

# İlaç Allerjileri

Fusun KALPAKLIOĞLU\*

\* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Hastalıkların tanı ve tedavisi için yeni ilaçların hızla ve ardarda geliştirilmesi, bunlara karşı istenmeyen reaksiyonların insidansını arttırmakta, ek olarak morbidite ve mortalite riskini de birlikte getirmektedir (1).

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (İİR): Hastanın profilaktik, diagnostik veya terapötik yararı için uygun dozda verilen ilaca karşı istenmeyen veya beklenmeyen, amaçlanmamış cevap olarak tanımlanabilir.

BROVNN'a göre bu reaksiyonlar;

**Overdoz:** İlacın fazla dozuna, metabolizmasındaki bir patolojiye veya uygunsuz atılımına bağlı olarak gelişen toksik reaksiyonlardır. Klinik bulgular bu ilacın vücutta lokal veya sistemik olarak artmış konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar.

**Yan etkiler:** İlacın terapötik açıdan istenmeyen, ancak potansiyel olarak önlenemeyen bir farmakolojik etkisine bağlı olarak gelişen ve en sık görülen reaksiyonlardır. İlacın dozu minimum istenmeyen etkilerle maksimum istenen farmakolojik etkiyi meydana getirecek şekilde ayarlanabilir. Bu şekilde minör yan etkilerin ortaya çıkışı hekimi uyararak hastayı potansiyel daha ciddi bir toksisiteden koruyabilir. Teratojenik etkiler ve karsinojeniteyi içeren geç görünüm bu grup içinde değerlendirilen diğer yan etkilerdir.

**İkincil veya indirek etkiler:** ilacın primer farmakolojik etkisiyle ilişkisiz, istenmeyen bu etkiler; ilacın oluşturduğu ekolojik bozukluk sonucu mikroorganizmaların büyümesi ile gelişirler.

**İlaç-ilaç etkileşimleri:** Başka ilacın fonksiyonunu veya toksisitesini etkileyen bir ilaç reaksiyonudur. Klinikte çok fazla görülmez. Ayrıca tüm ilaç etkileşimleri zararlı değildir ve bazıları klinik avantaj sağlayabilir.

Bazı istenmeyen ilaç reaksiyonları yalnızca belirli, duyarlı hastalarda görülür. Bunlar da;

**ilaç intoleransı:** İlacın normal farmakolojik etkisine kişinin genetik olarak çok küçük dozlarda bile ce-

vap vermesi durumudur. Duyarlı kişilerde görülen artmış farmakolojik etki şeklinde de tanımlanabilir.

**idiosenkraziler:** İlacın farmakolojik etkilerinin dışında beklenmeyen, anormal bir cevap olarak tarif edilen bu durum hipersensitiviteye benzer. Ancak allerjik mekanizmayı içine almamaktadır. Bazı durumlarda normal koşullar altında belirgin olmayan, ancak birtakım ilaçların uygulanmasından sonra klinik olarak belirgin hale gelen, genetik olarak belirlenmiş metabolik veya izole enzim defektidir. Farmakogenetik ise; normal şahıslarda ortaya çıkmayan bu durumu inceleyen bilim dalıdır.

**İlaç allerjileri:** Çok az insanda görülmektedir; ancak idiosenkrazinin aksine aynı ilaç veya immünokimyasal olarak benzer bir maddeyle karşılaşılmasından sonra meydana gelen spesifik antikorlar ve/veya duyarlanmış T lenfositlerle o ilaca karşı gelişen bir immün cevaptır (2).

## EPİDEMİYOLOJİ

İmmünolojik mekanizmaları da içeren allerjik ilaç reaksiyonları; istenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır (1,3). Ne kadar fazla sayıda ilaç alınıyorsa İİR olasılığı da o oranda artar. Bir etkileşim bildirildiğinde ortalama 4-8 ilaç alınmaktadır. En büyük risk grubu fazla ilaç kullandıklarından dolayı doğal olarak yaşlılardır. Bir hastayı farklı hastalıklar için birkaç hekimin tedavi ettiği durumlarda bu tehlike artar.

Hastalar sıklıkla, hekimler ise arasıra tüm İİR'lerini allerjik olarak düşünürler. Bu konuda dikkatli olmak çok önemlidir, çünkü yan etki bazen basitçe dozu azaltmakla ortadan kaldırılabileceği gibi eğer olay allerjikse ilacın bir daha kullanılması söz konusu olamaz veya özel tedbirlere ihtiyaç vardır (2).

