



İnsülin Allerjisi

Insulin Allergy

Füsün Erdenen, Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı

Sığır ve domuz kaynaklı insülinlerin kullanıldığı dönemlerde nisbeten daha sık görülmele birlikte günümüzde insan insülini ve insülin analogları ile hipersensitivite reaksiyonlarıyla seyrek olarak karşılaşılmaktadır. Klinik tablo hafif cilt reaksiyonlarından ciddi anafilaksiye kadar değişebilir. Lokal reaksiyonlar insülin absorpsiyonunu azaltarak kan glukoz regülasyonunu bozabilir. Reaksiyonlar insülinin kendisine veya katkı maddelerine bağlı olabilir. İnsülin enjeksiyonunun ardından gelişen sistemik reaksiyonlar allergolojik değerlendirme gerektirir. Birçok insülin preparatına allerjisi olan hastalar için desensitizasyon tedavisi uygun bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin, allerji, hipersensitivite, desensitizasyon

At present, hypersensitivity reactions to human insulins and insulin analogs are rare, although these reactions were relatively common when bovine and porcine insulins were used. Clinical presentation can range from local reactions to severe anaphylaxis. Local reactions may decrease insulin absorption, which may disrupt blood glucose regulation. These reactions may be caused by insulin itself or by its additives. Systemic reactions following insulin injection require allergologic work-up. Desensitization therapy is a good option for patients with multiple insulin sensitizations.

Keywords: Insulin, allergy, hypersensitivity, desensitization

Hem tip 1 hem tip 2 DM'lu hastalarda insüline karşı aşırı duyarlık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların bazıları insülinin kendisine, bazıları ise katkı maddelerine bağlıdır. Tüm insülin çeşitlerine karşı gelişebilirse de insan insülini ve analoglarıyla reaksiyonlar nadirdir. Buna rağmen hayati reaksiyonlar gözlenebilir. Eskiden kullanılan sığır ve domuz insülinlerinin daha immünojenik olduğu ve reaksiyonların daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Arıtma işlemlerinin gelişmesine bağlı olarak bu reaksiyonlar giderek azalmış, %30'lardan %1'lere inmiştir (1, 2). Reaksiyonların üçte biri insülinle ilişkili olup diğerleri preparata katılan farklı maddelere bağlıdır. Allerjik reaksiyon tipleri Tip I, Tip III ve tip IV reaksiyonlar şeklindedir (1-4). İnjektion yerinde ortaya çıkan deri reaksiyonu eksojen insülinin etkisini azaltır; insülin degradasyonu uyarır ve/ veya insülin absorpsiyonunu bozar. Böylece diyabet regülasyonu da bozulur (5).

İnsan insülinleri NPH ve regüler insülinler yanında analoglar da (lispro, aspart, glargin, detemir, glulisine ve degludec) allerjik reaksiyonları uyarabilir. Uyarıcılar insülinin kendisine ait bir epitop olabileceği gibi değişmiş, ya da üretim ve saflaştırma sırasında oluşmuş başka bir antijenik epitoptan kaynaklanabilir. İnsülinin derialtı dokusunda degradasyonu sırasında da farklı antijenik yapılar oluşabilir. Etki süresini uzatmak için eklenen çinko ve protamin, koruyucu olarak eklenen metakrezol ve çeşitli kontaminantlar reaksiyon nedeni olabilir (1, 2). Piyasada mevcut olan insülin türleri ve içerdikleri katkı maddeleri Tablo 1'de sunulmuştur. İnsülinin enjektion yerinden serbestleşmesini geciktirmek amacıyla eklenen protamin balık sperminde bulunan katyonik bir maddedir. Daha önceden protaminle karşılaşmış olmak allerji için risk faktördür. Balık allerjisi ve vazektominin bu açıdan risk yaratabileceği söylene de bu durum kısmen anlamlı bulunmuş, diğer insülin türleriyle ilişki görülmemiş, prospektif bir çalışmada gösterilmemiştir (3). Ancak protamin allerjisi varlığı ve uzun süredir insülin kullanılması insülin antikorlarının üretimi için risk yaratır. Kötü kontrollü diyabetiklerde bu olasılık düşünülmelidir. Protamin-heparin kompleksine karşı otoantikolar gösterilmişse de insülin antikorları ve protamin ilişkisi net değildir. Özellikle intermediate ve hızlı etkili insülinlerde bu ilişki anlamlı; analog insülinlerle otoantikör ilişkisi çelişkili bulunmuştur. Diyabet süresi değil insülin kullanım süresi anlamlıdır. Protamin muhtemelen insülinin konformasyonunda değişikliğe yol açarak otoantikör oluşumuna neden olur. Ayrıca insan protamini ve insülin içindeki salmon protamini arasındaki çapraz reaktivite ya da salmon protamini karşı gelişen immünolojik yanıt allerjik reaksiyona neden olabilir. NPH ve aspart insülin içindeki protamin miktarı lispro insülin içinde bulunandan çoktur (6).

