

İnfeksiyon

Penisilin ve Diğer Beta Laktam Grubu Antibiyotik Allerjisi

Uzm.Dr.Betül SİN*

Doç. Dr. ZeynepMISIRLIOĞL U**

1. Erken Tip Reaksiyonlar

Ürtiker, anjioödem, hipotansiyon, nezle, astma, larinks ödemi ve en ciddi olanı anafilaksi meydana gelebilir (1,2,3,4,6,15). Genellikle reaksiyon, ilaç verilmeye başlandıktan sonra dakikalar içinde (ilk 30 dakika içinde) başlar ve ölüme neden olabilir. Penisilin anafilaksisi, mast hücreleri ve bazofillerin IgE bağımlı aktivasyonu, histamin, PGD₂, LTC₄ ve PAF gibi, vazoaaktif ve bronkoaktif mediatörlerin süratle salınımı sonucu oluşur (4,6). Anafilaksi, 3. jenerasyon selalosporinlerle daha seyrek görülür.

2. Hızlandırılmış Reaksiyonlar

İlaç verildikten sonra 2 ile 72 saatte başlayan, ürtiker, kaşıntı, bronkospazm ya da larinks ödemi görülebilen reaksiyonlardır. Sirkulan immün kompleksler ve kompleman aktivasyonu ile oluşurlar (18).

3. Geç Tip Reaksiyonlar

72 saat ya da daha sonra görülürler. Genellikle morbilliform raşlar, ürtiker ya da ateş şeklinde ortaya çıkabilir. Duyarlı T lenfositlerin aktivasyonu aracılığı ile oluşur. Penisiline bağlı kontakt dermatit de, hücrel immünite yolu ile görülür. Penisilin ayrıca, ateş, LAP ya da splcnomegalisiz, rekürrent ürtiker ve artraljiden ibaret olan geç geç bir reaksiyona da neden olabilir.

Sitotoksik reaksiyonların en iyi tanınan klinik örneği, Coombs pozitif immünohemolitik anemidir.

Penisilin ayrıca, immün kompleks reaksiyonu ile, serum hastalığı tipinde görülen reaksiyonların da

en sık nedenidir. Daha az görülen penisilin reaksiyonları, hemolitik anemi, nefrit, granülositopeni, trombositopeni ve nevrtritt (13,20,21).

Penisilin Antijenik Determinantları

Penisilin, basit, düşük moleküler ağırlıklı bir maddedir. Makromoleküllerle yüksek bağlanma kabiliyeti olan ve immün konjugallar meydana getirebilen penisilin parçalanma ürünleri hipersensitiviteye yol açarlar. Penisilin %95'i beta-laktam halkası ile proteinlere bağlanır, benzylpenicilloyl (BPO)'i meydana getirir. Bu "major antijenik determinant" olarak bilinmektedir.

İn vitro, benzylpenicillin, sentetik bir polipeptid olan polylysine ile reaksiyona girerek sonunda, penicilloyl-polylysine (PPL)'i oluşturur. Bu penicilloyl-polylysine non-immünojeniktir, hastayı duyarlandırmaz. Ancak, penicilloyl- spesifik IgE antikoru olan hastalarda tanıda değerli olabilen erken pozitif deri test reaksiyonunu oluşturur. Bu major determinant, hızlandırılmış ve geç görülen reaksiyonlara neden olur. Penicilloyl- polylysine reageni (PPL), Pre-Pen olarak, deri testi için piyasada mevcuttur (1,15,18,19).

Penisilin diğer parçalanma ürünlerinden "minör determinantlar"ın çoğu insanda düşük ve değişen miktarlarda bulunabilir. Minör antijenik determinantlar (MDM), penicillole'lar, penicilloate'lar ve diğerleridir. Birçok anafilaktik reaksiyondan sorumlu olan bu determinantlar, erken ve daha az derecede de hızlandırılmış reaksiyonlarda önemlidir ((4). Bununla birlikte, BPO'da tek başına veya MDM ile birlikte ciddi reaksiyonlara yol açabilir.

