılabilir. Serolojik testler ise güvenilir olmakla birlikte yeteri kadar sensitif ve spesifik değildir. Latekse bağlı mesleksi astma çeşitli sağlık sorunları yanı sıra, iş gücü kaybı nedeniyle ekonomik açıdan da zararlı olmaktadır. Bu nedenle tanı konulan kişilerde anafilaksiye kadar gidebilen ciddi reaksiyonların önlenmesi amacıyla maruziyet önlenmeye çalışılmalıdır. Mesleki nedenlerle

lateks antijeninden tam olarak uzaklaşmanın mümkün olmadığı durumlarda hipoallerjik veya non allerjik ürünlerin kullanılması, pudrasız eldiven kullanılması gibi bazı ek önlemlerin alınması gerekmektedir (24,25).

### Diğerleri

Diğer ilaçlara bağlı olarak gelişen astma ilaç duyarlılığına, aerosol partiküllerine veya gazın yaptığı mekanik irritasyona bağlı olarak gelişir. Nitrofurantoin, pirazolon deriveleri, aynı zamanda ACTH, simetidin, aminofilin, insülin, tripsin, kürar, retamin, a-metildopa, bleomisin, karbamazepin, tiazid, K ve B12 vitaminlerinin de allerjik astma bulgularından sorumlu oldukları bildirilmiştir (26). Pankreatik ekstrakt tozunun veya tedavi edici ajanların inhalasyonu sonucu ortaya çıkabilen bu durum aynı zamanda kistik fibrozisli çocuğun yemeğini hazırlayan ebeveynlerde, farmasötik endüstrisinde çalışanlarda ve hemşirelerde de sıkır. Penisilin ve sefalosporinler, betalaktamin sentezinde kullanılan fenilglisin klorid veya tetrasiklin gibi antibiyotikler daha çok mesleksi astmadan sorumlu tutulmuşlardır. Sodyum kromoglikat partikülleri ile de astma ataklarının gelişebildiği bildirilmiştir. Aerosol mukolitiklerin bronş obstrüksiyonundan sorumlu sekresyonların lifefiye olmasına neden olarak bronş ödemine ve dolayısıyla bronkospazma yol açtığı ortaya konmuştur (5).

### KAYNAKLAR

1. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton E Jr, ed. Allergy. Principles and Practice. St Louis: The CV Mosby Co, 1993:1726-43.
2. Kim K, Evans R, Mahr TA. Drug allergy. Allergy Proc 1990; 10:299-304.
3. Gani F, Mezzelani P, Senna G. Asma da farmaci. Recenti Prog Med 1996; 87:31-40.
4. Israel-Biet D, Labrune S, Huchon GJ. Drug-induced lung disease: 1990 Review. Eur Respir J 1991; 4:465-78.
5. Deswarte RD. Drug allergy. In: Patterson R, ed. Allergic Diseases. Diagnosis and Management. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993:395-552.
6. Weiss ME. Drug allergy. Clin Allergy 1985; 76:857-82.
7. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med 1968; 68:975-83.
8. Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1442-3.
9. Haddi E, Charpin D, Tafforeau G, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy 1990; 45:236-9.
10. Nizankowska E, Dworski R, Soja J, et al. Salicylate pre-treatment attenuates intensity of bronchial and nasal symptoms precipitated by aspirin in Aspirin-intolerant patients. Clin Expert Allergy 1990; 20:647-52.
11. Diamant Z, Lammers JJW, Sterk PJ. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors in asthma. Clin Immunother 1994; 2:220-32.
12. Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. Clinical Science 1993; 84:501-10.
13. Simon RA. Sulfite sensitivity. Ann Allergy 1986; 56:281-8.

14. Adkinson NF. Drug allergy. *JAMA* 1992; 268(6):771-3.
15. Mue S, Tamura G, Yamauchi K, Fujimoto Y, Inoue H, Takishima T. Bronchial responses to enalapril in asthmatic, hypertensive patients. *Clin Therap* 1990; 12:335-44.
16. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Carmona MJ, Miranda A. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994; 49:317-22.
17. Blanca M, Vega JM, Garcia A, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:407-15.
18. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:226.
19. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization to prevent allergic reactions to drugs. *Ann Allergy* 1994; 73:375-6.
20. Latex allergy-an emerging healthcare problem. American College of Asthma Allergy and Immunology position statement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:19-20.
21. Turjanmaa K, Makinen-Kiljunen S, Reunala T. Natural rubber latex allergy. The European experience. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995; 15:71-88.
22. Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:139-49.
23. Vandenplas O, Delwiche J, Evrard G, Almont P, Van Der Bremt X, Jamart J, Delaunols L. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:54-60.
24. Reinheimer G, Ownby DR. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:184-7.
25. Tarlo SM, Sussman G, Contala A, Swanson MC. Control of airborne latex by use of powder-free latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:985-9.
26. Gavalov SM, Petrova AR. Experimental model for the study of allergic sensitization to vitamins in the mother-baby system. *Gig Sanit* 1991; 8:57-9.