Hipersensitivite reaksiyonları

Erken reaksiyonlar: Klinik tablo Ig E veya Ig G aracılıklı lokal reaksiyonlardan hayati anafilaksiye kadar değişebilir. Erken reaksiyonlar enjektiondan sonra bir saat, bazan dakikalar içinde ortaya çıkarlar. İğne yerinde hızla gelişen eritem ya da kaşıntılı bir kabarcık şeklinde lokal, ya da yaygın ürtiker, raş, anjiödem, kaşıntı, diyare, kardiyovasküler belirtiler, hipotansiyon ve anafilaksi ile genel

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence:
Füsün Erdenen,
E-posta: fusunozerdenen@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:
24.10.2015

Kabul Tarihi/Accepted:
17.12.2015

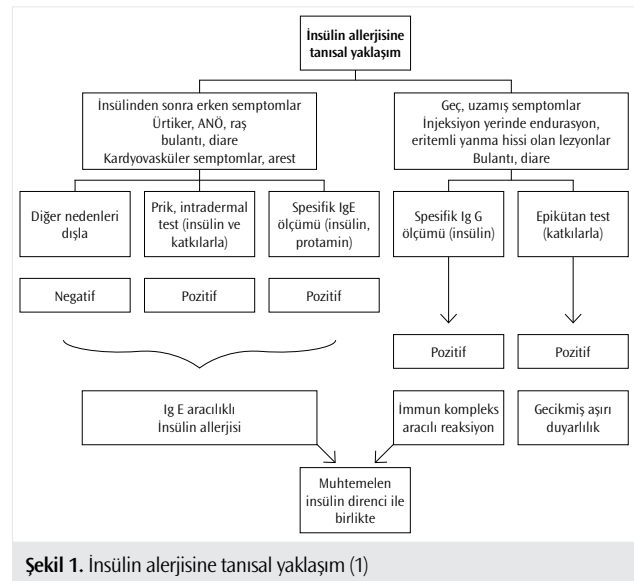
© Telif Hakkı 2016 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

© Copyright 2016 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

Tablo 1. İnsülin çeşitleri ve içerdikleri katkı maddeleri						
İnsülin adı	Tipi	Katkılar				Etki süresi 2-8 saat
		Zn	Protamin	Krezol	Diğer	
Kısa etkili insülinler						
Actrapid	İnsan Regüler	x		x	Gliserol	
Humulin R	İnsan Regüler					
Humalog	Lispro Analog					
Novorapid	Aspart r-DNA ins					
Apidra	Glulisin					
Orta uzun etkili insülinler						
Humulin N	NPH					
İnsulatard HM	NPH					
Lantus	Glargin analog	x		x	Gliserol	24 saatten uzun
Levemir	Detemir	x		x	Fenol	24 saate kadar
İnsülin kombinasyonları						
Humulin M	NPH/regüler					
Mixtard	NPH/regüler					
Novomix 30	Protamin aspart/aspart70/30	x	x	x	Fenol	24 saate kadar
Humalog mix 25	Protamin lispro /lispro 75/25	x	x	x	Fenol, gliserol	
Humalog mix 50	Protamin lispro /lispro 50/50	x	x	x	Fenol, gliserol	24 saate kadar

