

## Penisilin Allerjisi ve Testi

### Penicillin Allergy and Penicillin Allergy Test: Review

Dr. Şenay ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Tülay TENGİR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çukurova Üniversitesi  
Adana Sağlık Yüksekokulu Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği,  
ADANA

<sup>b</sup>Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Hemşireliği, KONYA

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Şenay ÇETİNKAYA  
Çukurova Üniversitesi  
Adana Sağlık Yüksekokulu Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği,  
ADANA  
senayg\_202@hotmail.com,

**ÖZET** Dünya Sağlık Örgütü' nün tanımlamasına göre "tanı, tedavi veya koruma amacı ile uygun dozda verilen bir ilacın, hastada istenmeyen ve beklenmeyen zararlı bir yanıt oluşturmaya "ilaç reaksiyonu" denmektedir. İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalarla gelişir. Oluşumunda immün mekanizmaların yer aldığı bir grup ilaç reaksiyonu "ilaç allerjisi" olarak tanımlanır. Allerjik ilaç reaksiyonları, en yaygın form olan deri reaksiyonu ile birlikte, ilaç yan etkilerinin %5-10' unu oluşturur. Hastane masraflarının ilaç reaksiyonları nedeniyle, birim yatak için yılda 7000 olduğu ve morbidite ile mortalite maliyetinin sadece ABD' de yılda 136 milyon dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Penisilin 1928' de Fleming tarafından bulunmuştur. Penisilinler, en sık reçete edilen ve Birleşmiş Milletler' de ilaç allerjilerinin en yaygın nedenleri olan antibiyotiklerdir. Penisilin deri testi, 1960' lar da immunolojik belirleyicilerin açıklanmasından sonra gelişmiş ve penisilin allerjisi, spesifik IgE antikor varlığı ya da yokluğunun tespitinde en kesin metot olarak kalmıştır. Penisilin allerjisi oranı %1-10 olmakla beraber yaşamı tehdit edici anafilaksi oranı %0,02 ile %0,05 olarak tahmin edilmektedir. Çocukluk yaş grubunda ilaç reaksiyonları öyküsü olan ve penisilin uygulanması gereken hastalara veya penisilin allerjisi öyküsü şüpheli olan ve antibiyotik tedavisi planlanması arifesinde olan hastalara penisilin deri testleri yapılmalıdır. Hastalara mutlaka yerli yazılı doküman verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Penisilin; ilaç allerjisi

**ABSTRACT** As defined by World Health Organization, the unwanted or unexpected reaction that is caused by the medicine that is given in an appropriate dose and in order for diagnosis, treatment and protection is called "medicine reaction". The medicine reaction develops in immune and non-immune mechanisms. A group of medicine reaction that is developed within immune mechanisms is defined as "medicine allergy". Allergic medicine reactions, together with the most common form of skin reactions constitute 5-10% of the medicine side effects. It is presumed that the hospital expenses due to medicine reactions are 7000 per unit bed per year and morbidity and mortality costs are presumed to be more than 136 million dollars only in USA. Penicillin is found by Fleming in 1928. The Penicillins are the most frequently filled doctor's prescriptions and the antibiotics that are the most common reasons of medicine allergies. The Penicillin skin test, is developed right after the declaration of immunologic identifiers in 1960s and the penicillin allergy has remained the most accurate method in the determination of specific IgE antibody presence or absence. The penicillin allergy ratio is 1-10% and also the anaphylaxis ratio that threatens life is assumed to be in between 0,02% and 0,05%. Data on medicine reactions in childhood age group is very limited. Patients having a history of penicillin allergy or patients that have to be treated by penicillin or patients suspect with penicillin allergy and patients that are to be planned to be treated with antibiotics should be applied penicillin skin tests. Sufficient written documents should be given to the patients.

**Key Words:** Penicillin; drug hypersensitivity

**H**astalıkların teşhis ve tedavisinde kullandığımız ilaçların son 50 yılda hızla artması ilaçların istenmeyen etkileriyle daha sık karşılaşmamıza yol açmıştır.<sup>1,2</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre "tanı, tedavi veya koruma amacı ile uygun dozda verilen bir ilacın, hastada istenmeyen ve beklenmeyen zararlı bir yanıt oluşturmaya "ilaç reaksiyonu" denmektedir.<sup>2</sup> İlaç reaksiyonları önceden tahmin edilebilir veya edilemez olarak sayılabilir.<sup>3</sup>

İlaç reaksiyonları immün ve immün olmayan mekanizmalarla gelişir. Oluşumunda immün mekanizmaların yer aldığı bir grup ilaç reaksiyonu "ilaç allerjisi" olarak tanımlanır.<sup>1</sup> İlaç allerjileri, çeşitli doku ve organlarda çok farklı klinik semptomlara yol açabilen immünolojik temelli reaksiyonlardır.<sup>1</sup> Allerjik ilaç reaksiyonları, istenmeyen ilaç reaksiyonlarının sadece bir grubunu oluşturur.<sup>2</sup> Allerjik ilaç reaksiyonlarının önceden tahmin edilebilmesi zordur, ayrıca, diğer ilaç reaksiyonlarının %70 kadarı önenebilecek reaksiyonlardır.<sup>1</sup>

