

Antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonları: Alternatif antibiyotik saptanmasında provokasyon testlerinin önemi

Hypersensitivity reactions due to antibiotics: the significance of provocation tests in determining alternative antibiotics

Aslı GELİNCİK¹, Zeynep Ferhan ÖZŞEKER¹, Bahattin ÇOLAKOĞLU¹, Murat DAL¹, Suna BÜYÜKÖZTÜRK¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ÖZ

Giriş: Toplumumuzda antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Çalışmanın amacı, ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle başvuran hastalarda antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının sıklığını ve alternatif antibiyotik seçimindeki kullanılacak güvenli tanı yöntemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya bir yıl içinde ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonu tarif eden toplam 393 hasta alındı. Anamnezle bildirilen şüpheli antibiyotikler sınıflandırıldı ve hastaların atopik hastalıkları sorgulandı. Alternatif antibiyotikler için deri prik ve intradermal testleri uygulandı. Deri testlerinde negatif sonuç veren ilaçlarla çift-kör plasebo kontrollü ilaç provokasyon testleri uygulandı.

Bulgular: Anamneze göre toplam 393 hastanın 192 (%48.9)'sinde antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonu öyküsü mevcuttu. Antibiyotiklere bağlı olarak bildirilen hipersensitivite reaksiyonlarının, hastalardaki atopi, astım ya da kronik ürtiker varlığıyla ilişkili olmadığı görüldü. Hipersensitivite reaksiyonlarından sorumlu antibiyotikler sıklık sırasına göre; amoksisilin (%15.3), penisilin (%12.5), ampisilin (%12), kinolonlar (%5.9), ikinci kuşak se-

ABSTRACT

Objective: In our population the properties of hypersensitivity reactions to antibiotics aren't well studied. The aim of our study is to determine the rate of hypersensitivity reactions to different antibiotics and the appropriate method to find out alternatives.

Materials and Methods: 393 patients, self reporting hypersensitivity reactions to drugs within the past year were enrolled. History was taken and the reported reactions to antibiotics were classified. Skin tests with alternative antibiotics were applied. Double-blind placebo controlled drug provocation tests were done to the patients with negative skin test results.

Results: 192 (48.9%) patients were determined as having hypersensitivity reactions to antibiotics. These reactions were not associated with atopy, asthma or chronic urticaria. The reported antibiotics were amoxicillin (15.3%), penicillin (12.5%), ampicillin (12%), quinolones (5.9%), 2nd generation cephalosporins (5.3%), clarithromycin (4.8%), sulphonamides (3.6%), clindamycin (2%), 1st generation cephalosporins (2%), 3rd generation cephalosporins (1.5%), gentamycin (1.3%), tetracycli-

falosporinler (%5.3), klaritromisin (%4.8), sülfonamidler (%3.6), klindamisin (%2), birinci kuşak sefalosporinler (%2), üçüncü kuşak sefalosporinler (%1.5), gentamisin (%1.3), tetrasiklin (%1.3) ve makrolidler (< %1). Anamnezde sıklık sırasına göre tarif edilen reaksiyonlar; ürtiker, anafilaksi ve diğer deri belirtileriydi. Deri testlerinde siprofloksasine duyarlı olmayan 40 hastanın 36'sında aynı ilaç ile provokasyon testi de negatif bulundu. Benzer şekilde sefuroksim aksetil ile deri testi negatif saptanan 82 hastanın 77'si ve klindamisin ile deri testi negatif saptanan 38 hastanın 35'i oral provokasyon testinde reaksiyon yaşamadı. Amoksisilin, ampisilin ve penisiline bağlı hipersensitivite reaksiyonu tarif eden hastaların çoğu sefuroksim aksetili (29/31, 22/25, 18/20) ve klindamisini (21/29, 22/24, 15/17) tolere edebildi. Altı ay içinde hiçbir hasta önerilen ilaç kullanımına bağlı reaksiyon nedeniyle tekrar başvurmadi.

Sonuç: Çalışma grubumuzda aminopenisilinler ve penisilin en çok reaksiyon tarif edilen ilaçlar, sefuroksim aksetil ve klindamisin ise en güvenli alternatifler olarak saptanmıştır. Deri testi sonuçları çoğunlukla provokasyon testleriyle uyumlu bulunmuş olsa da, provokasyon sırasında az sayıda da olsa sistemik belirtiler gelişen hastalar saptandığından, antibiyotik allerjisinde alternatif ilaç önerilmesinde provokasyon testleri uygulanmasının gerektiği kanaatine varılmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:23-31*)

Anahtar kelimeler: İlaç allerjisi, antibiyotikler, deri testleri, provokasyon testleri

Geliş Tarihi: 02/12/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 02/01/2013

GİRİŞ

İlaç allerjisinde tanı başlıca anamnez, deri testleri, provokasyon testleri ve in vitro testlerle konulmaktadır^[1]. Anamnezde sorumlu ilaç ve geçirilen reaksiyon detaylı bir şekilde öğrenilmelidir. Elde edilen bilgiler çoğu kez sadece hastaların söylediklerine bağlı olduğundan yetersiz kalabilmektedir. Deri testlerinde ise standart ekstreler yerine çoğunlukla ilaçların ticari formları kullanılmaktadır. Bunun yanında birçok ilaç için optimal deri testi konsantrasyonları ve yöntemleri de belirlenmiş değildir^[2]. Az sayıdaki ilaç için kullanılan in vitro testlerin güvenilirliği henüz kanıtlanmamıştır^[3]. Bazofil

ne (1.3%), and macrolides (< 1%) respectively. The most frequent reaction was urticaria, followed by anaphylaxis and other skin reactions. Thirty six out of 40 patients, 77 of 82 patients and 35 of 38 patients with negative skin test results due to ciprofloxacin, cefuroxime acetyl and clindamycin were successfully challenged with each drug respectively. Most of the patients reporting hypersensitivity reactions to amoxicillin, ampicillin and penicillin did not react to cefuroxime acetyl (29/31, 22/25, 18/20 patients, respectively) and clindamycin (21/29, 22/24, 15/17 patients, respectively) in challenge tests. None of the patients with negative challenge tests returned to the clinic due to following adverse reactions.

