



# Santral Puberte Prekoks Tanılı Bir Çocukta Triptorelin Asetat İlişkili Anafilaksi: Olgu Sunumu

## Triptorelin Acetate-Related Anaphylaxis in a Child with Central Precocious Puberty: Case Report

Seda ŞİRİN KÖSE<sup>1</sup>, Suna ASILSOY<sup>1</sup>, Ece BÖBER<sup>2</sup>, Nevin UZUNER<sup>1</sup>, Özkan KARAMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Pediatric Endocrinology, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

### ÖZ

Anafilaksi, ani gelişen, hayatı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Anafilaksi sıklığı net bilinmemekle beraber ciddi reaksiyonlar yaklaşık 1-3/10.000 sıklığında görülmektedir. Anafilaktik reaksiyonların en sık sebeplerinden biri ilaçlardır. Triptorelin asetat tedavisi ile puberte prekoks klinik belirtilerinin, psikolojik sonuçlarının ve hastalığın büyüme üzerindeki etkilerinin hafifletilmesi amaçlanmaktadır. Triptorelin asetat uzun etkili Gonadotropin Salgılatan Hormon (GnRH) analogudur. Yazıda, santral puberte prekoks nedeni ile endokrinoloji tarafından takip edilmekteyken tedavisininin 18. ayındaki enjeksiyonu sonrası gelişen anafilaksi olgusu sunulmuştur. Literatürde Triptorelin asetat ile anafilaksi 2 olguda bildirilmiştir. Triptorelin asetat ile anafilaksi riski nadir olmasına rağmen, uygun önlemler alınmalı ve akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Santral puberte prekoks, çocuk, anafilaksi, triptorelin asetat

**Geliş Tarihi:** 08/12/2015 • **Kabul Tarihi:** 06/07/2016

### ABSTRACT

Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening allergic multisystemic hypersensitivity reaction. Although the anaphylaxis incidence is not clearly known, serious reactions are seen at a rate of approximately 1-3 per 10,000. Drugs are among the most common causes of anaphylactic reactions. Triptorelin acetate treatment aims to alleviate the clinical symptoms of early pubertal development, the psychological consequences and the effects on growth. Triptorelin acetate is major long-acting gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue. Our case diagnosed with central precocious puberty was being followed up by the pediatric endocrinology department when anaphylaxis occurred following an injection at the 18th month of treatment. Anaphylaxis with Triptorelin acetate has been reported in only two cases in the literature. Although the risk of anaphylaxis with this drug is low, the possibility should be considered and appropriate measures taken.

**Key words:** Central precocious puberty, child, anaphylaxis, triptorelin acetate

**Received:** 08/12/2015 • **Accepted:** 06/07/2016

### GİRİŞ

Anafilaksi, mast hücreleri ve bazofillerden potent kimyasal mediatörlerin salınım ile sonuçlanan IgE aracılı ani hipersensitivite reaksiyonudur. Anafilaktik reaksiyon hemen hemen her organı etkilemekle birlikte çoğu etkisi deri, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal

sistemi kapsar. Anafilaksinin erken tanı ve tedavisi, hasta mortalite ve morbiditesini azaltmakta çok önemlidir. Anafilaktik reaksiyonların en sık sebebi besinler, ikinci sık sebebi ilaçlardır. İlaça bağlı anafilaksinin en sık sebebi antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar olarak belirlenmiştir (1).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Seda ŞİRİN KÖSE  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
e-posta: sedasirin85@yahoo.com

Santral puberte prekoks çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000 olarak görülmektedir. Tedavisi, seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanarak erişkin boyunun kısa kalmasını önlemeyi ve yaşitlarına göre uygunsuz olan pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal bozukluklardan korunmayı amaçlamaktadır. Bu amaçla kullanılan Triptorelin asetat uzun etkili Gonodotropin Salgılatan Hormon (GnRH) analogudur. GnRH analoglarının yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde steril abse, baş ağrısı, menapoz benzeri bulgular ve nadir olarak anafilaktik reaksiyonlar bulunmaktadır (8). Literatürde puberte prekoks tedavisinde anafilaksi sadece iki olguda bildirilmiştir. Bu yazıda Triptorelin asetat tedavisi sırasında anafilaksi gelişen, testler sonrasında ilacın neden olduğu anafilaksi tanısı alan olgu sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