## PATOGENEZ

İlaca karşı allerjik reaksiyon; ilaç veya onun metabolitleriyle, immün sistemin çeşitli efektör hücreleri arasındaki etkileşim sonucu meydana gelir.

Birçok ilaç (moleküler ağırlık <1000 dalton) küçük organik moleküller olduğundan, immün hücreler tarafından tanınmak için hazır değildirler (1).

Geliş Tarihi: 11.02.1994

Yazışma Adresi: Fusun KALPAKLIOĞLU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Mikroorganizmalar Ue gelişen enfeksiyonlar ve bunun sonucu görülen doku ölümü sonrasında değişime uğrayan doku proteinleri de hapten gibi davranarak ilaçlar için bir çeşit taşıyıcı olarak görev yaparlar (1,2).

Landsteiner'in çalışmasına göre bu haptenler, hücre membranlarında bulunan konakçı proteini ve glikoproteini gibi bir makromolekülle stabil bir elektrostatik bağ oluşturmadıkça immünojenik değildir.

Ayrıca boyalar, additifler, prezervatifler ile ilacın üretiminde oluşan diğer maddeler ve yine ilacın hazırlanmasında kullanılan bazı kimyasal ajanlar gibi reaktif kontaminantlar da sensitizasyona neden olurlar (2).

İlacın antijenik hipersensitivite oluşturabilmesi amacıyla IgG ve IgE cinsi antikolar ve lenfositlerdeki antijen reseptörleri ile bağlanması için multivalan olması gerekmektedir. Sensitizasyon veya ilk karşılaşma, hücre yüzeyinde ilaç spesifik aşıklar veya ilaç spesifik reseptörleri olan T lenfositlerin yapımını başlatır. İlacın tekrar uygulanması ile sensitize olmuş şahısta allerjik ilaç reaksiyonu görülür (1,2).

## SINIFLANDIRMA

ilaç allerjisinde; penisilin allerjisi örneğinde görüldüğü gibi aşağıdaki immünolojik reaksiyonlarda biri veya birden fazla mekanizma rol oynayabilir.

Tip I reaksiyon; anafilaksi, ürtiker ve serum hastalığı olarak ortaya çıkar. Total IgE yükselmiş olarak bulunurken, spesifik IgE, ilaç eğer tam bir antijen özelliğinde ise tespit edilmektedir.

Tip II reaksiyon; ilaç antijeninin kompleman aracılığıyla immün sistem hücreleriyle karşılaşması sonucu görülür. İmmün hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni bu grupta sayılmaktadır.

Tip III reaksiyon; immün kompleks hastalığıdır. Serum hastalığının bir kısmında, vaskülit ve LE'de rol oynayan mekanizmadır. Hemolitik anemi ve trombositopeninin bazı formları da bu grupta yer alır.

Tip IV reaksiyonlar; allerjik kontakt dermatit ve allerjik fotodermatit gibi hücre aracılı konakçı hasan sonucu meydana gelen hastalıklardır. Makülopapüler döküntüler, nitrofurantoinle gelişen pulmoner reaksiyon, interstisyel nefrit ve ilaç ateşi sayılabilir.

Öte yandan ilaçlar; immünolojik efektör sistemlerin farmakolojik veya nonspesifik aktivasyonu ile reaksiyonlara yol açabilirler. Pseudoallerji böyle reaksiyonlar için kullanılan bir deyimdir.

Levine penisilinle ilgili yaptığı çalışmalarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarını başlangıç zamanına göre sınıflamayı önermiştir.

### I. Erken Reaksiyon: 1-45 dk.

- A. Ürtiker-Anjiödem
- B. Hipotansiyon

### C. Astım

- D. Larinks ödemi
- E. ilaç ateşi

### II. Hızlanmış R.: 1-72 st.

- A. Ürtiker-Anjiödem
- B. Ekzantematöz cilt döküntüleri
- C. Larinks ödemi
- D. Serum hastalığı

### III. Geç R.: >3 gün

#### A. Sık

1. Ürtiker-Anjiödem
2. Ekzantematöz cilt döküntüleri
3. Diğer cilt döküntüleri
4. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar
5. İlaç ateşi

#### B. Nadir

1. İnfiltratif pulmoner reaksiyonlar
2. Hemolitik reaksiyonlar
  - a. Trombositopeni
  - b. Agranülositoz
3. Hepatit
4. Nefrit
5. Lenfoma benzeri sendrom
6. LE benzeri reak.
7. Vaskülit

## TANI

İlaç hipersensitivitesinin gelişimini önceden belirlemek her ne kadar imkansızsa da, ilaç-spesifik immün cevapların oluşumu ve bu ajanlara karşı klinik cevapların açıklayacak bir takım faktörler tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerini belirlemek şüpheli hastaların bu ajanlardan korunması için gereklidir (2,3).