•Ankara Atatürk Göğüs Hast. ve Cerrahi Merj. Göğüs Hast.

** Ankara Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. ve TBC ABD.

MDM, minör determinantlar için spesifik IgE antikorlarını belirlemede deri testlerinde kullanılmıştır (18,19). MDM piyasada MDM - PENKİT olarak mevcuttur (17). Ancak, 2 haftalık oda ısısında bekletilen kristali/c Penicillin- G (10.000 Ü/ml) solüsyonlarının da, bunun yerine deri testlerinde kullanılması önerilebilir (15).

Penisilin allerjisinin, enjeksiyonu takiben çok kısa süre içinde gelişmesi, bir kısım antijenik determinantlara karşı önceden antikor olduğu fikrini akla getirmektedir. Üretim sırasında ilaca bulaşan proteinler aracılığı ile de ani reaksiyonlar oluşabilir (19).

Semiscntetik penisilinlerin yan zincirleri nedeni ile immünojenik olabildikleri ileri sürülmüştür (19).

Beta-laktam ailesinin diğer bir üyesi, sefalosporinler de günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve hergün bu gruba yenileri ilave olunmaktadır. Beta-laktam halkası, penisilin ve sefalosporinler de ortak yapıdır. Sefalosporinler, penisilinlerin 5'li thiazolidin halkası yerine 6'h dihydrothiazin halkası ihtiva ederler. Sefalosporinler, betalaktam halkaları nedeniyle penisilinlere benzer allerjik reaksiyonlar meydana getirirler.

Son yıllarda, sefalosporinler ile tedavi edilenlerde, sefalosporinler ve penisiline karşı IgG, IgE ve IgM değişiklikleri saptanmıştır. Bu şekilde, sefalosporin verilenlerde penisiline karşı da allerji gelişebilir (3,6). İlk kuşak sefalosporinlerin yan zincirleri Benzylpenicillin'e benzer olduğu halde, yenilerin ki farklıdır. Bunlarda, penisilinle çapraz duyarlılık çok daaha az gelişir (4,5,6,12,18,19).

İnsanda Penisiline İmmün Cevap Oluşumu

Penisilin alan her iki kişide immün cevap uyarılabilir ve düşük titrede spesifik IgG ve IgM antikorları tesbit edilebilir (4,6).

Yakın geçmişte penisilin alanların hemen hepsinde, BPO spesifik IgG antikorları, az bir kısmında BPO spesifik IgE, sadece birkaç tanesinde de MDM spesifik IgE antikorlarının geliştiği gösterilmiştir (19). Penisiline karşı antikorların olması, mutlaka klinik duyarlılığı yansıtmayabilir. Bu da sentez edilen antikorun haptanik özelliği, sınıfı, affinilesinin allerjik reaksiyondaki önemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19).

Erken tip allerjik reaksiyonlar, genellikle minör determinantlara karşı oluşan IgE ile ilgilidir. Ancak nadiren majör determinant (BPO - spesifik IgE) sorumlu olabilir (3,5,6,19). Son olarak, penisilin ile tedavi edilen hastalarda, BPO-spesifik IgE antikorlarının MDM-spesifik IgE antikorlarından 5 katı fazla olduğu görülmüştür (18,19).

BPO- spesifik IgE aracılığı ile meydana gelen reaksiyonların daha seyrek görülmesi, blokan antikor etkisi yapan, BPO-spesifik IgG ile açıklanabilir (6). MDM-spesifik IgG oluşması nadirdir ve yüksek dozda penisilin gerektirir. MDM-spesifik IgE, yüksek bağlanma kapasitesine sahiptir. BPO-spesifik IgG'nin bağlanabilirliği ise, BPO-spesifik IgE'ye göre çok daha fazladır (19).