bir reaksiyon şeklinde karşımıza çıkabilir. Anafilaksi klasik belirtilerden farklı olarak bulantı, kusma, tremor, bulanık görme, diplopi gibi atipik belirtilerle ortaya çıkabilir. Tipik olarak klinik tablo injeksiyon tedavisinin başlanmasından aylar, yıllar sonra, bazen de ilk iğneden sonra gözlenebilir. Bu durumda sorumlu antijen muhtemelen endojen insülinde, ya da hastanın daha önce kullandığı insülinde de bulunan bir determinanttır. Lokal bulgularla başlayan duyarlılık zaman içinde şiddetlenerek sistemik reaksiyon niteliğini kazanabilir. Erken reaksiyonlar Ig E aracılıklı olup insüline ya da katkı maddelerine bağlı olabilir. İnsüline karşı antikorlar oluştuğu halde reaksiyon gözlenmeyebilir. Klinik tablo başta histamin olmak üzere açığa çıkan mediatörlere bağlıdır (1). Literatürde balık ve protamin içeren bir insüline allerjisi olan kişide spinal cerrahi sonrası kullanılan heparini antagonize etmek için verilen protaminle fatal anafilaksi bildirilmiştir (7). Patogenetik olarak bakıldığı zaman Tip 1 reaksiyonlar genellikle tedavinin birinci haftasından sonra gelişir. Bazen lokal reaksiyon nedeniyle tedaviye ara verip yeniden başlayanlarda anafilaksi dahi gelişebilir. Bifazik reaksiyonlar injeksiyondan 4 saat sonra zirve yapıp 24 saatte kaybolabilir (1-3).

Geç reaksiyonlar: Genel olarak Tip III ve Tip IV immun reaksiyon ile gelişir. Tip 3 reaksiyonlar enjeksiyondan 6-8 saat sonra gelişip 48 saate kadar süren sentral hematomlu, mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize eritemli olmayan endürasyonlardır. Tip IV reaksiyonlar ise 24 saatten uzun sürede ortaya çıkan 4-7 gün süren nodüllerle seyredir (1-3). Endürasyon ve subkutan nodüller bazen ağrılı veya kaşıntılı olabilir. Ig G antikorlarına bağlı granülo-matöz reaksiyonlar da oluşabilir. Her ne kadar bazı hastalarda anti insülin G antikorları pozitif bulunmuşsa da klinikle ilişkili bulunmamıştır. İnjesiyon yerine lokalize egzantem veya egzema tarzı lezyonlar gelişebilir. Bazı hastalarda egzantem, baş ağrısı, kusma, diare gibi sistemik şikayetler ortaya çıkabilir. Gecikmiş reaksiyonlar T lenfositler veya eozinofiller aracılığıyla gelişir; sıklıkla katkı maddelerine bağlıdır. Preparata eklenen çinko insülinin yapısında değişiklik yaparak immunojenitesini değiştirebilir (1).



Şekil 1. İnsülin allerjisine tanısal yaklaşım (1)

İnsüline bağlı reaksiyonlar klinik olarak lokalize, yaygın reaksiyonlar ve insülin direnci şeklinde karşımıza çıkabilir. Lokal reaksiyonlar hastaların %5 kadarında görülür; derialtı (SC) yerine yanlılıkla deri içi (iD) injeksiyona bağlı olabilir. Böylece, multipl skar ve pigmentasyonla karakterize lezyonlar ve ürtiker gelişebilir. Dermiste bol miktarda bulunan antijen sunan Langerhans hücreleri insülinin antijenik komponentlerinin sunumunu artırıp immun reaksiyonu şiddetlendirebilir (8). Semptom ve bulgular sadece deriye ait olduğunda bunlar insüline bağlı aşırı duyarlılıkla ilgili olabileceği gibi irritasyon ya da başka bir dermatolojik olaya (prurigo simplex, atopik dermatit vb) bağlı olabilir (9).

Tanı

İnsülin allerjisine klinik yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir. İnsüline karşı erken reaksiyon tanısı öncelikle anamneze dayanır. Daha

sonra deri testleri yapılmalı, kanda spesifik ig E ölçülmesiyle insüline karşı antikorlar araştırılmalıdır. Anamnezde enjeksiyonu izleyen spesifik semptomlar, enjeksiyondan ne kadar zaman sonra ortaya çıktığı, lezyonların sadece enjeksiyon yerinde mi yaygın mı olduğu, sistemik semptom olup olmadığı, eş zamanlı alınan diğer ilaçlar, kronik ürtiker, ANÖ mevcut olup olmadığı, daha önceden kullanılan insülin preparatları ve bunların tolere edilip edilmediği sorgulanmalıdır. İg E aracılı reaksiyonlar için deri prik testi ve Ig E antikorlarının ölçülmesi gereklidir. Halbuki enjeksiyon yerinde gelişen eritem ve indurasyon Ig G aracılı allerjiyle ilişkili olup anti insülin Ig G titrelerinin ölçülmesini gerektirir (9).

