

# Antimikrobiklere Karşı Allerjik Reaksiyonlar

Işık Yalçın

Günümüzde infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotik sayılarının giderek artması sonucu allerjik reaksiyonlar da artmaktadır. Ne var ki antibiyotiklerin neden olduğu allerjik reaksiyonlar ilaç reaksiyonlarının çok az bir kısmını oluşturmaktadır. İmmünolojik bir reaksiyon olan allerjik reaksiyonlar, çocuklarda daha da seyrek görülmektedir.

Hastanede yatan hastaların % 30'unda en az bir kez ilaçlara karşı reaksiyon gelişmektedir. Ancak bu reaksiyonların çoğu minimal reaksiyonlardır. Hayatı tehdit eden reaksiyonlar nadirdir. İlaç reaksiyonlarının % 6-10'unu allerjik reaksiyonlar oluşturur. Ölüm nedeni olan allerjik reaksiyon 1/10 000 oranında görülür.

Birçok ilaçların molekül ağırlığı 1000 daltonun altındadır. İmmün yanıtın oluşması için ilacın molekül ağırlığının en aşağı 5000 dalton olması gerekmektedir. Birçok ilaçlar ve metabolitlerinin immün yanıt oluşturmaları için makromoleküller komplekslerle kovalent olarak bağlanması gerekmektedir. İlaçlara karşı aşırı duyarlık reaksiyonları Coombs ve Gell sınıflandırmasına göre 4 tiptir.

Tip I veya IgE'nin neden olduğu bir reaksiyon için ilaç veya metabolitlerinin mast hücreleri veya bazofil üzerindeki ilaca spesifik IgE antikoruna ile köprü şeklinde bağlanması gerekmektedir. Bu bağlanma histamin ve lökotrienlerin salınmasına neden olmaktadır. Mediyatörlerin salınması anjiödem, ürtiker, bronkospazm ve anafilaksiden sorumlu olmaktadır. İlaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonların en sık nedeni penisilindir. Penisilin alan kişilerin % 1-10'unda allerjik reaksiyonlar gelişir. Bu reaksiyonların % 10'u hayatı tehdit eder. Fatal anafilaksi 100 000'de 2'dir. En sık genç erişkinlerde görülür. Penisilin verilişi yolu önemlidir. Parenteral uygulamadan sonra anafilaksi daha siktir. İnsanlarda penisilin kendisi değil metabolitleri allerjendir. Penisilin majör metabolik ürünü majör determinant denilen benzil penisiloiil (BPO) grubudur. Penisilin parçalanma ürünlerinin % 85'ini majör determinant oluşturur. Majör determinantlara karşı gelişen IgE erken veya akselere ürtiker yapabilir. Erken reaksiyonlar penisilin uygulamasından sonraki 1 saat içinde, akselere reaksiyonlar ise ilk 48-72 saat içinde gelişir. Penisilin molekülünün çok az bir kısmı ise penisilamin, penisilamik asid ve penisilolat denilen minör determinantları oluşturur. Minör determinantlar ağır anafilaktik reaksiyonlardan sorumludur. Penisilin alanlarda BPO-spesifik IgG antikorları ve BPO-spesifik IgE antikorları gelişir. Minör determinantlara karşı sadece IgE antikorları gelişir. Majör determinantlara karşı oluşan IgE antikorları minör determinantlara karşı gelişen IgE'den daha fazla olmasına rağmen reaksiyon gösterememesinin nedeni majör determinantlara karşı oluşan IgG antikorlarının blokaj antikor olarak etki göstermeleridir. Bu durumda penisilin antijeni IgG ile bağlandığından IgE ile bağlanamaz. Minör determinantlara karşı

yalnızca IgE antikoruna gelişmekte, IgG sentez edilememektedir. Çünkü blokaj IgG antikor sentezi için daha fazla antijene gereksinime vardır. Minör determinant miktarı az olduğu için IgG yanıtı oluşmamaktadır. Ayrıca minör determinant karışımına (MDM) karşı gelişen MDM-spesifik IgE'nin antijene bağlanma afinitesi de yüksektir. Bir kişinin astımlı veya allerjik rinitli olması penisilin allerjisine yakalanma şansını artırmaz, yani atopik hastalık ile penisilin allerjisi arasında ilişki kurulamamıştır. HLA fenotipi ve penisilin allerjisi arasında da korelasyon gösterilememiştir.