Hızlandırılmış reaksiyonlar, gecikmiş veya geç tipteki reaksiyonlar, BPO-spesifik IgE aracılığı ile oluşurlar. Hızlandırılmış reaksiyonlarda, bu antikorlar muhtemelen tedaviden önce buldukları halde, geç reaksiyonlarda tedavi sırasında oluşurlar. Bu reaksiyonlar, BPO-spesifik IgG'nin meydana gelmesi ile geriler. Reaksiyonun azalmasına paralel olarak da serumda BPO-spesifik IgG düzeyi artar.

Geç makülopapüler reaksiyonlarda, 1/3 hastada BPO-spesifik IgM saptanır. Bazılarında da gecikmiş tip deri testleri pozitifdir. Bir kısmında ise, ikisi de negatif olduğu için, immün mekanizmaların rolü kesin değildir (6,18).

Serum hastalığı benzeri lezyonlar, BPO-spesifik IgE ve antijen kompleksleri ile oluşur. BPO-spesifik IgE'ler ise, ürtiker ve immün komplekslerin dokulara çökmesinden sorumludur (5,19).

Penisilin Allerjisine Tanı Yöntemleri

Bugün için genellikle penisilin allerjisi anamneze göre değerlendirildiğinden tanıda çok yanılmalar olmaktadır. Belki de penisilin allerjisi olarak kabul edilen hastaların bir kısmı gerçekte allerjik değildir. Gerçekten duyarlı olup da bundan haberdar olmayan kişiler de olabilir. Bu nedenle, görülme oranının kesin olarak verilmesi mümkün değildir (5).

Birçok invivo ve invitro yöntemlerle penisiline karşı duyarlılık araştırılabilir.

İnvivo Testler

Deri testleri ya da ilacın yeniden verilmesidir. Günümüzde çoğu kere, penisilin allerjisini belir-

İcmecde deri testine başvurulmaktadır. Fakat deri testi sırasında da ciddi bir reaksiyonun görülebilmesi' ve negatif bulunduğu zaman da oluşabilecek hipersensitivite reaksiyonunun tam olarak ekarte edilememesi, deri testinin uygulammını sınırlamıştır. Ayrıca penisilin, deri testinin, yapıldığı kişileri penisiline karşı da duyarlandırabileceği de bildirilmiştir (1,3,5,6,14,18). Ayrıca, penisiline allerji hikayesi veren hastaların sadece %10-40 kadarında deri testi sonuçları pozitifdir (3,4,15,18). Negatif deri testleri ise %1-4 risk taşımaktadır (8). Deri testleri ayrıca geç tip reaksiyonları belirlemede geçersizdirler (18,19).

Penisiline intradermal deri testini ölüm olayları izlemiştir (6,14). Bu nedenle, eğer böyle bir test düşünülüyor ise, düşük konsantrasyonlarda dikkatli prick ya da serateh testler önce yapılmalıdır. Deri testinde, öncelikle 1000 Ü/ml ile prick yöntemi seçilmelidir. Sonuç negatif ise, intradermal test uygulanabilir. İntradermal teste 1/5000 veya 1/10.000 dilüsyon ile başlanır. Bu teste de erken tip reaksiyon negatif ise, seri dilüsyonlar arttırılarak 1/50 dilüsyona kadar penisilin test solüsyonu uygulanabilir. Geçici duyarlanmadan kaçınmak için deri testinin tedaviden hemen önce yapılması ve testte de minör determinant (MDM) test reagentlerinin kullanılması önerilmektedir (1,15,18,19). ABD'de benzylpenicilloyl ve polylysine'le hazırlanmış majör antijenik determinant olan penicilloylpolysine (PPL) ticari olarak mevcuttur. PPL ve Benzylpenicilloyl (BP) antijenlerinin kullanıldığı deri testleriyle anafilaktik reaksiyon potansiyelini ortaya çıkarma olasılığı %90-95'dir. PPL ve MDM antijenleri kombinasyonu ile %100'e yakın sonuç alınır (19).