Deri testleri yalnızca pozitif reaksiyonlar gösterebilir. Deri testi öncesinde hastaya bir form doldurularak hastanın reaksiyon gösterdiği insülinin cinsi, kullanılması muhtemel diğer insülinler, preparatta bulunan katkılar belirtilmelidir. Negatif ve pozitif kontroller yapılmalıdır. Dilüe edilmemiş insülin ile prik ardından 1/100'lük salin dilüsyonları ile intradermal test yapılmalıdır. Ticari preparatlardaki (100Ünite/ml) solüsyonlarda 1/100'lük dilüsyon 1ünite /ml karşılığıdır. Prik testi >3 mm ya da İD testte >3 mm kabarcık (+) kabul edilir. Tip III ve IV reaksiyonların değerlendirilmesi için testlerin 12-48 saat sonra kontrolü gereklidir. Endurasyon varsa test (+) kabul edilir. Allerjik semptomlar olmadan yalnızca deri testi pozitiflikleri saptanabilir. Klinik olarak allerji gözlenirse de muhtemelen testte kullanılan insülin çok küçük dozda olduğu için deri testi (-) olabilir (1-3).

Protamin ve diğer katkılar için test materyali yoksa çeşitli dilüsyonlarda insülin preparatı test için kullanılabilir. Her ne kadar klinikle ilişkisi net olmamakla birlikte protamin ile deri testi yapılması protamine hassas kişilerin belirlenmesinde yararlı olabilir. Protamin sülfat (10 mg/mL) 30 kez dilüe edildiğinde NPH insülindeki konsantrasyonda elde edilir (350 mikrogram/mL). Intradermal test için prik solüsyonunun 10-100 kat dilüe edilmelidir. Anafilaksi öyküsü varlığında daha da fazla dilüe edilmesi gerekir. Anafilaksi geçirmiş bir hastada 0,03 nanogram/mL protamin ile pozitif cevap bildirilmiştir. Krezol birçok insülin preparatında bulunabilen ve erken reaksiyona neden olabilen bir katkıdır. İnjektion yerinde ağrı, eritem, indurasyon ve ürtiker ile lokal deri erozyonlarına neden olabilir. Salin içinde krezol ile (+) deri reaksiyonu gözlenebilir. Prik testi için 1,5 mg/mL solüsyon, intradermal test için ise 100-10 kez dilüe solüsyonlar uygundur (1, 3).

Geç reaksiyonlar için yama testi dilüe edilmemiş farklı insülin türleri ile test yapılmalıdır. Ayrıca gliserol içinde metakrezolün, gliserolle kıyaslamalı olarak test edilmesi uygundur (2, 3).

In vitro test olarak lateks, insülin ve protamin spesifik Ig E ölçülmesi yararlı olabilir. Lenfosit transformasyon testi (LTT) de T lenfosit aracılıklı geç reaksiyonların belirlenmesinde yardımcı olabilir. Şişelerin membranlarından kaynaklanan lateks nadiren allerjik reaksiyondan sorumlu olabilir. Halen lateks ihtiva etmeyen şişeler mevcuttur. Lateks allerjisi açısından anamnez kuşkulu ise deri testi ve spesifik IgE ölçümleri yapılabilir (1).

Nadiren endojen insülin alerjik reaksiyona yol açabilir. Eksojen insülin duyarlılığı olup yalnız oral sülfonilüre verildiğinde insülin pikine denk gelen saatte allerjik reaksiyon gözlenen bir vaka bildirilmiştir. Eksojen insülinle deri testi (+) iken OAD ile (-) bulunmuş, hasta steroid ile birlikte verilen insülin tedavisini tolere edebilmiştir (10).

Deri altı uygulama yerlerinde dakikalar içinde kaşıntılı ürtiker tarzı lezyonlar, ağrı, eritem, deride soyulma gelişebilir (11, 12). Birkaç dakika-saat içinde kaybolabilir. 2 Ü gibi küçük bir dozla provokasyon ile pozitif cevap alınabilir. Hayvansal kaynaklı insülinlere göre rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen insülinlerde reaksiyon riski azdır (11).