## Klinik Belirtiler

Penisiline karşı aşırı duyarlık reaksiyonları immünolojik mekanizmaya veya reaksiyonun başlangıç zamanına göre ayrılır (Tablo 1 ve 2). Penisilin uygulamasını takiben gelişen bazı reaksiyonlar ise immünolojik olarak iyi tanımlanamamıştır: Erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, ekzfoliyatif dermatit, fiks ilaç erüpsiyonları ve erythema nodosum gibi.

Penisilin uygulamasından sonra 0-1 saatte gelişen reaksiyonlardan yalnızca hipotansiyon ve ölümlü sonuçlanan anafilaksi hayatı tehdit eden ağır bir reaksiyondur. Deri, böbrekler ve kam ilgilendiren bazı geç reaksiyonlarda immünolojik mekanizma açık değildir. Penisilin uygulanmasını takiben gelişen makülopapüler döküntüde de mekanizma iyi bilinmemektedir. Bu tip döküntü genellikle uygulamanın 6-11. gününde ortaya çıkar. İlacın kesilmesini izleyen 21. günde kaybolur. Döküntünün patogenezi iyi bilinmemekle beraber IgM içeren antijen-antikor komplekslerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. II. ve IV. tip bir reaksiyon olabileceği de düşünülmüştür. Bazıları da bu reaksiyonu toksik ve immünolojik olmayan bir reaksiyon olarak kabul ederler.

Serum hastalığına benzer klinik tablonun da en sık nedeni penisilindir. Klinik belirtiler ateş, döküntü, artralji, renal tutulma ve lenfadenopatidir. Penisilin uygulamasını takiben 6-21 günde gelişir, dolaşan antijen-antikor (IgG, IgM) kompleksleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Uzun etkili penisilinler kullanıldığında klinik belirtiler 3 haftaya kadar gecikebilir ve semptomlar da birkaç gün yerine birkaç hafta devam edebilir. Tekrarlayan ürtiker ve artralji ile seyreden klinik bir tablo tanımlanmış ve penisilin kesiminden sonra 2-15 hafta süresince ısrar ettiği gösterilmiştir. Bu sendrom oral veya parenteral penisilin kesilmesinden 3-21 gün sonra başlamaktadır. Hastada majör ve minör determinantlara karşı IgE sınıfı antikor saptanmıştır.

Bir hafta veya daha uzun süreli intravenöz olarak masif dozda penisilin alanlarda Coombs-pozitif hemolitik anemi tanımlanmıştır. Hemoliz akut seyretmemekle beraber penisilin kesilmediğinde hayatı tehdit eder. Penisilin kesildiğinde hemoliz birkaç hafta devam edebilir, ancak şiddeti gitgide azalır, iyileşme tamdır. Hemoliz genel olarak ekstrasvaskülerdir. Eritrosit cidarına adsorbe olmuş penisilin ile IgG sınıfı antipenisilin antikorları bu reaksiyona neden olmaktadır. Daha sonra bu antikorlar retikuloendotelial sistemden temizlenmektedir. Intravenöz penisilin alanların % 3'ünde direkt

**Tablo 1. Gell ve Coombs Sınıflandırmasına Göre Penisilin Allerjilerinde Rol Oynayan İmmün Reaksiyonlar**

| Tip | Adı                       | İmmün Mekanizma | Reaksiyon Tipi                 |
|-----|---------------------------|-----------------|--------------------------------|
| I   | Anafilaktik               | IgE             | Anafilaksi, ürtiker            |
| II  | Sitotoksik                | IgG             | Coombs-pozitif hemolitik anemi |
| III | İmmün Kompleks            | IgG<br>IgM      | Serum hastalığı                |
| IV  | Gecikmiş aşırı duyarlılık | Lenfosit        | Kontakt dermatit               |