Genel olarak, uygun şekilde hazırlanmış antijenlerle yapılan deri testleri negatif bulunursa, pratik olarak tedavi sırasında ciddi reaksiyon riski yoktur (19). Ancak deri testi negatif olan hastalar bile başlangıçta yakın gözlem altında küçük test dozuyla tedavi edilmelidir (5,19). Penisilin allerjisi hikayesi bulunmamasına karşın deri testleri pozitif bulunursa tedavi risklidir. Pozitif deri testleri olan kişide penisiline akut sistemik allerjik reaksiyon riski %67'dir(8,9).

Önceden penisilin verildiğini hatırlamayanların %3-7'sinin deri testlerine pozitif reaksiyon verdiği bildirilmiştir (3,15,18). Levine ve Zolov, pozitif penisilin allerjisi hikayesi veren hastaların sadece

%15 kadarında PPL ve/veya MDM ile deri testlerinin pozitif olduğunu, hikayesi pozitif ancak deri testleri negatif olan hastaların tedavi edildiklerinde yalnız %1-3 kadarının reaksiyonlar gösterdiğini bildirmişlerdir (14).

Penisiline karşı erken tip reaksiyon (anafilaksi, anjioödem, ürtiker, bronkospazm gibi) hikayesi olanlarda bu tip reaksiyon tanımlamayanlara göre en az 6 kat fazla reaksiyonun görülme riski yükselmektedir (3,18,19). Bu nedenle, deri testi de tamamen risksiz ve güvenilir olmadığı için, erken tip reaksiyon tanımlayan bir hastada öncelikle alternatif bir ilacın verilmesinin yerinde olacağı görüşüne katılıyoruz (5,6,15,18).

Penisilin allerji hikayesi ve takiben reaksiyon insidensi arasındaki zıtlığın nedeninin, ya önceki yanlış tanı, ya da sıklıkla penisilin allerjisinin zamanla kaybolma özelliği olduğu ileri sürülmüştür (2,4,5,15,18). Penisiline reaksiyon hikayesi veren kişilerin çoğu zamanla duyarlılıklarını kaybetmek ve pozitif bulunan penisilin deri testleri zaman içerisinde negatifleşebilmektedir (1,5,7,18,19).

Penisilin allerjisi değişebilen bir durumdur ve penisiline duyarlı olduğu düşünülen tüm hastaların %75-85'i daha sonraki bir tarihte ilacı tolere edebilmektedirler (4,5,15,18). Holgate, bu fenomene geçici duyarlanmanın neden olduğu, geçici olarak penisiline duyarlı olduğu düşünülen birçok hastanın herhangi bir zamanda duyarlı olmayabileceğini ileri sürmüştür (2,4).

İnvitro Tam Yöntemleri

Penisilin ile oluşacak erken tip allerjik reaksiyonları önceden belirleyebilmek amacıyla, invitro tanı yöntemlerine başvurulmuştur. Bu yöntemler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Lökosit histamin salınımı, sıçan mast hücre degranülasyonu, tavşan bazofil hücre degranülasyonu, insan bazofil hücre degranülasyonu, spesifik IgE

Tablo 1. IgE Aracılı Allerjik Reaksiyonlarda İnvitro Tanı Yöntemleri

1. Lökosit histamin salınım yöntemi
2. Sıçan mast hücre degranülasyonu
3. Tavşan mast hücre degranülasyonu
4. İnsan bazofil degranülasyonu testi
5. RAST veya ELISA yöntemi ile spesifik IgE

(RAST veya ELISA ile) analizleri bu amaçla kullanılmaktadır (1,14,15,16,17,18).

İlaç aşırı duyarlılığını saptamada invitro testlerin bir avantajı, invivo testlerde olduğu gibi tehlikeli reaksiyonlara sebep olmadıkları için daha emniyetli olmalarıdır.