Eskiden insülin firmalarının insülin allerji test kiti temin edilirken. (metakrezol, protamin sülfat, çinko, asit-baz tamponlar, gliserol) halen bu maddeler sağlanamamaktadır. Firmalardan temin edilebilen katkılarla ayrıca test yapılması önerilmektedir (12).

İnsülin allerjisi nonspesifik deri ve sistemik semptomları olanlarda akla gelmelidir ve altta yatan otoimmün bir hastalığın belirtisi olabilir (9).

Ayrırcı tanı

En çok akut ve kronik ürtikerle ayrırcı tanı yapılmalıdır. Ayrıca eş zamanlı olarak alınan diğer ilaçlar, infeksiyonlar, fiziksel uyarıcılar sorgulanmalıdır. Bunun yanında psoriasis, atopik dermatit, prurigo nodülaris gibi birçok hastalık akla gelmelidir. İmmunolojik mekanizmalarla insüline bağlı olarak gelişen diğer reaksiyonlar lipodistrofi, lipoatrofi ve insülin rezistansıdır.

Tedavi

İnsülin tedavisi yapılırken anafilaksi ortaya çıkarsa hastanın allerjolojik incelemeye gönderilmesi gerekir. Çok ağır olmayan birçok reaksiyon ise zaman içinde gerileyebilir. Hastada gözlenen deri bulguları tanımlanamıyorsa dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. İnsülin preparatına allerjik reaksiyon düşünülen hastada ilacın kesilmesi, semptomatik tedavi ve empirik olarak farklı bir preparata geçilmesi uygundur. Anafilaksi geçiren hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Semptomatik tedavide antihistaminikler, yeterli olmazsa steroidler verilebilir. Ancak kan şekeri regülasyonu açısından dikkat edilmesi gerekir. İnsülin değiştirilmesi açısından insan insülini kullanılıyorsa analoglara geçilebilir (1). Genel olarak önerilen metod insülin preparatının değiştirilmesidir. Bazen yeni ilaç da tolere edilemez. Hem allerjik belirtiler hem de glisemik regülasyonun bozulmasıyla tablo ağırlaşır (9).

Geç reaksiyonlar için derin enjektion yapılması, antihistaminikler, lokal steroidli pomatlar (mometazon gibi) ya da antipruritik kremler kullanılabilir. Lezyonlar birkaç haftada kaybolmazsa dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. Patch testi veya biyopsi gerekebilir. İlaça bağlı kontakt dermatit düşünülürse preparat değiştirilir (1). Öncelikle lateks allerjisi, enjektion tekniği, deri hazırlığı için kullanılan maddeler ve iğne tipleri gibi lokal reaksiyonun daha sık nedeni olabilecek etkenleri düşünmelidir.

İğne yeri irritasyonu düşünülüyorsa:

- Hastanın enjektion tekniğinin gözlenmesi gerekir.
- Temizleme solüsyonu kullanılmamalıdır.
- İğne yerleri değiştirilmelidir.
- Derin enjektion yapılmalıdır.
- Kemer, askı yerleri gibi bölgelere iğne yapılmamalıdır.
- İnjektion yeri hafifçe soğutulmalıdır.
- Daha küçük iğneler kullanılmalıdır.
- İğne ardından bir kaç masaj yapılmalıdır.
- İnjektion ılık bir ortamda yapılmalıdır (1).

Farklı alanlara bölünmüş dozlarda uygulama, her insülin ünitesi için 1 mikrogram deksametazon eklenmesi veya oral steroid ve-

Tablo 2. Desensitizasyon protokolü (4)

Solüsyon numarası	İnsülin dozu	%0.9 Na Cl	Konsantrasyon (0,1 mL)
2	0,1 mL (10U)	100 mL	0,01 U
3	0,1 mL (10U)	9,9 mL	0,1 U
4	Orijinal insülin solüsyonu	-	-