Yeterli kayıt ve rapor mekanizmalarının olmaması nedeni ile hem genel anlamda ilaç reaksiyonlarının hem de tip 1 allerjik ilaç reaksiyonlarının gerçek insidans ve prevalans oranları tam olarak bilinmemektedir. Hastane kayıtlarına dayanan bilgilere göre, tüm hastane başvurularının %2'sini ilaç reaksiyonları oluşturmaktadır. Çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılan olgularda ise %15 ile %30 oranında ilaç reaksiyonları gözlenmektedir.<sup>2</sup> Hastaneye yatan hastalarda ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı yaklaşık olarak %6.7'dir.<sup>4</sup> Çocukluk yaş grubunda ilaç reaksiyonları ile ilgili veriler çok kısıtlıdır.<sup>1</sup> Poliklinik yolu ile ilaç reçetesi alan hastalardaki reaksiyon sıklığı ise geri bildirimlerinin olmaması yüzünden bilinmemektedir.<sup>2</sup>

Allerjik ilaç reaksiyonları, en yaygın form olan deri reaksiyonu ile birlikte, ilaç yan etkilerinin %5-10'unu oluşturur. Bu reaksiyonlar, yıllık toplam maliyeti 1 milyon dolar olan hasta kabullerinin 100.000'den fazlasını oluşturmaktadır.<sup>4</sup> Hastane masraflarının ilaç reaksiyonları nedeniyle, birim yatak için yılda 7000 ve morbidite ile mortalite maliyetinin sadece ABD'de yılda 136 milyon dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

## ■ CİDDİ İLAÇ REAKSİYONLARI, A VE B TİPİ OLARAK BAŞLICA İKİ GRUBA AYRILABİLİR

**A tipi reaksiyonlar**, ilaçlara bağlı gelişen reaksiyonların %80'inden sorumludur. Bu tip reaksiyonlar, genellikle önceden tahmin edilebilir, fakat bazen önlenemez.<sup>1,2</sup> İlacın farmakolojik etkisiyle ve dozu ile ilişkilidir. Bunlar ilaca bağlı yan etki, toksisite, sekonder etki, ilaçlar arası etkileşimlerdir.<sup>1</sup>

**B tipi reaksiyonlar**, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ilişkili olmayan, az sayıda duyarlı kişide ve dozdan bağımsız olarak meydana gelen reaksiyonlardır.<sup>1</sup> İmmün mekanizmaların aracılık ettiği (IgE aracılı allerjik veya diğer antikorların aracılığı ile gelişen nonallerjik) ilaç reaksiyonları bu gruba girer. Tip A reaksiyonlarından farklı olarak, ilacın piyasaya sunulup kullanıma girmesi ile ortaya çıkarlar. Tip B grubu içinde yer alan reaksiyonlar: 1. İlaç intoleransı, 2. İdiyosinkratik reaksiyonlar, 3. Allerjik ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.<sup>2</sup>

Allerjik reaksiyonlar kendi içinde Gell-Coombs sınıflamasına göre değerlendirilir.<sup>2,5</sup> Erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu: İlaç spesifik IgE antikorları aracılığı ile gelişir (Gell-Coombs'a göre tip 1).

Sitotoksik ve immün kompleks reaksiyonları: İlaç spesifik IgG veya IgM antikorları ile gelişir (Gell-Coombs' a göre tip 2 ve tip 3).

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları: İlaç spesifik T-lenfositleri aracılığı ile gelişir (Gell-Coombs'a göre tip 4).<sup>2</sup>

İlaç allerjisinin ortaya çıkmasında hastanın genetik yatkınlığı, ilacın yapısı ve metabolizması ile çevresel etmenler etkilidir. İlacın saf olmaması, proteinlerle ve immunojenik polimerlerle kontamine olması penisilin ve aminopenisilinlerle allerjiyi arttıran diğer etmenlerdir. İlacın uygulama şekli, tedavi dozu ve süresi allerjik reaksiyonların gelişimini indükleyebilir. Profilaksi için tek doz antibiyotik kullanımının, yüksek doz ve uzun süre parenteral kullanıma göre daha az sensitizasyona neden olacağı bilinmektedir. Lokal uygulamaların parenteral uygulamalardan, parenteral uygulamaların ise oral uygulamalardan daha fazla duyarlanmaya yol açtığı

kabul edilir. Duyarlı hale gelmiş hastalardaki allerjik reaksiyonlar, ilaç dozunun artmasıyla, intravenöz verilmesiyle ve sık kullanılmasıyla artar.<sup>1</sup>

## PENİSİLİN ALLERJİSİ

Penisilin 1928'de Fleming tarafından bulunmuştur. Penisilinler, en sık reçete edilen ve ilaç allerjilerinin en yaygın nedenleri olan antibiyotiklerdir.<sup>6,7</sup>

Yapılan istatistiklerde 1999 yılında dünyada en çok reçete edilen ilk beş antibiyotikten üçünün penisilin türevleri olduğu saptanmıştır.<sup>8</sup> Penisilin beta-laktam antibiyotikler olarak anılan grup içinde yer almaktadır. Beta-laktam antibiyotikler; penisilin, aminopenisilinler (amoksisilin, ampicilin), sefalosporinler, karbapenemler (imipenem) ve monobaktamları (aztreonam) içermektedir.<sup>5,9</sup>