Spesifik IgE'nin akut allerjik ilaç reaksiyonlarında yükseldiği ve daha sonra düştüğü bildirilmiştir. Hastanın önceki serum IgE düzeyi, bu testin yararlı olması için bilinmelidir. İlaça spesifik IgE'nin gösterilmesinin genellikle önemli olduğu düşünülmese de, diğer ilaca spesifik IgG ve IgM sınıfı antikorların da bulunması ve zamanla antikor düzeylerinin düşmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Küçük miktarlarda antikor belirlenemeyebilir ve böylece ilacın yeniden verilmesi, negatif testlere rağmen önemli bir reaksiyona yol açabilir (1,6,11). Bundan başka, testlerin zamanlaması önemli olabilir. Çünkü, allerjik reaksiyondan sonra, antikorlarda ve hücre reaktivitesinde azalma vardır. Ayrıca, antikorların bağlanma affinitesi ve spesifliği immün cevabın seyri sırasında değişebilir (11). Buna rağmen, geliştirilmiş olan bu testler sonuçta yararlı olabilirler. İnvitro yöntemlerden sık kullanılan ve güvenilir kabul edilen RAST için yalnız BPO antijeni mevcuttur, minör delcrminantlar incelenmemektedir (9).

Son yıllarda, bazofil degranülasyon testi (BDT)'nin en güvenilir bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür (1). BDT, pratik ve uygulanması kolay bir testtir. Bu test, antijen etkisi altında duyarlı bazofil hücrelerindeki morfolojik değişiklikler esasına dayanır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da, penisilin ve semisentetik türevlerine karşı hipersensitivite reaksiyonu tanımlayan 18 ve tanımlamayan 12 kişide, spesifik IgE ve BDT'ne bakılmış, penisilin allerjisi tanımlayan 18 kişinin

13'ünde BDT pozitif, 3'ünde ise spesifik IgE pozitif bulunmuştur. Penisiline karşı duyarlılığı belirlemede, insan BDT'i sepsifik IgE analizine göre istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (22).

Ayrıca yine yurdumuzda penisilin allerjisinin araştırılmasında, lökosit histamin salınımı testi, sıçan mast hücre degranülasyon testi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (23,24).

Sonuç olarak, ilaç aşırı duyarlılığını belirlemede hiçbir test tek başına yeterli olmamaktadır. Buna rağmen, mutlaka penisilin tedavisi gereken bir hastada, hiçbir test yapmadan penisilin enjeksiyonunun yerine, tedavi öncesinde gerekli koşullara uyularak deri testinin yapılmasının anafilaktik şok riskini azaltacağı unutulmamalıdır (1,18).

Penisiline karşı allerji hikayesi olan hastalarda, bazı özel durumlarda ve penisiline alternatif bir ilaç bulunamadığı zaman penisilin kullanılması gerekebilir. Bu takdirde hastalar desensitize edilmelidir (5,9,10,15). Bu işlem, bir yoğun bakım ünitesinde ve devamlı gözlem altında yapılmalıdır. Emin bir desensitizasyon şekli olarak, benzylpenicilin'in oral olarak 4 saatte bir artan dozlarda ve sadece son birkaç dozun parenteral olarak verilmesiyle yapılmaktadır (4,8). Bunun yanında değişik desensitizasyon şekilleri de önerilmiştir (8,9,10).

Bu şekildeki ilaç desensitizasyonu, IgE antikorlarıyla tetiklenen hücresel eşiği yükselterek mast hücreleri ve bazofiller üzerinde etkili olmaktadır. Blokaj IgG antikorlarının oluşumunu ya da çok daha klasik allerjen immünoterapisine eşlik eden diğer immünolojik cevapları gerektirmez. Bu nedenle, korunma kısa ömürlüdür ve desensitizasyonun daha başka ilaç kürleri için tekrarlanması gerekecektir. Bununla beraber, çok ender durumlarda ve alternatif bir ilaç bulunamadığı zaman gereklidir (4,8,15,18).

