

PENİSİLİN ALLERJİSİ

Nuran SALMAN

Penicillin allergy.

1929 yılında keşfedilen penisilin, o günden bu güne kadar klinikte en çok kullanılan ilaçlardan biri olma özelliğini korumuştur. 1949'da penisiline bağlı ilk ölüm olgusunun bildirilmesinden sonra ise dikkatleri üzerine çekmiştir (7). Bugün penisilin tüm anafilaktik ölümlerin % 75'inden sorumlu tutulmaktadır. Penisiline bağlı anafilaktik reaksiyonların sıklığı 1-5:10000 iken fetal anafilaksi oranı çok daha düşük, 2:100000 civarındadır (5). Anafilaksi, en çok korkulan reaksiyon olma özelliğini korurken, genelde penisiline karşı oluşan allerjik reaksiyonlar çok çeşitlidir ve bunların ortalama görülme sıklığı % 1-10 arasında değişmektedir (14).

Anafilaksi en çok 20-49 yaşları arasında görülür. Çocuklarda daha azdır. Bunun nedenleri: 1) Çocukların ilaçla daha az karşılaşmaları, 2) Çocuklardaki düşük allerjik reaktivite ve antikor cevabının daha az şiddetli olması, 3) İlaç metabolizmasındaki değişikliklerdir (5).

Anafilaksi parenteral, oral, topikal veya inhalasyon yoluyla penisilin alımı sonucu oluşabilirse de en çok parenteral uygulamadan sonra görülür. İlk uygulamadan sonra geçen süre arttıkça anafilaksi gelişme riski de azalır. Daha önce reaksiyon verenlerin % 65-93'ü bir sonraki uygulamayı tolere edilebilir. Ayrıca bildirilen allerjilerin bir kısmı başka etkenlere de bağlı olabilir.

Atopi ile penisilin allerjisi arasındaki ilişki kesin değildir. Saman nezlesi ve astım hikayesinin penisilin reaksiyonu geçiren kişilerde fazla olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da bu hastaların daha önce başka ilaçlara karşı da reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Ancak son çalışmalarda pozitif deri testleri ile ailede veya kendinde geçirilmiş allerji arasında bir korelasyon kurulamamıştır. Başka bir çalışmada ise astmatik ve rinitli kişilerde kontrollere nazaran penisilin duyarlılığının farklı olmadığı gösterilmiştir. Bilindiği kadarıyla cinsiyet, ırk ve HLA fenotipleri arasında penisilin allerjisi açısından bir fark yoktur (2).

Antijen: Penisilin molekül ağırlığı küçük olduğundan ancak protein, polisakarit veya hücre membranı gibi büyük molekül ağırlıklı bir maddeye hapten olarak bağlanarak bir antikor cevabı oluşturabilir. Penisilin molekülü esas olarak 6-aminopenisilin asit çekirdeğinden oluşmuştur. Bu çekirdek de antimikrobik aktiviteyi oluşturan beta-laktam halkası ile tiazolidin halkası ve yan zincirlerden oluşmuştur. Ancak yıkım ürünlerinin reaksiyon gücü çok yüksektir. Benzilpenisilin parçalanması sonucu beta-laktam halkası açılır ve doku proteinleri ile birleşerek benzilpenisilolil (BPO) oluşur. Penisilin % 95 bu yolla parçalandığından BPO'ya major determinant da denir. Kalan % 5 ise diğer metabolik yollarla yıkılır ve minor determinantlar (MDM) oluşur. Ancak buradaki major-minor terimleri yalnızca miktarı belirtmekte, immunolojik önemlerini belirtmemektedir. Minor determinantlar hızlı reaksiyonlardan sorumlu olduklarından klinik önemleri daha büyüktür (10).

İmmunoloji: Penisilin her tip antikor yapımına yol açabilir (IgE, IgM, IgD, IgA, IgG). Herkesin kanında da antikor saptanabilir. Ancak bunların hepsi allerjik reaksiyonlarda rol oynamaz.