Penisilin ile gelişen aşırı duyarlık reaksiyonları; makülopapüler döküntüler, ürtiker, ateş, bronkospazm, vaskülit, serum hastalığı, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens-Johnson sendromu, anafilaksi, interstisyel nefrit gibi tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar arasında en sık rastlanılanlar makülopapüler döküntüler ve ürtiker olarak bilinmektedir.<sup>9</sup>

Penisilin allerjisi oranı %1-10 olmakla beraber yaşamı tehdit edici anafilaksi oranı %0.02 ile %0.05 arasında tahmin edilmektedir.<sup>6,10</sup> Anafilaksi; şiddetli, yaşamı tehdit eden yaygın ya da sistemik tüm aşırı duyarlık reaksiyonlarını içine alan akut bir reaksiyondur.<sup>11</sup> Penisilin allerjisi, Atlanta'da her yıl tek başına 400 ölümün nedenidir.<sup>4,12</sup> Anafilaksi, allerjik reaksiyonun en ciddi şeklidir ve pek çok organ sistemini etkiler. Belirtiler; göğüs kafesinde sıkışma, vizing, bulantı-kusma, kramp, ürtiker, eklem ve dudaklarda şişme şeklindedir. En tehlikeli bulgular ise, hepsi de ölümcül olabilen, düşük kan basıncı, solunum güçlüğü, şok ve bilinç kaybıdır.<sup>4,12</sup>

Benzatin penisilin ile profilaksi tedavisi alan hastalarda, allerjik reaksiyon olasılığı %3.2, anafilaksi oranı 10.000 enjeksiyonda 1.2, ölümcül reaksiyon ise 32.000 enjeksiyonda 1 olarak saptanmıştır. Sadece hikayeye dayanılarak tanı konulan penisilin allerjisi insidansı çok daha yüksek olup, bunların bir kısmı gerçek allerji değildir.<sup>1</sup>

Hastaneye yatan ya da ayakta tedavi edilen

hastaların %10'u penisiline allerjisi olduğunu iddia etmektedir. Bununla birlikte pek çok çalışma gerçek penisilin allerjisinde hasta öyküsünün zayıf bir belirleyici olduğunu göstermektedir.<sup>6</sup> Pek çok hastanın penisiline allerjisi olduğu iddia edilmesiyle beraber gerçekte bu hastaların %80 ile %90'ında penisilin allerjisi olmadığı saptanmıştır.<sup>5</sup>

Penisilin bilinen 4 tip immünolojik mekanizmanın herhangi biri ile reaksiyon oluşturabilir.<sup>2,9</sup>

Penisiline bağlı allerjik reaksiyonlar başlama zamanına göre üçe ayrılmaktadırlar.

**1. Ani tip reaksiyon:** Uygulamayı izleyen ilk bir saat içinde gözlenir, IgE aracılıdır ve yaşamı tehdit edici özellikte olabilir.

**2. Akselere reaksiyon:** İlacın uygulanmasından sonraki 1-72 saat sonra gelişen reaksiyonlardır, çoğunlukla IgE aracılıdır ve ürtiker, anjiyoödem şeklinde ortaya çıkar, nadiren yaşamı tehdit edici özelliktedir.

**3. Gecikmiş reaksiyon:** Üçüncü günden sonra ortaya çıkarlar, IgE aracılı olmayıp genellikle benign morbiliform döküntüler şeklindedir. Eksfoliyatif dermatit ve Stevens-Johnson sendromu gelişebileceği gibi serum hastalığı benzeri klinik tablo ile de ortaya çıkabilirler.<sup>9</sup>

Bu tanımlanan reaksiyon tipleri beta-laktam grubuna dahil birçok antibiyotik ile meydana gelebilir. Ancak bazı gruplarla bazı reaksiyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır. Ampicilin ve amoksisilin ile makülopapüler döküntüler %10 oranında ortaya çıkmakta ve diğer penisilinlerden daha sık görülmektedir.<sup>9</sup>

Penisiline allerjisi olduğunu söyleyen hastaların %80'den fazlasında penisilin deri testi negatiftir. Tam tersi olarak, allerji öyküsü olan ve deri testi pozitif çıkan hastalarda reaksiyon gelişme olasılığı %50'den fazladır.<sup>6</sup> Penisilin allerjisi, atopik ve atopik olmayanlarda benzer sıklıkta görülmekte, ancak atopiklerde penisilinle anafilaksi tehlikesi artmaktadır.<sup>1,9</sup>

Gerçek penisilin allerjisi, aslında yaygın değildir. Herbert ve ark.nın makalelerinde belirttiği gibi; ailelerinin allerjisi olduğunu ifade ettiği 298

çocukla yapılan bir çalışmada, çocuklardan yalnızca bir tanesinde allerji tespit edilmiştir. Diğer 297 çocuğa 10 günlük bir antibiyotik kürü uygulandığında yalnızca %10'unda allerjik reaksiyon geliştiği ve bu 30 reaksiyondan 22 tanesinin 7 gün sonra meydana geldiği saptanmıştır.<sup>13</sup> Doktorlar, penisiline allerjisi olduğu söylenen çoğu hastada bu antibiyotiğin güvenle verildiğini belirtmektedirler.<sup>14</sup>