KAYNAKLAR

1. De Weck AL: Penicillins and cephalosporins. In: de Weck AL, Bundgaard H, eds. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 63 Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1983. 423-82.
2. Srensen ITT: Penicillin allergy. Br Med J 1988, 296: 1739-40.
3. Sogn DD: Prevention of allergic reactions to penicillin. J Allergy Clin Immunol 1986, 78: 1051-52.
4. Holgate ST: Penicillin allergy: How to diagnose and when to treat. Br Med J 1988. 296: 1988.
5. Beeley E: Allergy to penicillin. Br Med J 1984. 288: 511-2.
- Alanis A, Weinstein AJ: Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. Med Clin North Am 1983, 67: 113-29,
- Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE: Routine elective penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 1985, 312: 1229-32.

8. Wencdi GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985, 312: 1229-32.
9. Naclerio R, Mfzrahi EA, Adkinson NF: Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 71: 294-301.
10. Stark BJ, Earl IIS, Gross GN, Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ: Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79: 523-32.
11. Christie G, Coleman JW, Newby S, McDiarmid-Gordon A, Hampson JP, Breckenridge AM, Park BK: A survey of the prevalence of penicillin-specific IgG, IgM and IgE antibodies detected by ELISA and defined by hapten inhibition, in patients with suspected penicillin allergy and in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988, 25: 381-6.
12. Earl IIS, Sullivan TJ: Acute desensitization of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79: 477-83.
13. Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM, Chapman JF, Amess JAL, Shaw EJ, Waters AII: Demonstration of an immune-mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1983, 55: 155-60.
14. Sullivan TJ: Drug Allergy. In: Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Middleton E, eds. *Allergy Principles and Practice*. Third Ed. Vol.11. St. Louis, Washington: The C.V. Mosby Company, 1988. 1523-36.
15. Mellon MIL, Schatz M, Patterson R: Drug Allergy. In: Lawlor GJ, Fischer TJ, eds. *Manual of Allergy and Immunol*. Second Ed. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1988. 242-71.
16. Coleman JW: Allergy Practice Forum. Allergic reactions to drugs: Current concepts and problems. *Clin Exp Allergy* 1990, 20: 79-85.
17. Lopez CP, Gamboa PM, Prieto MZ, Martínez JCF, de la Villa FM, Ercoreca IA: Study of various immunological parameters in the diagnosis of allergy to penicillin G and its derivatives. *Allergol Immunopathol* 1990, 18: 141-8.
18. DeSwarte RD: Drug Allergy. In: Patterson R, ed. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management*. Third Ed. Philadelphia, London: J.B. Lippincott Company, 1985, 505-645.
19. Erkan L: Beta laktam grubu antibiyotik allerjileri. *Türk Tıp Derneği Dergisi* 1989, 55: 97-103.
20. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, Moeschberger ML, Ashton JJ: Platelet-Mediated Bleeding Caused by Broad-Spectrum Penicillins. *J Infect Dis* 1987, 155: 1242-7.
21. Anagnou I: Penicillin-induced leucopenia. *Lancet* 1984, 25: 452.
22. Mısırlıgil Z, Sin B, Gürbüz L, Demirel Y: Penisilin Allerjisinde Bazofil Degranülasyon Testi, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XVII. Ulusal Kongresi, 25-29 Eylül, 1989 İzmir. Kongre kitapçığı (Basımda).
23. Saraçlar Y, Özkarağöz K, Berkol İ, Adaloğlu G: Penisilin allerjisinde tanı yöntemi olarak sıçan mast hücre degranülasyon testinin uygulanması, immünoloji (IV. Ulusal İmmünoloji Kongresi, 6-8 Aralık 1977, Ankara). *Işıl Matb. S. 265-72*.
24. Ciliz G, Saraçlar Y, Özkardaş K: Penisilin allerjilerinin tanısında lökositlerden in vitro histamin salınımı metodunun uygulanması. İmmünoloji (III. Ulusal İmmünoloji Kongresi, 13-17 Aralık 1976, İstanbul). *Işıl Matb. S. 55-61*,