Tablo 3. İnsülin ile hızlı desensitizasyon protokolü

Gün	İnsülin tipi	İnsülin dozu (U)	Uygulama yolu	Doz aralığı
1	Kısa etkili	0,004	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,01	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,02	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,04	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,1	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,2	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	0,5	subkutan	30 dk
	Kısa etkili	1	subkutan	30 dk
Gün	Doz no	İnsülin dozu (U)	Günlük toplam doz (U)	
1	1	0,0001	0,0001	
1	2	0,001	0,0011	
1	2	0,01	0,0111	
1	4	0,1	0,1111	
1	5	1	1,1111	
1	6	2	3,1111	
2	7	1	1	
2	8	2	3	
2	9	4	7	
3	10	6	6	
Gün	Uygulama yolu	İnsülin dozu (U)	Dilüsyon	
1	intradermal	0,001	1/1000	
1	intradermal	0,002	1/1000	
1	intradermal	0,005	1/1000	
1	subkutan	0,01	1/100	
1	subkutan	0,02	1/100	
1	subkutan	0,05	1/100	
2	subkutan	0,1	1/10	
2	subkutan	0,2	1/10	
2	subkutan	0,5	1/10	
3	subkutan	1	1/1	

rilmesi, pompa uygulaması, lokal reaksiyonların devamı halinde seçilebilecek yöntemlerdir (1).

İnsülin antikoru saptanan kişilerde

- Orta etkili ve premiks bifazik insülinler yerine protamin ihtiva etmeyen insülinler
- Uzun etkili insülinlerle birlikte uygun OAD kombinasyonları

- Uzun etkili ve hızlı etkili insülinler
- İnsülin degludec/insülin aspart-
- Uzun etkili insülin+GLP1 agonisti, insülin rezervi iyiye GLP1 agonisti kullanılabilir (5, 6).

Bir preparata allerji saptandığında alternatif bir ilaca geçilmesi mümkün değilse desen-sitizasyon yapılmalıdır. SC insülin pompalarıyla başarılı bir şekilde desensitizasyon yapılabilir (1).

İnsülin tedavisinin gerekli olduğu ve Tip I reaksiyon gelişen hastalarda desensitizasyon gerekir. Desensitizasyon mast hücrelerinden allerjenik mediatörlerin kaybı ve Ig G tipi blokan anti insülin antikorların oluşması temeline dayanır. Tolerans oluşmasını sağlamak için sürekli, düzenli, giderek artan dozlarda ilaç uygulanır. İşlem sürekli SC (CSII) veya uygun şekilde SC enjeksiyonlarla yapılır. Hızlı etkili analoglar genellikle enjeksiyon yerinde hızla absorbe edilip yıkıldığı için antijenitesi azalır. Hastanın kullandığı farklı insülin türleri içinde deri testinde daha hafif reaksiyona yol açan preparat ile desensitizasyon yapılması uygundur. Glargin insülinle de reaksiyon az görülür. Çünkü enjeksiyondan sonra bir presipitat oluşur ve buradan yavaş ve sabit bir hızla SC insülin uygulanmasıyla, CSII'yi taklit eder bir şekilde çözülme gerçekleşir. Yine glarginin amino asit kompozisyonu immun reaksiyonları baskılayabilir.

Desensitizasyon için SC uygulama şu şekilde yapılabilir (Tablo 2 ve 3):

Devamlı insülin verilmesi gerekirken ketozu önlemek ve normoglisemiyi sağlamak için periferik bir kateter yoluyla İV hızlı etkili insülin yaklaşık saatte<3U hızla uygulanır. SC insülin ise saatte 0,025 ünite hızla verilir. 6 saatte bir doz 0,05 ünite arttırılır. Daha hızlı uygulama göğüste sıkıntı yaratır. Önemsiz rahatsızlıkta doz değiştirilmezken belirgin sıkıntı varsa saatte 0,05 üniteye düşülür. Daha ciddi ağrı ve ürtiker geliştiğinde ilaç kesilip 3 gün 20 mg oral steroid verilebilir.

Bazen tip I ve tip IV reaksiyonlar aynı hastada birlikte görülebilir. Metakrezol, sabun ve adeziv gibi pek çok maddenin içinde bulunur ve bunlara karşı öyküde reaksiyon yaşanmış olması önemlidir. İnsülinin içinde bulunan metakrezol miktarı reaksiyonun şiddeti açısından önemlidir (NPH'ta daha yüksek). Metakrezol tüm insülinlerde bulunduğu için desensitizasyon gerektirir. Metakrezol allerjisi nedeniyle insülin desensitizasyonu yapıp ancak 5 gün içinde bazal insülin dozu istenen düzeye çıkarılabilmiş bir vaka bildirilmiştir (12).