Çocuklarda ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları, genellikle pratisyenler tarafından reçete edilen antibiyotiklere atfedilir. Aslında, allerjik reaksiyona ilacın içindeki tatlandırıcı, renklendirici gibi katkı maddeleri de neden olmaktadır.<sup>15</sup> Pek çok laboratuvar testi yapmaksızın bir antibiyotiğe karşı allerji olduğunu tanımlamak oldukça zordur. Bu yüzden, penisilin ya da diğer antibiyotiklere allerjisi olduğunu söyleyen pek çok çocukta, aslında allerji olmayabilir. Penisiline allerjisi olduğunu söyleyen 24 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 20 tanesinin allerjik olmadığı bulunmuştur.<sup>12</sup>

Çoğu hastada, penisilin/amoksisilin gibi bir antibiyotik alındıktan sonra döküntü ve diğer semptomlar gelişir ve bu kişiler bu ilaçlara karşı allerjileri olduğunu söylerler. Cleveland'daki araştırmacılar tarafından özel bakım ünitesinde penisilin kullanan 24 hasta belirlenmiştir ve bu hastaların dosya kayıtları penisiline allerjileri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hastaların 21'ine gerçekten allerjileri olup olmadığını belirlemek amacıyla test uygulandığında 20 hastada penisilin allerjisine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Bu hastalardan 10'una penisilin ya da türevi olan yan etkisiz bir ilaç, tedavilerinin bir parçası olarak verilmiştir.<sup>12</sup>

Başka bir çalışmada, 1986-2000 tarihleri arasında Kanada'da bir sağlık merkezine başvuran şüpheli ya da gerçek penisilin allerji öyküsü olan çocuklar izlenmiştir. Bu çalışmaya göre tehlikeli penisilin allerjisi görülme yaşı 4.4 olarak bulunmuştur. Deri testi içinse anlamlı yaş 7.4 olarak belirlenmiştir. Çocukların %4'lük bölümünde intradermal teste reaksiyon saptanmıştır.<sup>16</sup>

## ALLERJİ TESTLERİ

İlaç aşırı duyarlılığında in vivo tanısal testler; deri testleri ve şüphelenilen ajanın test dozunda dikkatle uygulanmasından oluşan ilaç provokasyonudur.<sup>17</sup> Deri testi 1865'de Blackley tarafından bulunmuştur.<sup>5</sup> Deri testi çoğunlukla kullanılan test olup, pek çok çeşidi mevcuttur.<sup>18</sup>

Eğer deri testi acil gerekmiyorsa, test esnasında hastanın enfeksiyöz bir hastalığı, ateşi ve inflamatuvar reaksiyonları olmamalıdır. Test edilecek ilaç anaflaktik reaksiyona yol açmış ise, beta-blokerler olası bir anafilaksi esnasında uygulanacak tedaviyi olumsuz etkileyecekleri için, yarılanma sürelerine göre genellikle de 48 saat öncesinden kesilmelidir.<sup>17</sup>

Deri testleri; **prik** test, **intradermal** test ve **yama testi** olarak üç şekilde uygulanır.<sup>17</sup> İlk türü scratch/prick (delme) testidir. Test sıvısının çok az bir miktarı derinin üzerine damlatılır. Daha sonra deride, sıvının etkisiyle küçük bir delik oluşur. 15 dakika sonra test bölgesi, kızarıklık ve şişlik yönünden kontrol edilir. Test uygulanırken deride bir duyarlılık meydana gelse de çok fazla acı veren bir uygulama değildir.<sup>18</sup>

Deri testi genellikle penisilin allerjisini tespit etmede sıklıkla kullanılan bir testtir.<sup>19</sup> Deri testleri kurallarına uygun şekilde yapıldığında oldukça güvenlidir ve kısa sürede çok değerli bilgiler sağlar. Testler; antihistaminikler ve trisiklik antidepresanlar gibi deri testi yanıtını baskılayabilecek ilaçlar kullanılmadığında yapılmalıdır. Pozitif ve negatif kontroller mutlaka olmalıdır. Güvenlik için deri testleri prik test ile başlar, negatif ise intradermal teste geçilir. Belirgin kızarıklık olmaksızın şişlik oluşmasının klinik önemi yoktur.<sup>17</sup>

Deri testinin ikinci tipinde (intradermal), sıvı deriye enjekte edilir. 10-15 dakika sonra şişlik ve kızarıklık yönünden kontrol edilir. Bu test, penisilin allerjisinin tespitinde yaygın olarak kullanılan bir testtir.<sup>18</sup>

Deri testlerinin ilki ön kol iç yüzüne uygulanmalıdır. Eğer 15-20 dakika içinde test negatif ise, bu bölgeye intradermal testler uygulanabilir. İntradermal testlerin kullanımı ağrı nedeniyle küçük çocuklarda kısıtlıdır. Normalde bu testler iyi tolere

edilir, ancak çok duyarlı hastalarda yaygın semptomlara (ürtiker/anjioödem) yol açabilir.<sup>17</sup>

Üçüncü tip deri testi ise, bantlama (yama, patch) testidir. Bu testte, test sıvısı içeren küçük bir bant derinin üzerine yapıştırılır. 2-3 gün sonra doktor tarafından bant çıkarılır ve deri yine şişlik ve kızarıklık yönünden kontrol edilir. Bantlama testi, allerjinin neden olduğu döküntülerin değerlendirilmesinde kullanılır.<sup>18</sup>