**Tablo 2. Penisilin Reaksiyonlarının Başlangıç Zamani**

| Tip       | Başlangıç | Antikor           | Antijen                | Klinik Bulgular                |
|-----------|-----------|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Erken     | 0-1 s     | IgE               | MDM<br>BPO (nadir)     | Anafilaksi<br>Ürtiker          |
| Hızlanmış | 1-72 s    | IgE               | BPO                    | Ürtiker, astım                 |
| Gecikmiş  | 72 s      | IgE               | BPO                    | Ürtiker                        |
|           |           | IgG               | BPO-eritrosit membranı | Coombs-pozitif hemolitik anemi |
|           |           | IgM/<br>Hücresele | BPO                    | Makülopapüler erüpsiyon        |

**Tablo 3. Penisilin Allerjisini Saptamak İçin Uygulanan Deri Testi Protokolü**

|                       | Benzilpenisilol Pololizin (Pre-Pen) Konsantrasyonu | Penisilin G Konsantrasyonu         | Minör Determinant Karşımı Konsantrasyonu |
|-----------------------|--|------------------------------------|--|
| Prick Test (1 damla)  | 6.0 x 10 <sup>-5</sup> M                           | 10 ü/ml<br>1000 ü/ml<br>10000 ü/ml | 10 ü/ml<br>1000 ü/ml<br>10000 ü/ml       |
| Intradermal (0.02 ml) | 6.0 x 10 <sup>-5</sup> M                           | 10 ü/ml<br>1000 ü/ml<br>10000 ü/ml | 10 ü/ml<br>1000 ü/ml<br>10000 ü/ml       |

Coombs testi pozitif olmakta, çok az bir kısmında ise hemoliz olmaktadır.

Penisilin ve onun semisentetik derivelere, özellikle metisilin bazı hastalarda interstisyel nefritten sorumlu olmaktadır. Klinik sendrom, metisilin tedavisi başladıktan birkaç gün veya birkaç hafta sonra başlamaktadır. Ateş, artralji ve renal yetersizlik ortaya çıkmakta; laboratuvar bulguları olarak hematüri, eozinofili, eozinofilüri, pyüri, proteinüri ve yüksek IgE saptanmaktadır. Hastalığın mekanizması iyi bilinmemektedir. Yüksek IgE, tübüler bazal membranda IgG, C3 toplanması ve pozitif gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri hümmoral ve hücresele immünitenin rol aldığını düşündürmektedir.

Penisilin ve onun semisentetik derivelere tümü antijenik özelliklerini veren 6-aminopenisilanic asid çekirdeğini taşır. 1961 yılında klinik kullanıma giren ampisilin dünyada

en sık kullanılan antibiyotiklerden biridir. Penisiline allerjisi olanlarda penisilin semisentetik analogları da kontrindikedir. Ampisilin hem ürtiker hem de makülopapüler erüpsiyonlara neden olmaktadır. Ürtiker, ampisilin alanlarda % 1 oranında görülür. Ürtikerlerden reajinik antikorlar sorumludur.

Ampisiline bağlı makülopapüler erüpsiyonlar oldukça sık görülür. Kızları daha çok etkiler. Sıklığı % 5-10 oranındadır. Allopürinol alanlarda (% 22), infeksiyöz mononükleoz (% 95-100) ve sitomegalovirus infeksiyonu (% 100) gibi viral infeksiyonlarda ampisiline bağlı döküntü sık görülür. Viral infeksiyon ile ampisilin arasındaki ilişki açık değildir. Viral infeksiyonun reaksiyondan sorumlu lenfositlerin immünolojik kompetansını değiştirdiği ileri sürülmüştür. Erüpsiyon genel olarak yüz ve ekstremitelere, özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerine simetrik yayılmıştır. Kırmızı ve hafif kaşıntılıdır. Döküntü genel olarak el ayası, ayakların iç yüzü ve mukozalarda görülmez. Döküntü ampisilin tedavisinden 24 saat veya 28 gün sonra başlayabilir, 90 dakika veya 7 gün devam edebilir ve ilaç kesildikten sonra da döküntü devam edebilir. Mekanizması bilinmeyen bu reaksiyonda penisilin determinantları ile yapılan erken aşırı duyarlılık deri testleri negatif bulunmuştur. Bu sonuç bu reaksiyonda IgE'nin rol almadığını göstermektedir. Ampisiline bağlı makülopapüler erüpsiyonda, ampisilin kesilmesi ve gelecekte kullanılmaması gerekmez. Tedavinin devamlılığına rağmen döküntü kaybolmaktadır.