### 1. Tedaviye ait faktörler

İlacın Yapısı: Özellikle protein yapıdaki ilaçlar allerjik reaksiyonların gelişmesi açısından çok önemlidir.

Cross sensitizasyon: Yakın yapısal kimyasal ilişki sonucu veya immünokimyasal olarak benzer metabolitlerle de reaksiyon görülür.

Veriliş yolu: Topikal uygulama sensitizasyon insidansını arttırdığından özellikle inflamatuvar olayların geliştiği ciltte penisilin, sülfonamid ve antihistaminikler gibi bazı ilaçların topikal kullanımından sakınılmalıdır. Oral yoldan sonra anafilaksi görülme sıklığı çok nadir olarak tarif edilmektedir. Parenteral verilişte ise i.v. yol en az sensitize edici form olmasına karşın yine de ölümcül anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

İlaça maruziyetin derecesi olarak doz ve süre yanında sıklık da önemli faktörlerdendir.

## 2.Hastaya ait faktörler

**Yaş:** Neonatal dönemde az miktarda ilaçla karşılaşma veya immatür immün sisteme bağlı olarak, yaşlılarda da cevapların involüsyonu sonucu ilaç allerjisi daha az görülür.

**Cins:** Kadınlardaki cilt reaksiyonları erkeklerden üç kat fazladır.

**Genetik ve konstitüsyonel faktörler:** ilaç allerjisinin hayvanlarda MHC genleriyle olan ilişkisi gösterilmiştir. Atopik yapı kimopapain dışında ilaç allerjisi insidansını arttırmakta, ancak anafaksi olduğunda bu kişilerde fatalite riskini fazlaştırmaktadır (4).

Genetik olarak sülfonamid ve prokainamid gibi ilaçları yavaş asetile ederek metabolize eden kişilerde bu ilaçların oksidasyonu ve haptene oluşumu kolaylaştığından bu ilaçlara karşı allerji daha sık görülmektedir.

Multipl ilaç allerjisi sendromu toplumun %1-5'inde görülür. Bu kişiler çoğunlukla antimikrobial özellikte birden fazla ilaca karşı immünolojik reaksiyon oluşturabilirler (5,6). Penisilin hassasiyeti görülen bir kimsede sefalosporin, sülfonamid, vankomisin, eritromisin, aminoglikozidlere karşı reaksiyon gösterme insidansı normale göre 10 misli fazladır (7).

İlaca karşı immün cevabın sürekliliği özellikle anti-penisilloil IgE antikorlarının 55-2000 gün arası bir sürede giderek azaldığının gösterilmesinden dolayı penisilin allerjisinde çok önemlidir (2).

Mevcut, hastalık durumu da ilaç allerjilerinde etkilidir. İmmüsupresse hastalarda IgE sentezini regüle eden baskılayıcı T lenfositlerin azalması allerjiyi artırır. Ateşli hastalıklarda görülen ekzantemler ve ürtiker, yanlılıkla aynı sırada alınan ilaçlara yorumlanabilir.

Endotoksin, süper antijenler, sitokin benzeri immüno-regulator etkileri olan proteinler, kompleman aktivasyonunu inhibe eden maddeler ve mast hücre ile bazofilleri aktive eden moleküllerin varlığı gösterilmiştir. Bazı bakteriler de taşıyıcıları güçlendirerek haptene karşı olan antikor cevabını artırırlar.

Mevcut tıbbi tedavi de önemlidir. Allopurinol ile birlikte ampicillin tedavisinde görülen makülopapüler döküntülerde immünolojik mekanizma gösterilememiş ise de buna örnek olarak verilebilmektedir. Beta-bloker kullanımı, ilaçların anafaksi etkisini arttırdığı gibi adrenaline tedavisini de azaltmakta ve dolayısıyla anafaksi durumunda tabloyu daha da kötüleştirmektedir.

Aynı şekilde antihipertansif olarak kullanılan ACE inhibitörleri de allerjik mekanizmayı kolaylaştıran ilaçlar grubundandır. Önceden H1 antihistaminik ve kortikosteroid kullanımı ise tam tersine bu ilaca karşı gelişebilecek allerjik reaksiyonu hafifletebilmektedir.