Deri altı insülin ile desensitizasyon yapılırken ketozu önlemek için verilen İV insülinin nasıl olup da tolere edildiği bilinmemektedir. Muhtemelen büyük bir vene takılan kateter ile küçük volümde insülinin dolaşıma karışması ve insülinin farklı yollarla uygulanmasının neden olduğu farklı immun sistem cevapları farklı reaksiyonların tedavisinde ve desensitizasyon sırasında kullanılabilir. Desensitizasyonun balayı döneminde yapılması daha uygun olabilir (13).

Bu protokole 30'ar dakikalık aralarla insülin SC olarak 0,1, 0,2, 0,4, ve 0,8 mL 0,001 ünite olarak yapılır. Ardından aynı volümlerde 0,1U/mL konsantrasyondaki dilüsyonla uygulamaya devam edilir. Benzer işlemler hastaya verilmesi düşünülen diğer insülin türleriyle de tekrarlanıp istenen terapötik dozlara ulaşıncaya desensitizasyon tamamlanır. Arada kan şekeri takibine göre gerekli olursa glukoz infüzyonları yapılır.

Bu sırada lokal reaksiyon gelişirse soğuk uygulama ve 30 dakika beklendikten sonra reaksiyon yapan dozla devam edilir. Sistemik reaksiyon gelişirse tedavi edilip yarı dozla desensitizasyona devam edilir. Ig G antikorlarının oluşması ile insülin direnci gelişebilir. Başarısız desensitizasyon nedeniyle omalizumab kullanılan vakalar vardır. Bu şekilde ritiksumab, mikofenilatmofetil ve omalizumab kullanılmış bir vaka bildirilmiştir. Daha da nadir olarak pankreas nakli gereken olgu bildirimi mevcuttur (3).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.E.; Tasarım - F.E.; Denetleme - F.E.; Analiz ve/veya Yorum - F.E.; Literatür Taraması - F.E., F.E.N.K.; Yazıyı Yazan - F.E., F.E.N.K.; Eleştirel İnceleme - F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.E.; Design - F.E.; Supervision - F.E.; Analysis and/or Interpretation - F.E.; Literature Review - F.E., F.E.N.K.; Writing - F.E., F.E.N.K.; Critical Review - F.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Kaynaklar

1. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63: 148-55. [\[CrossRef\]](#)

2. Çelik G. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım. *Ulusal Rehber* 2014. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
3. Heinzerling L, Adkinson NF, Nathan DM, Feldweg AM. Hypersensitivity reactions to insulins. *www.uptodate.com* 2015© UpToDate
4. Wu P, Ji C, Wang M, Zou S, Ge W. Desensitization of allergy to human insulin and its analogs by administering insulin aspart and insulin glargine. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; 74: 56-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Kawanami D, Ito T, Watanabe Y, Kinoshita J, Sakamoto M, Isaka T, Utsunomiya K. Successful control of a case of severe insulin allergy with liraglutide. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 94-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Nishimura H, Iizuka K, Takeda J. Protamine-containing insulin but not analog insulin and duration of insulin use are risk factors for the production of insulin autoantibodies in insulin-treated patients with diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 2014; 61: 635-40. [\[CrossRef\]](#)
7. Chu YQ, Cai LJ, Jiang DC, Jia D, Yan SY, Wang YQ. Allergic shock and death associated with protamine administration in a diabetic patient. *Clin Ther* 2010; 32: 1729-32. [\[CrossRef\]](#)
8. Sanyal T, Ghosh S, Chowdhury S, Mukherjee S. Can a faulty injection technique lead to a localized insulin allergy? *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: S358-9.
9. Rojas J, Villalobos M, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Torres W, Mejías JC, et al. Successful management of insulin allergy and autoimmune polyendocrine syndrome type 4 with desensitization therapy and glucocorticoid treatment: a case report and review of the literature. *Case Reports Immunol* 2014; 2014: 394754. [\[CrossRef\]](#)
10. Alvarez-Thull L, Rosenwasser LJ, Brodie TD. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNA (rDNA) insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 253-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Andrade P, Barros L, Gonçalo M. Type 1 Ig-E mediated allergy to human insulin, insulin analogues and beta-lactam antibiotics. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 917-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Wheeler BJ, Taylor BJ. Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 263. [\[CrossRef\]](#)
13. Hasselmann C, Pecquet C, Bismuth E, Raverdy C, Sola-Gazagnes A, Lobut JB, Carel JC, Tubiana-Rufi N. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes Metab.* 2013; 39: 174-7. [\[CrossRef\]](#)