Erken reaksiyon 15-20 dakika sonra negatif kontrol ve test edilen maddenin oluşturduğu eritem ve ödem çapının ölçülmesiyle kaydedilir. Farklı merkezlerde değişik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Sonuçları karşılaştırabilmek için, morfolojik skor sistemi uygulanmalıdır. Tercih edilen yöntem reaksiyon alanının transparan bant üzerine geçirilmesidir. Eritemle birlikte 3 mm ve daha üzeri ödem oluşumu pozitif olarak kabul edilir.<sup>17</sup>

Deri testi sonrası düşük oranda da olsa sistemik reaksiyon gelişme olasılığı vardır.<sup>17,18</sup> Maksimum penisilin dozu ile intradermal test sonrası sistemik reaksiyon gelişme tehlikesi 1985-1995 yılları arasında yapılan bir çalışmada çoğu deri testi pozitif olmak üzere %11 olguda sistemik reaksiyon olarak gözlenmiştir.<sup>17</sup>

#### Ani-Tip Hipersensivite Testi

Ani-tip hipersensivite deri testi, penisilin allerjisi tanısında en yaygın kullanılan testtir. Deri testi, perkutan ve intradermal yoldan uygulanır. Perkutan yoldan uygulanırken dilüe edilen allerjen deri yüzeyinde küçük bir delik oluşturur, intradermal yoldan uygularken ise allerjen madde dermal tabakaya enjekte edilir.<sup>18</sup>

#### Perkutan Test

Perkutan testte; allerjenin deriye verilmesinden yaklaşık 15 dakika sonra test bölgesi kabarma ve kalınlık yönünden değerlendirilir. Pozitif deri testi reaksiyonu (kalınlık negatif test değerinden 3 mm daha fazladır, etrafta eritem vardır) test edilen allerjeni tespit etmek için mast hücrelerine bağlı IgE'nin varlığını yansıtır.<sup>18</sup>

Antihistaminikler test bölgesinde kabarma ve genişleme reaksiyonuna engel olurlar. Deri testinden önce alımları durdurulmalıdır. Birinci kuşak

antihistaminikler testten 2-3 gün önce bırakılmalıdır. Ama, ikinci kuşak antihistaminikler 3 ile 10 gün ya da daha fazla süre test sonuçlarını etkileyebilirler.<sup>18</sup>

Geç reaksiyonlar her zaman kontrol edilmelidir. Eritem çapı, papül oluşumu ve eritematöz ödem, eritematöz infiltrat, sadece eritem, papül ve/veya veziküllü egzema gibi morfolojik tanımlamalarla kaydedilebilir. Herhangi bir infiltratlı eritem pozitif reaksiyon kabul edilir.<sup>17</sup>

#### İntradermal Deri Testi

İntradermal testler, perkutan metodundan çok daha duyarlıdır. Fakat daha düşük bir belirleyiciliğe sahiptir. Test edilen allerjen, 10 ile 100 kat dilüe edilir. İntradermal test, genellikle perkutan testi negatif çıkmasına rağmen yüksek klinik allerji şüphesi olduğunda venom ve penisilin allerjinin tespiti için kullanılır.<sup>18</sup>

Güvenli allerji testleri, yalnızca penisilin ve lokal anestetikler için kullanılabilir.<sup>18</sup> Penisilin allerjisi olan hastaların beta-laktam grubundan diğer antibiyotiklere reaksiyon geliştirme risklerinin dört-altı kat arttığı bildirilmektedir.<sup>9</sup>

Penisilin allerji öyküsü olan hastalarla yapılan çok geniş ölçekli bir çalışmada, 1227 hastadan 1220 (%99)'sinde intradermal test sonucu negatif çıkmış ve bu kişilere penisilin verildiğinde ilaca reaksiyon gelişmemiştir. Pozitif test sonucuna sahip hastaların %9'una penisilin verildiğinde, 2 kişide ilaca karşı reaksiyon gelişmiştir.<sup>18</sup>

Yine benzer fakat daha küçük çaplı bir çalışmada, test sonucu negatif çıkan hastaların %96'sına penisilin verildiğinde reaksiyon oluşmazken, test sonucu pozitif çıkan hastaların %50'sinde penisilin verildikten sonra ilaca reaksiyon gelişmiştir. Bu sonuçlar, intradermal test sonucu negatif çıkan hastalara penisilinün güvenle verilebileceğini desteklemektedir.<sup>18</sup>

#### Penisilin Allerji Testi

Penisilin deri testi, 1960'larda immunolojik belirleyicilerin açıklanmasından sonra gelişmiş ve penisilin allerjisi, spesifik IgE antikoru varlığı ya da yokluğunun tespitinde en kesin metot olarak kalmıştır.<sup>14</sup>



Penisilin allerjisine tanısal yaklaşımda öykü çok önemli olmakla birlikte kişide o sırada penisiline duyarlılık olup olmadığına tek başına öykü ile karar verilemez. Penisilin allerji öyküsü olan olgularda bu nedenlerle durumun açıklığa kavuşturulabilmesi için deri testleri yapılması gerekmektedir. Ancak öyküde penisilin uygulamasıyla hemolitik anemi, interstisyel nefrit ve ekzfoliyatif dermatit (Stevens-Johnson sendromu, TEN) tanımlayan hastaların kesinlikle bir daha penisilin kullanmamaları gerekmektedir.<sup>9</sup>