Penisilin duyarlılığı, penisilinle karşılaşma sonucu gelişir. Penisilinle karşılaşma çok çeşitli yollarla olabilir. En çok bilineni tedavi veya profilaktik amaçla penisilin kullanımıdır. Ancak daha başka alım yolları da vardır. Bunlar arasında koruyucu olarak penisilin katılmış besinler ve penisilin almış hayvan etlerinin yenmesi, havadaki penisilin partiküllerinin inhale

edilmesi (tıbbi personel ve penisilin imalatında görev alanlar) ve kan transfüzyonları sayılabilir (13,17).

Erken aşırı duyarlılık reaksiyonları MDM'ye karşı oluşan IgE (reajin) ile gelişir. BPO -spesifik IgE ile oluşan erken reaksiyonlar çok azdır. Çünkü aynı anda oluşan BPO-spesifik IgG blokan antikor olarak rol oynayarak antijeni bağlar ve reaksiyonu önler. MDM için böyle blokan antikorlar bulunmamaktadır; çünkü IgG sentezi için çok miktarda antijen gerekir. MDM-spesifik IgG'nin antijene bağlanma affinitesi de çok yüksektir. Hızlanmış ve geç allerjik reaksiyonlar ise BPO -spesifik IgG, IgG ve IgM ile oluşur. Makülopapüler döküntülerin gelişiminde ise T lenfositleri rol alır.

Klinik: Penisiline karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları klinik olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Coombs ve Gell'e göre 4 tip reaksiyon görülebilir: Tip I-Anafilaktik, Tip II-Sitotoksik, Tip III-İmmun kompleks, Tip IV-Gecikmiş tip (11) (Tablo 1 ve 2).

Tip I Reaksiyon

Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu haptentik penisilin determinantının daha evvel oluşmuş ve mast hücresi ve/veya dolaşan bazofillere bağlanmış spesifik IgG ile ilişkisi sonucu olur. 2 IgE reseptörünün penisilin antijeni ile çapraz bağlanması ile mast hücre içinde daha evvel oluşmuş ve hücre membranındaki fosfolipidlerden yeni oluşmuş mediatörler salgılanır. Beta-laktam droglar için IgE ile oluşan reaksiyonlar en önemli reaksiyonlardır; çünkü bu reaksiyonlar hayatı tehdit edebilmektedir (16).

Tip II Sitotoksik-reaksiyon

Penisilin determinanı dolaşan kan hücrelerine kimyasal olarak bağlanabilir ve bunların IgG veya IgM antikorları ve kompleman ile hızlı yıkımına neden olur. Bu immunopatolojiye sıklıkla yüksek doz ve bir haftadan daha uzun süre penisilin neden olur. Metisilinden sonra görülen interstisyel nefrit de bu tip reaksiyon sonucudur (16).

Tip III İmmun kompleks-reaksiyonu

Serum proteinlerine haptent olarak bağlanan penisiline özgü IgG veya IgM antikorları, dolaşan bir kompleks oluştururlar. Bunlar komplemanı bağlayarak dokulara oturur ve serum hastalığına neden olur. Bu olay özellikle yüksek doz beta-laktam tedavisinden sonra oluşur. Uygulamadan 6-12 gün sonra ateş, döküntü, artralji, lenfadenopati ve böbrek tutulumu gözlenir (16).

Tip IV Hüresel gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu

Penisilinden oluşmuş kontakt dermatit T hücrelerine bağlı gelişir. 1940'larda penisiline bağlı yüksek oranda dermatit (% 5-10) penisilinün topikal antibiyotik olarak kullanılmasına bağlı gözlenmiştir (8).

İdyopatik reaksiyonlar

Bazı beta-laktam antibiyotiklere bağlı reaksiyonların bilinmeyen mekanizması vardır. Bunun örneklerinden biri penisilin ile tedavide % 2-3 oranında görülen makülopapüler döküntüdür.

Ampisiline bağlı döküntü oranı ise daha yüksektir: % 5.2-9.5 (12). Ampisilin Ebstein-Barr virüsü veya sitomegalovirus ile olan infeksiyonlarda (14) veya ALL olgularına verilirse döküntü görülme oranı daha da yükselir (% 69-100) (9).