Gebelikte vitamin kullanımının artması anne adaylarında %2.1 oranında vitamin allerjisine yol açmaktadır (8).

Tanı çok zordur ve çoğunlukla klinik gözlem ve kontrol altında ilaca tekrar maruziyetle konur. Önceden maruziyet yoksa semptomlar en az bir haftalık sürekli tedaviden sonra görülür. Çok uzun yıllar önce bile olsa tekrar karşılaşmada reaksiyon hızla gelişir. Ancak çok uzun süre önce kullanılmışsa gelişen reaksiyondan sorumlu tutulamazlar. Reaksiyon ilacın kesilmesini takiben birkaç günde geriler ve kaybolur.

Bu değerlendirme; mevcut hastalık ile önceki allerjik ve ilaç etkileşimlerini de içine alacak şekilde detaylı bir hikaye ile başlar. Klinik bulgular, alınan ilaçlar ve endikasyonları, ne zaman başlandığı, dozlar ve tedavinin süresi yanında yapısal olarak benzer ya da aynı ilacın daha önce kullanılıp kullanılmadığı, ilacın kesilmesiyle görülen değişiklikler, tedaviye verilen cevap ve önceki tanısal amaçlı çalışmalar ile ilacın yeniden verilmesi ile görülen reaksiyonlar da ilaç allerjilerinin klinik tanısında önemlidir.

Cilt testleri allerjide erken hipersensitivitenin gösterilmesi amacıyla çok sık başvurulan basit bir yöntem olmasına karşın; yüksek molekül ağırlıklı ilaçlar dışında, uygun ilaç metabolitlerinin veya test reagenlerinin bulunmadığı durumlarda ve IgE dışı immünolojik mekanizmalarda hayal kırıklığına yol açar (9). Fotopatch test ultraviyole ile eritem oluşturma esasına dayanmaktadır.

İn vitro testler hastaların in vivo testlerin pek çok kalıcı yan etkilerinden korumasına karşın, klinikte karşılaşılan allerjik ilaç reaksiyonları ile tam korelasyon göstermemesi nedeniyle her zaman faydalı değildir.

Bir solid radyoimmünoassay olan RAST ilaç hipersensitivitesinde benzilpenisilloil-spesifik IgE dışında, minör determinantlar ve asetil salisilik asit için bir değer taşımadığı gibi, antijen veya haptene olarak görev yapan diğer ilaç metabolitleri hakkında da yeterli bulgu olmaması nedeniyle sınırlı bir kullanıma sahiptir. Son zamanlarda bu konu çok suistimal edilmiş, piyasaya IgE aracılığı gösterilememiş çok sayıda ilaçlar için de RAST çıkarılmıştır.

Mast hücre triptazı, kan ve idrar histamin düzeyi, nötrofil kemotaktik faktör (NCF), prostaglandin (PGD2) ve bunun metabolitleri IgE aracılı reaksiyonlar için kullanılan diğer invitro testlerdir. Plazma düzeyleri kısa süre için yüksek kaldığından, bu durum invitro testlerin klinikteki kullanımını sınırlandırmaktadır (10). Lökosit migrasyonunu inhibe eden faktör gibi ilaca bağlı olarak salınan lenfokinler de bu açıdan bir üstünlük taşımaktadır (11).

Adezyon molekülleri, IL-2 reseptörleri, HLA-DR ve sitokin düzeyleri gibi diğer yüzey aktivasyon belirleyicileri, lezyonlarda ve perifer kandaki hücrelerin aktivasyon durumlarını değerlendirmede giderek önem kazanmaktadır.

Trombositopeni, hemolitik anemi ve agranülositoz dışında, son zamanlarda protaminlerle yapılan bazı çalışmalarda antijen spesifik IgG ve IgM'nin varlığı ile al-

lerjik reaksiyonlar arasında bir ilişki gösterilememiştir. C3, C4 veya total hemolitik kompleman (CH50)'daki azalma ve C3a, C4a, C5a gibi kompleman aktivasyon ürünlerinin artmasını ölçen yöntemler spesifik reaksiyonlardaki kompleman aktivasyonunu göstermesi açısından önemlidir.