Penisilin mast hücrelerinde IgE degranülasyona yol açması için serum proteinlerine bağlanması gerekir. Fizyolojik ortamda beta-laktam halkası instabil olduğu için kolaylıkla açılarak serum proteinlerine ve hücre membran proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanan penisilin moleküllerinin %95'i penisilolil türevleri olduğu için bu gruba majör belirleyici (benzil penisilolil=BPO) denir. Penisilin başka metabolik yollardan da minör belirleyiciler (MDM) oluşturur. Bunlar az miktarda meydana gelir, ancak çoğu anaflaktik reaksiyonlardan sorumlu olurlar.<sup>9,17</sup>

Deri testinde kullanılmak üzere aktif majör belirteç üretmek için, multipl penisilolil belirleyicileri, sentetik olarak düşük immünojenik polilizin taşıyıcı molekülle birleştirilerek penisilolil-polilizin (PPL) oluşturulur. PPL piyasada PrePen adı ile bulunmaktadır. Minör belirleyiciler labil olduğundan ve multivalan formda kolaylıkla üretilmediğinden, bunun yerine doğal benzilpenisilin, onun alkali hidroliz ürünü olan benzilpenisilloat ve asit hidroliz ürünü olan benzilpenisilloat ile birlikte minör belirleyici "mixture" (MDM) adı altında karışım halinde bulunur.<sup>17</sup>

Testin yüksek negatif tahmin edilen (öngördürücü) değeri özellikle yararlıdır. Çünkü penisiline allerjisi olan fakat deri testi (-) çıkan hastaların %98'inde antibiyotiğin güvenle verildiğini göstermektedir. Pozitif deri testinin allerji öyküsü olan hastalarda kaydedilen oranı, %7 ile %76 arasında değişmektedir.<sup>14</sup>

En son 2 çalışmada rapor edilen oranlar %20'den daha azdır. Geniş varyasyon, muhtemelen hastaların seçiminde ve allerjik öykü, reaksiyon gelişinceye kadar geçen süre, deri testi ayıracıları, deri

testi teknikleri, yorumlama metotları gibi etmenlerde farklılığa yol açar. Çoğu çalışmada, IgE'ye doğrudan bağlı olmayan penisilin allerji reaksiyonu öyküsü olan hasta sayısının, deri testi pozitif olan fakat şüpheli öyküye sahip hasta sayısından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, şüpheli allerji öyküsü olan hastaların devamlı olarak normal non-allerjik kontrollerden daha yüksek pozitif deri testine sahip olduğu saptanmıştır. Negatif deri testi sonucu, test sırasında antibiyotiğin güvenli verilebileceğinin tanımlanmasında yüksek oranda doğruluk gösterse de sonraki penisilin uygulamaları için tercih edilen negatiflik değeri bilinmemektedir.<sup>14</sup>

Tek başına PPL kullanıldığında IgE aracılı penisilin reaksiyonlarının %80-90'ı tespit edilir. Her iki belirteç de kullanıldığında ise deri testinin negatif prediktif (öngördürücü) değeri daha da yükselir. Penisilin ile öyküsü olan ve deri testi pozitif bulunan olgularda penisilin uygulaması %50-70 oranında allerjik reaksiyona yol açar. Mutlaka penisilin tedavisi gerekiyorsa bu grup olgulara desensitizasyon önerilir. Öykü pozitif ama cilt testi negatif olgularda ise reaksiyon gelişme oranı %1-3'tür, bunlar da genellikle ürtikeryal lezyon veya hafif kütanöz reaksiyon şeklinde olur; hiç anaflaktik reaksiyon gözlenmemiştir. Ayrıca, bu oran toplumdaki penisilin reaksiyonu oranından (%1-10) farklı değildir. Öykü negatif, test pozitif olgularda penisiline bağlı reaksiyonlar %5-10 oranında görülmektedir. Bu oran öykü pozitif olgulara göre çok düşüktür. Öykü ve deri testi negatif olgularda %0.5 oranında reaksiyon bildirilmektedir.<sup>17</sup>

Penisilin allerji öyküsü olan bazı hastaların penisilin uygulamasıyla birlikte yeniden duyarlılaşabileceği yönünde teorik bir kaygı vardır, nitekim hastalar ilacı tekrar aldıklarında reaksiyon gelişme tehlikesi taşımaktadırlar.<sup>7</sup> Bu nedenle, ilaç hassasiyeti uygulama parametreleri, penisilin testinin, allerji öyküsü olan yetişkin hastalara antibiyotik vermeden önce her zaman tekrarlanması ve deri testinin acil bir penisilin ihtiyacı gibi durumlar için hazır bulundurulması gerektiğini göstermektedir.<sup>7,17</sup>

Buna karşılık bazı veriler, penisilin allerji öyküsü olan çocuklarda tek bir oral uygulama sonrası ilaca karşı yeniden duyarlılaşma oranının düşük olduğunu göstermektedir (%1.5).<sup>7</sup>