Prokain penisilinün IM veya yanlışlıkla IV verilmesinden sonra psödoanafilaktik reaksiyonlar gözlenir; bu prokainin neden olduğu toksik ve embolik fenomene bağlıdır (6).

Tablo 1. Coombs ve Gell'e göre penisilin reaksiyonları (10).

Tip	Antikor	Hastalık	Önemi
I- Anafilaktik	IgE	Anafilaksi, ürtiker	+
II- Sitotoksik	IgG	Coombs(+), hem, anemi	-
III- İmmün kompleks	IgG-IgM	Serum hastalığı	-
IV- Gecikmiş	IgM	Kontakt dermatit	--

Tablo 2. Çıkış zamanına göre penisilin reaksiyonları (10).

Tip	Başlangıç	Antikor	Antijen	Reaksiyon
Erken	0-1 saat	IgE	MDM BPO (nadir)	Anafilaksi, Ürtiker
Hızlanmış	1-72 saat	IgE	BPO	Ürtiker, Astım
Gecikmiş	72 saat	IgE IgG	BPO BPO- eritrosit membranı	Ürtiker Coombs (+) hemolitik anemi
		IgM hücreşel	BPO	Makülopapüler döküntüler

Deri testleri: Yalnızca IgE ile gelişen penisilin reaksiyonlarını önceden belirlemede değerli ve yol göstericidir. Riski az olmakla beraber yok değildir. Ancak tecrübeli personel tarafından tekniğine uygun yapılırsa emniyet sınırı genişler. Test sırasında acil girişim yapabilecek ekip ve alet hazır bulundurulmalıdır. Olabilecek reaksiyonları maskeleyememek için testten 24-48 saat önce antihistaminik verilmemelidir (15).

Penisilin allerjisi hikayesi olan tüm hastalarda test yapmak gerekmez. Mümkünse başka bir antibiyotik denenmelidir. Ancak mutlaka penisilin kullanılmasını gerektiren bir durum söz konusu ise tedaviye başlamadan hemen önce test yapılmalıdır (16).

Test solüsyonu olarak penisilol-pollizin (PPL-PREPEN) veya minor determinant olarak benzilpenisilin kullanılır. 1000 ün/ml olacak şekilde sulandırılıp 2 saat bekletilen benzilpenisilinden 0.1 ml önkolun volar yüzüne intradermal olarak uygulanır ve 20 dakika sonra okunur. 3 mm'den büyük bir endürasyon pozitif olarak kabul edilir. İntradermal testten önce scratch testler de denenebilir. Bu testlerde 5 mm'den büyük bir endürasyon pozitif kabul edilir. Scratch test negatif ise intradermal teste geçilir. İntradermal test negatif ise ilk 72 saat içinde akut allerjik reaksiyon gelişmesi ihtimali % 3'den azdır. Bu süre içinde reaksiyon oluşsa bile hafif geçer. Pozitif bir deri testi erken veya hızlanmış reaksiyon gelişme riskinin fazla olduğunu belirtir. Penisilin allerjisi hikayesi olanlarda deri testi % 10.6-91 arasında pozitif bulunmuştur (3).

Deri testlerinin potansiyel tehlikelerini ortadan kaldırmak için in-vitro testler de geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanı radioallergosorbent test (RAST)'dir ve kanda allerjen spesifik IgE'leri tespit etme esasına dayanır. Ancak bu test deri testlerine göre daha az spesifik ve mali açıdan da büyük harcamalar gerektirir. RAST testi major determinanta karşı oluşan IgE tipi antikorları gösterir (3).

Allerjik hastalara yaklaşım: Kendisinde penisilin allerjisi olduğunu söyleyen hastanın hikayesi çok dikkatli alınmalıdır. Penisilinle daha önceki karşılaşmaların şekli, süresi, allerjik belirtilerin başlama zamanı, şekli ve diğer ilaç karşılaşmaları dikkatle soruşturulmalıdır. Şüpheli durumlarda deri testi yapılır.

Deri testi pozitif olanlarda mümkünse başka bir antibiyotik kullanılmalıdır. Ancak mutlaka penisilin kullanmak gerekiyorsa (infektif endokardit, akut bakteriyel menenjit, kızıl, akut romatizmal ateş vs) desensitizasyon yapılmalıdır.