### Sefalosporinler

Sefalosporinlerin molekül yapısı penisilinde olduğu gibi beta-laktam halkası içerir. Bu nedenle penisilin allerjisi olanlar sefalosporinlere de allerji gelişme riski taşırlar. Penisiline allerjik kişilerde birinci jenerasyon sefalosporinlere allerji gelişme riski % 5-16 arasında değişir. İkinci ve üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin birinci jenerasyon sefalosporinlere göre daha az reaktif olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar sefalosporinlere karşı allerjinin, penisilinden bağımsız olarak da gelişebildiğini göstermiştir. O nedenle tek başına yapılan penisilin testi, sefalosporin allerjisini saptamakta yetersiz kalabilir.

### Tanı Yöntemleri

Penisilin allerjilerinde kullanılan tanı yöntemleri aşağıda görülmektedir:

1. Erken aşırı duyarlılık deri testleri
2. Pasif transfer (Prausnitz-Küstner reaksiyonu)
3. Hemagglütinasyon (IgG, IgM anti-BPO)
4. Total IgE
5. RAST veya ELISA (BPO)
6. Hücresele bağışıklık
7. Bazofil degranülasyon/histamin salınımı (Uyarı BPO ile yapılır)

Penisilin allerjisini saptamak için en sık kullanılan hassas ve pratik bir yöntem olan penisilin deri testi indikasyonları nelerdir? Penisilin allerjisi hikayesi veren ve tedavide beta-laktam antibiyotik tek seçenek olduğunda test yapılmamalıdır veya beta-laktam olmayan bir antibiyotik etkili, an-

**Tablo 4. Minör Determinantlar ile Yapılan Deri Testi**

- Antihistaminiklerin 24-48 saat önceden kesilmesi gereklidir.
- Yüksek doz kortizon sonucu etkiler
- a) Penisilin G solüsyonu solüsyonda 10000 ü/ml olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırılır. 6 saat oda ısısında bekletilir.
- b) Ön kolun volar yüzüne kazıma (scratch) testi uygulanır. 1 damla penisilin preparatı lanset ile kazıma yapılmış 1 cm<sup>2</sup> deriye damlatılır. Derinin kanamamış olmasına dikkat edilir. 15 dakika sonra kabartı ve kızartıya bakılır. 3 mm'nin üstü kabartı (+) olarak kabul edilir.
- c) Bu test negatif bulunursa intradermal test uygulanır. Penisilin G solüsyonu 1-3 mm çapında kabartı olacak şekilde (0.02-0.04 ml) intradermal verilir. Endürasyon ve eritem 15-20 dakika sonra okunur. 5 mm'den fazla endürasyon (+) olarak kabul edilir.

**Tablo 5. Sefalosporin Allerjisini Saptamak İçin Uygulanan Deri Testi Protokolü**

- 1 gr sefalotin 4 ml steril su ile sulandırılır (250 mg/ml).
- Prick test ve intradermal test tuzlu su ile sulandırılmış 0.25, 2.5, 25 mg/ml konsantrasyonda sefalotin ile 15 dakika ara ile uygulanır.
- Her iki test de negatif ise sefalotin kullanılabilir.