Yapılan bir çalışmada, 58 yetişkin hastaya penisilin deri testi uygulanmış, 5 hastada (%9) pozitif sonuç bulunmuş ve daha ileri analizler yapılmamıştır. 53 hastada (-) sonuç elde edilmiş ve bu yüzden çalışmaya alınmışlardır. Negatif sonuç bulunan grupta, hastaların 25 (%47)'inde penisiline karşı ürtiker ve anjiyo ödem gelişme öyküsü, 9 (%17)'unda anafilaksi ve 19 (%36)'unda da kaşıntılı döküntü geliştiği kaydedilmiştir. Yaklaşık 23 hastada atopi öyküsü ve 3'ünde penisiline ek olarak başka bir ilaca karşı allerji öyküsü saptanmıştır. Hastaların 53'ü, deri testine negatif yanıt vermiş, 46'sı ile uygulama tamamlanmıştır. Penisilin 3 oral uygulamasını ve negatif deri testlerinin tamamını, bu kişilerin tümü tolere edebilmiştir. Hastaların hiçbirinde deri testinde, negatiften pozitive dönüşme olmamıştır.<sup>7</sup> Yeniden duyarlılaşma oranı %0 bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, oral kullanım sonrası ilaca yeniden duyarlılaşma, sadece penisilin allerji öyküsü olan pediatrik hastalarda görülmektedir.<sup>7</sup>

Deri testini değerlendirirken dikkat edilmesi gerekli en önemli nokta, test ile reaksiyon gelişimi arasında geçen süredir. Genellikle penisiline karşı gelişen reaksiyondan sonra zaman geçtikçe deri testi pozitiflik oranı azalır, ancak bazı kişilerde ömür boyu kalır. Örneğin; penisilin ile bir yıl önce IgE aracılı reaksiyon tarifleyen bir kişide antipenisilin IgE bulunma olasılığı %90'dan fazladır, fakat reaksiyon 10 yıldan daha uzun bir süre önce olmuşsa bu oran %20-30'lara kadar düşer. Başlangıçta pozitif deri testinin ne kadar süre sonra negatifleşeceği ve negatifleşmesinin allerjinin kaybolması anlamına gelip gelmeyeceği bilinmemektedir. Ayrıca daha sonraki beta-laktam kullanımında ne kadar hastada yeniden duyarlanma gelişeceği de bilinmemektedir.<sup>17</sup> Penisilin allerjisi öyküsü olduğu halde deri testi negatif olan hastalar, o testten sonra tekrar duyarlanmış olabilirler ve yeniden penisilin kullanmak gerekirse her tedavi öncesinde mutlaka test yapılmalıdır.<sup>7,17</sup>

Penisilin allerjisi tanısında in vitro testlere de zaman zaman başvurulmaktadır. Solid faz immünassay (RAST) ve "Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" yöntemleriyle majör belirleyiciye karşı gelişen IgE antikorları ölçülebilmektedir.

RAST ve floresan immünassay yöntemlerinin BPO ile uygulanan deri testleri ile kolere olduğunu gösteren verilere rastlanmakta, ancak penisilin allerjisinin RAST veya ELISA yöntemi ile değerlendirilmesi sensitivitesinin düşük olması ve MDM içermemesi nedeniyle tercih edilmemektedir.<sup>9</sup>

İlaç allerjisi tanısı oldukça güçtür ve ilaç ilişkili allerjik reaksiyonlara genelde olduğundan daha az oranda tanı konmaktadır. Bu noktada; klinik görünümünün çeşitliliği, ilaç allerjileri altında yatan patogenezin yeterince anlaşılabilmesi, Gell ve Coombs' a göre yapılan allerjik reaksiyon sınıflamasının ilaçlarla ilişkili pek çok reaksiyonu açıklamada yetersiz kalmasının yanı sıra ve de tanı koymada kullanılan in vivo ve in vitro testlerinin kısıtlılığı ile yetersizliği gibi etkenler rol oynuyor gibi görünmektedir. Bu güçlükler doktorları; ayrıntılı öykü, kaynak kitaplar ve ilaç allerjilerini tanımlayan bilgi bankalarını kullanarak tanı koymaya zorlamaktadır.<sup>17</sup>

İlaç reaksiyonlarının büyük bir kısmı allerjik bir nedene bağlı olmaz. Saptanmış olan tüm ilaç reaksiyonlarının ancak %6 ile %10'u allerjik reaksiyonlardır. Erişkin popülasyonun %15'i, kendisinin bir veya daha fazla ilaca karşı allerjik olduğuna inanmakla birlikte yaklaşık %5'i bir veya daha fazla ilaca karşı allerjiktir. Dolayısı ile %10 kadar olgu, yanlış değerlendirmeler nedeni ile bazen gereken tedavilerden mahrum kalmaktadırlar.<sup>2</sup> Penisilin allerji öyküsü olan pek çok hastaya, beta-laktam türevi içermeyen antimikrobik ajanlar reçete etmek oldukça kolay bir yoldur.<sup>18</sup> Bir ilaca allerjik olarak etiketlemede en büyük sorun, o kişilerin daha etkili antibiyotik kullanma durumunda kullanamamalarıdır.<sup>12</sup> Hastanın gelecekteki ilaç kullanımını etkileyeceği için, hekimler ilaç reaksiyonlarını çok dikkatle analiz etmelidir.<sup>2</sup>