### OLGU SUNUMU

Santral puberte prekoks nedeni ile endokrinoloji bölümü tarafından takip edilen 9 yaşında kız olgunun öz geçmişinde herhangi bir ek hastalık, allerji ve ilaç yan etkisi mevcut olmayıp soy geçmişinde ailede atopik zemine rastlanılmadı. Tetkikleri neticesinde olguya GnRH analogu Triptorelin asetat başlangıç tedavisi sonrası 28 günde bir intramusküler tedavi olarak başlandı. Tedavinin 18. ayında dış merkezde yapılan son iki enjeksiyonun 30 dakika sonrasında baygınlık hissi, peşpeşe hapsirme, kaşıntı ve nefes darlığı yakınması olduğu ve bir saat içinde herhangi bir müdahale gerektirmeksizin yakınmalarının gerilediği öğrenildi. Tüm bu yakınmalarla enjeksiyonlarının devamı açısından endokrin bölümüne başvuran olgu, anafilaksi ön tanısı ile kliniğimize danışıldı. Başvurusunda herhangi bir yakınması olmayıp fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Kalp tepe atımı 96/dk, solunum sayısı 18/dk, Kan basıncı 105/70 mmHg, solunum fonksiyon testi FEV1 % 126, FVC %117, FEV1/FVC: 107, PEF: % 91, MEF 25-75 %129 olarak görülen olgunun hemogram değerleri normal total IgE düzeyi ve mevsimine uygun olarak bakılan ot karışımı ve inhalen spesifik IgE düzeyi normaldi. Olguya Triptorelin asetat ile yapılan "prik to prik" deri testi negatif olarak değerlendirildi. İlacın toz ve sıvı formunun özel enjektörlerinde karıştırılarak hazırlanan süspansiyon halinin kristalize olma ve çökeltme riski nedeni ile intradermal test uygulanamadı. Epidermal testin ardından ilacın bekletilmeden uygulanması gerekliliği nedeni ile olası anafilaktik reaksiyonlar açısından önlemler alınarak intramusküler 3.75mg Triptorelin asetat enjeksiyonu

gözetim altında uygulandı. Takibinin 60. dakikasında bulantı, daralma hissi, nefes darlığı tarifleyen olgunun fizik muayenesinde; kalp tepe atımı 130/dk, solunum sayısı 28/dk, kan basıncı 85/55 mmHg, akciğer oskültasyonunda bilateral sibilan ronküsleri mevcut olması üzerine olguda anafilaksi geliştiği belirlenerek vücut ağırlığı 38 kg olan olguya 0.3mg adrenalin intramusküler ve kısa etkili beta agonist inhale salbutamol 3 puff uygulandı. Müdahalenin 10. dakikasında kan basıncı 110/75 mmHg, bronkospazmı gerileyen olguda anafilaksi geliştiği sırada klüğünün stabil olmaması nedeniyle solunum fonksiyon testi uygulanamadı. İzlemede hapsirik ve burun akıntılarının tedaviden 1 saat sonrasına kadar devam ettiği görüldü. Bifazik reaksiyonlar açısından 24 saat izlemi yapılan olgunun tedavisi ilgili bölüm tarafından Leuprolide asetat aylık 3.75 mg tedavisi ile değiştirildi. Yapılan ilk enjeksiyonunda herhangi bir reaksiyon gözlenmeyen olguya olası anafilaktik reaksiyonlar için Epipen® otoenjektör reçete edildi ve enjeksiyonlarının mutlaka uygun önlem alınarak hastane koşullarında yapılması önerildi.

### TARTIŞMA

Santral puberte prekoks çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000 olarak görülmektedir. Kızlarda erkeklere göre daha siktir (3/1 - 23/1). Tedavisi, seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanarak erişkin boyunun kısa kalmasını önlemeyi ve yaşitlarına göre uygunsuz olan pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal bozukluklardan korunmayı amaçlamaktadır. Uygulama yolları subkutan, intramusküler, nazal sprey, cilt altı implant şeklindedir. Uzun etkili depo formları cilt-altı tedavisine göre daha etkindir ve hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir (2). Genellikle ayda bir veya 3 ayda bir yapılan depo formları süspansiyon çözücüsü ile sulandırılarak derin intramusküler olarak enjekte edilir. Enjeksiyon her defasında farklı bir yere uygulanmalıdır. Triptorelin (Decapeptyl® Depot) ve Leuprolid (Lucrin Depot®) asetat tedavide kullanılan başlıca GnRH analoglarıdır. Önerilen doz Leuprolid asetat için 150-300 mcg/kg/ay (3.75-7.5 mg/ay), Triptorelin için ise 100-150 mcg/kg/aydır (3,4,5).