çak o hastada zarar verici yan tesirlerinin penisilinden daha fazla olduğunda penisilin kullanabilmek için deri testi yapılmalıdır. Deri testi yalnızca IgE-tipi reaksiyonları gösterir. Penisilin allerjisini saptamak için uygulanacak deri testinde benzilpenisilolil-polilizin, benzil-penisilin G ve minör determinant karışımı (MDM) kullanılır. Benzilpenisilolil-polilizin, penisilin majör antijenik determinanttır. Piyasada Pre-Pen adı altında bulunmaktadır. Benzil-penisilin G, önemli bir minör determinanttır; test yapılacağı zaman kristalize penisilinden taze olarak hazırlanır. Minör determinant karışımı, penisilin G'nin hafif alkali solüsyonudur. Testten saatlerce önce hazırlanan solüsyonda penisilin parçalanarak penisilolat ortaya çıkar. Penisilin deri testi yapılacak hastada antihistaminiklerin 24-48 saat önceden kesilmesi gerekmektedir. Anafilaktik bir reaksiyon ihtimali için ilaç ve gereçler test sırasında hazır bulunmalıdır. Test önce "prick" ve "stratch" test olarak, negatif kaldığında intradermal olarak ön kol üzerinde yapılmalıdır. Penisilin allerjisini saptamak için uygulanması gerekli deri testi protokolü Tablo 3 ve 4'te, sefalosporin allerjisini saptamak için uygulanan deri testi protokolü de Tablo 5'te görülmektedir.

#### Penisilin Allerjisi Olan Hastaya Yaklaşım

Penisilin yerine eşit etkili, ancak çapraz duyarlık göstermeyen bir antibiyotiğin seçilmesi ideal bir yoldur. Penisili-

**Tablo 6. Penisilin İçin Önerilen Oral Desensitizasyon Protokolü**

|     | Penisilin V<br>Miktarı |
|-----|------------------------|
| 1.  | 100 ü                  |
| 2.  | 200 ü                  |
| 3.  | 800 ü                  |
| 4.  | 1600 ü                 |
| 5.  | 3200 ü                 |
| 6.  | 6400 ü                 |
| 7.  | 12.000 ü               |
| 8.  | 24.000 ü               |
| 9.  | 48.000 ü               |
| 10. | 80.000 ü               |
| 11. | 160.000 ü              |
| 12. | 320.000 ü              |
| 13. | 640.000 ü              |

Bu dozlar 15 dakika ara ile hastanede uygulanır. Son dozdan sonra 30 dakika beklenir ve tam doz penisilin parenteral olarak uygulanır.

nin kullanılması şartı olan bir hastada ise penisilin desensitize edilerek dikkatle kullanılması gerekir. Desensitizasyon oral veya parenteral olarak uygulanır. Oral yol kolay, travmatik ve riski az bir yöntemdir. Bu avantajları nedeniyle son yıllarda parenteral yol yerine önerilmektedir (Tablo 6).

#### Tedavi

Erken reaksiyonlarda penisilin kesilir, epinefrin ve antihistaminikler uygulanır. Penisilin yerine başka bir alternatif antibiyotik kullanılmadığında penisilin desensitizasyon yöntemiyle uygulanır.

Hızlanmış ve geç reaksiyonlarda antihistaminikler kullanılır. Eksfoliyatif dermatit ve erythema multiforme'de steroidler verilir. Makulopapüler erüpsiyonlarda antihistaminikler, kontakt allerjide topik steroidler önerilir.

#### Kaynaklar

1. Sullivan TJ, Stark BJ. Drug reactions. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current Therapy in Allergy and Immunology*. Philadelphia: BC Decker, 1983: 62.
2. Sher TH. Penicillin hypersensitivity. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 161.
3. Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton EJr, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy. Principles and Practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1988: 1523.
4. Blaiss MS, de Shazo RD. Drug allergy. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 1131.
5. Van Arsdell PP. Drug hypersensitivity. In: Bierman CW, Pearlman DS, eds. *Allergic Diseases from Infancy to Adulthood*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 684.