Esas desensitizasyon mekanizması, kandaki spesifik IgE'nin verilen antijene bağlanması

temeline dayanır. Ayrıca BPO-spesifik IgG blokan antikor olarak rol oynayarak hücreye bağlı IgE'nin antijenle birleşmesini önler. Desensitizasyon oral, subkutan veya intravenöz yapılabilir. En çok subkutan yol kullanılır. Ancak burada verilen solüsyonun sekestre olmadığından emin olmak gerekmektedir. Oral yol kullanıldığında anafilaksi çok nadir olarak gelişir. Olabilecek sistemik reaksiyonlar desensitizasyonu bırakmayı gerektirmez. Hasta stabilize olduktan sonra daha yavaş olarak devam edilir. Desensitizasyon solüsyonu olarak penisilin G'nin tuzlu suda 100 ün/ml'ye kadar yapılan sulandırılmaları kullanılır. 20 dakikalık aralarla gittikçe artan dilüsyonlarda bu sıvılar verilir. 1,000,000 ün/saat penzil penisilin tolere edilebilir-se tedaviye geçilir. Her dilüsyonun ilk dozu intradermal yapılmalıdır. Komplikasyon olarak hafif sistemik reaksiyonlar beklenebilir. MDM deri testleri pozitif olanlarda komplikasyon riski daha fazladır. Başarılı bir desensitizasyonla deri testleri negatif hale gelir (1).

KAYNAKLAR

1. Adkinson N F Jr: Penicillin allergy "Lichtenstein LM, Fauci A (eds): *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology*" kitabında s. 57, BS Decker, Ontario (1983).
2. Adkinson N F Jr: Risk factors for drug allergy, *J Allergy Clin Immunol* 74: 567 (1984).
3. Adkinson N F Jr: Tests for immunological drug reaction "Rose NF, Friedman H (eds): *Manual of Clinical Immunology*" kitabında s. 692, Am Soc Microbiol, Washington (1986).
4. Adkinson N F Jr, Spence M, Wheeler B: Randomized clinical trial of routine penicillin skin testing (Abstract), *J Allergy Clin Immunol* 73: 163 (1984).
5. Anderson J A: *Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence*, s. 690, WB Saunders, Philadelphia (1980).
6. Galpin J E, Chow A W, Yoshikawa T T, et al: "Pseudoanaphylactic" reactions from inadvertent infusion of procaine penicillin G, *Ann Intern Med* 81: 358 (1974).
7. Gorevic P D: Drug-induced autoimmune disease "Kaplan A (ed): *Allergy*" kitabında s. 480, Churchill Livingston, New York (1985).
8. Idsoe O, Guthe T, Willcox R R: Nature and extent of penicillin sidereactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock, *Bull World Health Org* 38: 159 (1968).
9. Kerns D L, Shira J E, Go S, et al: Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis, *Am J Dis Child* 125: 187 (1973).
10. Levine B B: Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man, *N Engl J Med* 275: 1115 (1987).
11. Plaut M, Lichtenstein L M: Cellular and chemical basis of the allergic-inflammatory response "Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF (eds): *Allergy: Principles and Practice*" kitabında s. 119, CV Mosby Co, St Louis (1983).
12. Shapiro S, Siskin V, Slone D, et al: Drug rash with ampicillin and other penicillins, *Lancet* 2: 7628 (1969).
13. Shumnes E, Taylor J S, Petz L D, et al: Immunologic reactions in penicillin factory workers, *Ann Allergy* 36: 313 (1976).
14. Van Arsdell P P Jr: Allergic reactions to penicillin, *JAMA* 191: 172 (1965).
15. Weiss M E, Adkinson N F Jr: Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics, *Clin Allergy* 18: 515 (1988).
16. Weiss M E, Adkinson N F Jr: Beta-lactam allergy "Mandell GL, Douglas G, Bennett J E (eds): *Basic Principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases*" kitabında s.264, Wiley and Sons, New York (1990).
17. Wicher K, Reisman R E: Anaphylactic reaction to penicillin (or penicillin like substance) in a soft drink, *J Allergy Clin Immunol* 66: 155 (1980).