Penisilin allerjisi tanımlayan hastaların %80'inden fazlasında testlerin negatif sonuçlandığı görülmektedir. Penisilin ile anafilaksi veya yaygın ürtiker tanımlayan 326 hastadan ancak %13.2'sinde testlerin pozitif çıktığı bildirilmiştir. Bu verilere göre penisilin allerjisi olduğu sanılan olguların %80'inin emniyetli bir şekilde penisilin kullanabileceği sonucu çıkmaktadır. Böylece top-

lumda penisilin allerjisi olduğu sanılan ve bu nedenle alternatif antibiyotikler uygulanan bir grup bulunmakta ve bu durum enfeksiyon hastalıklarının tedavi maliyetini çok arttırmaktadır.<sup>9</sup>

Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi bünyesinde kurulan İlaç Allerjisi Avrupa Ağı: The "European Network of Drug Allergy (ENDA)" tarafından ilaç allerjili hastalarda standart öykü almak için bir sorgulama formu geliştirilmiş pek çok dile çevrilerek kullanıma girmiştir.<sup>17</sup>

Penisilin allerjisi öyküsü olan ve penisilin uygulanması gereken hastalara veya penisilin allerjisi öyküsü şüpheli olan ve antibiyotik tedavisi planlanması öncesinde hastalara penisilin deri testleri yapılmalıdır.<sup>9</sup>

Majör ve minör belirteç kullanılarak yapılan testlerde penisilin duyarlılığı saptanmayan, ancak ampisilin, amoksisilin veya sefalosporinlerin yan zincirlerine reaksiyon veren hastalar olabileceği bilinmelidir. Bu durumda diğer penisilin türleri ile de deri testlerinin devam ettirilmesi gerekebilir.<sup>9</sup>

Hastalara mutlaka yeterli yazılı doküman verilmelidir. Hangi ilaca allerjisi olduğunu belirten özel kimlik taşımaları önerilmelidir. Allerji kimli-

ğinde reaksiyon gözlenen ilacın etken maddesi, piyasa ismi/isimleri gelişen reaksiyonun şiddeti ve tarihi, değerlendirme için yapılan testler (öykü, deri testi, IgE testi, İPT gibi), önerilen güvenli ilaç adı ve dozu belirtilmelidir.<sup>17</sup>

## SONUÇ

İlacın uygulanım şekli, tedavi dozu ve süresi allerjik reaksiyonların gelişimini etkileyebilir. Bu konuda sağlık çalışanları yeterli bilgi donanımına sahip olmalıdır. Dünyada en çok reçete edilen ilk beş antibiyotikten üçünün penisilin türevleri olduğu saptanmıştır. Hastanın gelecekteki ilaç kullanımını etkileyeceği için, hekimler ilaç reaksiyonlarını çok dikkatle analiz etmelidir. Bu konu hem hastanın etkin antibiyotik kullanımını hem de ilaç maliyeti açısından önemlidir. Penisilin allerjisi öyküsü olan ve penisilin uygulanması gereken hastalara veya penisilin allerjisi öyküsü şüpheli olan ve antibiyotik tedavisi planlanması arifesinde olan hastalara penisilin deri testleri yapılmalıdır. Test sonrası hastalara yazılı ve sözlü olarak detaylı bilgi verilmelidir. Ayrıca allerjik ilaç reaksiyonlarının insidans ve prevalans oranlarının saptanması için kayıt sistemine dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Tomaç N, Üstündağ G. İlaç allerjileri epidemiyolojisi, risk faktörleri, sosyal ve ekonomik etkileri. In İlaç Allerjileri Sevim Bavbek, Zeynep Mısırlıgil (Edt). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005. p.13-19.
2. Sin AS. İlaç allerjilerinin immünpatogenezi. In İlaç Allerjileri Sevim Bavbek, Zeynep Mısırlıgil (Edt). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005. p.21-38.
3. Greenberger PA. 8. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S464-70.
4. Allergy Medicine; U.S. experts say more research could prevent deaths from food, drug allergy. Immunotherapy Weekly;2002;10:9.
5. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA 2001;285:2498-505.
6. Puchner TC Jr, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:24-9.
7. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. Arch Intern Med 2002;162:822-6.
8. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:278-80.
9. Mungan D. Beta-Laktam antibiyotik allerjisi. In İlaç Alerjileri Sevim Bavbek, Zeynep Mısırlıgil (Edt). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005. p.85-99.
10. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc 2005;80:405-10.
11. Keskin Ö, Bavbek S. Anafilaksi. In İlaç Allerjileri Sevim Bavbek, Zeynep Mısırlıgil (Edt). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005. p.273-289.
12. Drug allergies. Pediatrics for parents. 2000;18:1-2.
13. Herbert ME, Brewster GS, Lancot-Herbert M. Medical myth: Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. West J Med 2000;172:341.
14. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:195-9.
15. Barrett D. Allergic reactions in children. Pediatr Ann 2000;29:734-5.
16. Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. Clin Invest Med 2002;25:181-4.
17. Dursun B, Bavbek S. İlaç Allerjilerinde In Vivo Tanısal Testler. In İlaç Alerjileri Sevim Bavbek, Zeynep Mısırlıgil (Edt). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005. p.39-63.
18. Li JT. Allergy testing. Am Fam Physician 2002;66:621-4.
19. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:363-5.