İlaç allejisinde yeni tanı yöntemleri olarak ilaç-hapten-taşıyıcı konjugatları ile indüklenen lökosit histamin salınımı (LHB) çabuk, sensitif ve spesifik bir yaklaşım olabilir (12) Genelde erken cilt testi sonuçlarıyla korelidir. Ancak kanıdaki bazofiller ve ciltteki mast hücreleri farklı olarak aktive olabilirler (13). Hücre aracılı hipersensitiviteyi^ Kullanılan lenfosit blast transformasyonu için işiemi kompleks oluşu, cevapları elde etmedeki gecikme, antijenin solubl olması gerekliliği, laboratuvar değişkenliği ve tekrarlanabilir olmaması gibi nedenlerden dolayı tam bir görüş birliği yoktur. TH1 ve TH2 lenfositlerin kontakt ve inhalan allerjenlerle aktivasyonunun moleküler bazı da halen tartışmalıdır (14).

Provokasyon test dozları en kesin sonuç vermesine karşın çok tehlikeli olduğundan (%86 rekürrens, %11'i şiddetli reaksiyon) ancak uygun koşullar altında yapılabilen en son başvurulabilecek yöntemdir. Kutanöz reaksiyonlarda yapılması daha kolaydır. Mutlaka o ilacın kullanılması gerekiyor veya başka ilaç bulunmuyorsa tedavi dozunun %1'i (önceki reaksiyon şiddetliyse doz 100-1000 kat azaltılır) başlangıç dozuyla başlanarak 2-10 kat arttırmalarla saatler-günler içinde terapötik doza ulaşılır. Önceki reaksiyon erkense 10 kat arttırmalar 15-30 dakikada bir yapılırken (yaklaşık 4 saat sürer), geçse 24-48 saatte bir yapılırak (birkaç hafta sürer) toplam doza ulaşılır. Yalnızca tedavinin hemen öncesinde yapılmasına izin verilir, haftalar veya aylar önce yapılmaz.

Reaksiyon olmadan terapötik doza ulaşılabilir mi diye yapılan provokasyon; anamnez pozitif ancak şüphelenilen şahıslara uygulanırken, desensitizasyon bundan farklı olarak kesin tanı konmuş hastalara yapılır (1.2).

## PROFİLAKSİ VE TEDAVİ

İlaç allerjilerini önlemek için başvurulacak en basit yol klinik olarak uygun ilaçların reçeteye yazılmasıdır (D-

Kişinin bir ilaca karşı allerjik reaksiyonu var, ancak yine de tekrar kullanması gerekiyorsa hekim riskler ve faydalar arasında bir denge kurabilmelidir.

İmmünolojik olarak allerjik reaksiyona yol açan ilaçtan tamamen farklı yapıda, çapraz reaksiyon göstermeyen ancak eşit derecede etkili alternatif ilaçlar varsa bunlar kullanılmalıdır. Latex alerjisi bulunan hastalarda latex içermeyen ürünler seçilebilir. Multipl ilaç allerjisi sendromlu ve HIV enfekte hastaların varlığı gibi bazı durumlarda, özel yaklaşımlara gereksinim vardır (1,15).

İlacın kesilemediği durumlarda o ilacın premedikasyon yapılarak veya bir desensitizasyon protokolü

kullanılarak hastayı yakından gözlemek suretiyle, dikkatlice verilmesi düşünülebilir. Gelişebilecek reaksiyonlar da antiallerjik ilaçlarla kontrol altına alınır.

Radyokontrast maddeler, bazı opiatlar ve parenteral kas gevşeticilere karşı yalnızca antihistaminik ve/veya kortikosteroidler ile yapılan kombine premedikasyon pekçok hastada başarılı olmaktadır. Ancak anaflaktoid veya IgE'ye bağlı olmadan mast hücrenin uyarılması ile gelişen anaflaksi de steroidlere iyi cevap vermektedir.

Bu amaçla işlem den;

13 saat önce	prednizon	50 mg
7 saat önce	prednizon	50 mg
1 saat önce	difenhidramin	1 mg/kg verilir.

Histaminle görülen hipotansiyon; H1 ve H2 reseptörler aracılığı ile olduğundan tedavide her ikisini de inhibe eden reseptör antagonistlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. H2 reseptör antagonistleri aynı zamanda histaminin kalp üzerindeki aritmojen etkilerini de inhibe ederler. Premedikasyonda; ketotifen, 5-lipoksijenaz, lökötrien, trombosit aktive eden faktör (PAF), TNF-alfa ve prostaglandin D2 reseptör inhibitörleri gibi yeni geliştirilen ilaçların bu konudaki gelişmelere ışık tutacağı düşünülmektedir (15).