Tedaviye kemik gelişimi kızlarda >12 yaş, erkeklerde >13 yaş olması halinde son verilmelidir. Çalışmalarda boy kazancı 3-10 cm arasında değişmektedir (6). Olgumuzda da Triptorelin asetat tedavisi 28 günde bir 3.75 mg intramusküler şekilde verilmiştir (7).

GnRH analoglarının yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde steril abse, baş ağrısı, menapoz benzeri bulgular ve nadir olarak anafilaktik reaksiyonlar bulunmaktadır (8). Anafilaksi tanı kriterleri; olası allerjenle karşılaşıldıktan sonra deri ve mukoza bulguları (kaşıntı, kızarıklık, ürtiker; dil, yumuşak damak, yanak, göz kapağı ya da korneada şişme; %20 hastada olmayabilir), solunum semptomları (öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı), hipotansiyon-organ yetersizliği, GİS semptomlarından (kusma, kramp tarzında karın ağrısı...) iki veya daha fazlasının varlığı ya da bilinen allerjenle karşılaşıldıktan sonra hızlıca oluşan hipotansiyon olarak belirtilmiştir (9). Tedavide adrenalın hayat kurtarıcıdır. Bronkospazm olması halinde destek tedaviler de uygulanmakta, antihistaminik tedavi bulguları gizlemesi nedeniyle ilk aşamada önerilmemektedir. İlaç allerjisinden şüphelenilen hastalarda şüpheli ilaç ile epidermal prik testi uygulanmalı, negatif olması halinde provakasyon öncesi intradermal testin yapılması önerilmektedir. Olgumuzda da Triptorelin asetat ile epidermal test uygulanmış, ilacın formu nedeni ile intradermal test uygulanmadan provokasyon testi yapılmıştır.

Literatürde ülkemizden 8 yaşında bir kız olguda santal puberte prekoks tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi yapılan Lutein Hormonu Salgılatan Hormon (LH-RH) stimülasyon testi sırasında intravenöz olarak uygulanan Gonadorelin asetat enjeksiyonu sonrası anafilaksi geliştiği bildirilmiştir (10).

Kore'den GnRH analoglarının yan etkilerini araştıran 621 olguluk bir çalışmada da bir olguda Triptorelin asetat enjeksiyonunun 6. uygulamasında anafilaktik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (11). Olgumuzda da hipotansiyon ve solunum yolları tutulumu gelişmiş ve gerekli tedavi ile yakınmaları gerilemiştir. Bifazik anafilaksi % 6 oranında görülebilir. İlk semptomlar düzeldikten 1.3-28.4 saat sonra gelişebilir (12). Olgumuzda da geç reaksiyonlar göz önünde bulundurularak 24 saat gözlem yapılmıştır.

Sonuç olarak, anafilaksi yaklaşımında en önemli nokta, uygun dozda ve zamanda doğru yoldan epinefrin uygulamasının hayat kurtarıcı olduğunun bilinmesidir. GnRH analogları gibi nadir anafilaksiye yol açan ajanlar ile reaksiyon gelişen ve tedavinin devam etmesi gereken hastalarda tedavi sırası ve sonrasında yakın izlem yapılmalı ve hasta enjeksiyonlarının mutlaka acil müdahale olanağı bulunan sağlık kuruluşlarında uygulanması konusunda bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
3. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group. *Eur J Endocrinol* 1995;132:699-704.
4. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP. Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatr* 1994;83:627-33.
5. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA; Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Horm Res* 2002;57:27-31.
6. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008;159:3-8.
7. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: Current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6:211-31.
8. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-77.
9. Türk Toraks Derneği. Erişim tarihi: 5 Aralık 2015. [www.toraks.org.tr/userfiles/file/Anafilaksi.pdf](http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Anafilaksi.pdf)
10. Akın O, Yavuz ST, Hacıhamdioğlu B, Sarı E, Gürsel O, Yeşilkaya E. Anaphylaxis to gonadorelin acetate in a girl with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1387-9.
11. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:135-40.
12. Lee JM, Greenes DS. Biphase anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106:762-6.