Akut desensitizasyon; ilaca karşı IgE antikorları yapan hastalarda alternatif ilaçlara etkin tedavi yapılmadığı zaman ortaya çıkacak reaksiyonları önleyebilmek amacıyla saatler veya günlerce süren bir metotla dozun giderek artırılması esasına dayanan bir uygulamadır (1,2,15).

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiotikler, insülin, sülfonamid, heterolog serumlar, yumurta içeren aşılar, aspirin ve faktör 8'e karşı allerjik reaksiyonu olan hemofilik hastalarda kullanılmak üzere akut desensitizasyon protokolleri geliştirilmiştir. Parenteral uygulama sistemik reaksiyonlar açısından daha fazla risk taşıdığından oral desensitizasyon tercih edilir (1,15).

İmmünolojik desensitizasyona hastanın cilt testi reaksiyonu belirlendikten sonra genellikle 1/10000 gibi düşük dozla başlanarak 15-30 dk.'da bir iki katına çıkarılır ve ortalama 4-8 saatte tam doza ulaşılır.

İlacın uygulanmasından hemen önce hospitalize edilerek veya ilk yardım koşullarının varlığında yapılan desensitizasyonda amaç, IgE'nin azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır. Bundan sonra cilt testlerinin menfileşmesi; ancak histamin ve opiatlara karşı olan reaksiyonların değişmemesi muhtemel bir antijen spesifik mast hücre desensitizasyonunu düşündürmektedir. %5 oranında ortaya çıkan hafif semptomlar ek bir tedavi gerektirmeden çoğunlukla birkaç günde geçer.

Son zamanlarda AIDS'li hastalarda sülfometaksol ve trimetoprim karşı gelişen kompleks multi sistem reaksiyonların dozlar arasında 6 saatlik aralar bırakılarak önlendiği gösterilmiştir (15).

ilaç allerjilerine bağlı olarak gelişebilecek reaksiyonları önlemeye yönelik çalışmalar, bu konuda bilinmeyen pekçok noktaya da açıklık getirecektir.

## KAYNAKLAR

1. VVeiss ME. Drug Allergy. Clin Allergy 1992; 76(4):857-82.
2. Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR. Allergic Diseases. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993:387-552.
3. Kim K, Evans R, Mahr TA. Drug Allergy. Allergy Proc 1990; 11(6):299-304.
4. Haddi E, Charpin D, Tafforeau G et al. Atopy and Systemic Reactions to Drugs. Allergy 1990; 45:236-9.
5. Moseley EK, Sullivan TJ. Allergic Reactions to Antimicrobial Drugs in Patients with History of Prior Drug Allergy. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:226.
6. Sullivan TJ. Management of Patients Allergic to Antimicrobial Drugs. Allergy Proc 1991; 12(6):361-4.
7. Sullivan TJ, Remedios C, Ong RC et al. Studies of the Multipl Drug Allergy Syndrome (Abstract). Allergy Clin Immunol 1989; 83:270.
8. 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.
9. Blanca M, Miranda A, Garcia J et al. Allergy to Amoxycillin with Good Tolerance to Benzyl-Penicillin. Study in a Group of Patients Allergic to Betalactams. J Allergy Clin Immunol 1989; 83:270.
10. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard R et al. Biochemical Markers of Anaphylactoid Reactions to Drugs. Comparison of Plasma Histamine and Tryptase. Anesthesiology 1991; 75(6):945-9.
11. Rangel H, Montero P, Espinosa F et al. Leukocyte Migration Inhibitory Factor and Basophil Degranulation in Drug Reactions. Rev Alerg Mex 1991; 38(4):105-9.
12. Zhou T, Sullivan TJ. Diagnosis of Drug Allergy by Hapten-induced Leukocyte Histamine Release. J Allergy Clin Immunol 1989; 83:270.
13. Koller DY, Rosenkranz AR, Pirker C et al. Assessment of Histamine-Release from Basophils in Whole Blood by Benzylpenicilloyl Poly-L-Lysine in Penicillin-Sensitized Patients. Dermatol Ped Allergy Clin 1992; 47(5):459-62.
14. Kimber I, Dearman RJ. The Mechanisms and Evaluation of Chemically Induced Allergy. Toxicol Lett 1992; 64-65:79-84.
15. Middleton E, Reed C, Ellis EF et al. Allergy. Principles and Practice. St Louis: The CV Mosby Company, 1993:1726-45.