Conclusion: In our study population aminopenicillins and penicillin are likely to be the most frequent causes of hypersensitivity reactions and clindamycin and cefuroxime axetyl seem to be safe alternatives. Although skin test results were mostly concordant with double blind placebo controlled drug provocation tests, double-blind placebo controlled drug provocation tests must be applied in all patients as a confirmative diagnostic procedure in antibiotic allergy.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:23-31*)

Key words: Drug allergy, antibiotics, skin tests, provocation tests

Received: 02/12/2012 • Accepted: 02/01/2013

aktivasyon testi ve bazı ilaçlar için spesifik IgE tayini IgE aracılı reaksiyonlarda, lenfosit stimülasyon testleri ise daha çok T hücre aracılı reaksiyonlarda önerilen, kısıtlı sayıdaki merkezde yapılabilen in vitro yöntemlerdir^[4-8]. İlaç provokasyon testleri ise tanıda "altın standart" olarak kabul edilmektedir^[2,9,10]. Provokasyon testleri daha önce bir reaksiyona yol açmamış, ancak çapraz reaksiyona neden olması muhtemel alternatif ilaçların bulunması için de önerilmektedir^[10]. Ayrıca, farmakolojik olarak ilişkisiz ilaçlarla da provokasyon testleri yapılabilir.

İlaç allerjisi nedeniyle özellikle erişkin hastalar allerji kliniklerine sıkça başvurmaktadır. İş-

panya'da yapılan bir çalışmada allerji kliniklerinden istenen konsültasyonlar arasında ilaç allerjisinin, rinit ve astımdan sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir^[11]. Hastaneye başvuran tüm hastaların yaklaşık %3-5'inde, hastaneye yatanların ise %10-15'inde ilaç allerjisi bulunduğu tahmin edilmektedir^[12]. Litvanya'da yapılan bir çalışmada erişkin toplumda ilaç allerjisi sıklığı %11.2, antibiyotik allerjisi sıklığı ise %6.9 olarak bildirilmiştir^[13]. Ülkemizde Bavbek ve arkadaşlarının öğrencilerde yaptıkları anket çalışmasında ilaç allerjisi sıklığı %4.7 olarak bulunmuş, öğrencilerin %55'inde beta-laktam antibiyotikler en sık bildirilen sorumlu ilaçlar olarak gösterilmiştir^[14]. Kurt ve arkadaşlarının 1052 erişkinde yaptıkları anket çalışmasında ise ilaç allerjisi sıklığı %11.8 olarak bildirilmiştir^[15]. Ülkemizde genel erişkin popülasyonda ilaç allerjisi ve antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

Antibiyotiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında beta-laktam antibiyotikler en sık sorumlu olan ilaçlardır^[16-19]. Bunun yanında beta-laktam antibiyotiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif eden hastalarda diğer grup antibiyotiklerin de riskli olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Bir çalışmada penisilin allerjisi tarif eden 312 hastanın %21'inde başka antibiyotik sınıflarıyla reaksiyon saptanırken, penisilin allerjisi olmayan 349 hastanın ise sadece %1'inde allerjik belirtiler bildirilmiştir^[20]. Bu çalışmanın amacı; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Allerji Polikliniğine ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastalarda antibiyotiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığını ve bu hastalarda deri testleri ve provokasyon testlerinin alternatif antibiyotik seçimindeki yerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya bir yıl içinde allerji polikliniğine ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastalar arasından antibiyotiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif edenler alındı. Tanı yöntemlerini et-

kileyecek antihistaminik, kortikosteroid gibi ilaçları kullanan hastalar; iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi kronik hastalıkları olanlar ve öyküde sorumlu ilacı kesin olarak bilmeyenler ya da reaksiyonu tarif edemeyenler çalışma dışında bırakıldı.

Alternatif İlaç Seçimi

Hastalarda astım, allerjik rinit, ürtiker, lateks allerjisi gibi atopik hastalıklar sorgulandı. Anamnez ile reaksiyondan sorumlu tutulan şüpheli antibiyotikler öğrenildi.

Klinik olarak kullanımı uygun alternatif antibiyotikler için deri prik ve intradermal testler uygulandı. İlaça bağlı reaksiyonu bir ay içinde geçirdiğini tarif eden hastalara tanı yöntemleri en az 4-6 hafta sonra yapıldı. Beta-laktam antibiyotikler için prik ve intradermal deri testleri ilaçların ticari formlarıyla "European Network Drug Allergy (ENDA)" kılavuzuna göre yapıldı^[21,22]. Diğer antibiyotikler için ise ilaçların enjektabl formları önce 1/10 dilüsyonda, takiben dilüe edilmemiş halde prik yöntemle uygulandı. Yirmi dakika sonra test bölgesinde bakılan ödem çapının, negatif kontrole göre 3 mm'nin üzerinde saptanması halinde test pozitif kabul edildi^[22]. Prik testlerin negatif saptanması durumunda intradermal testler sırasıyla 1/1000, 1/100 ve 1/10 dilüsyonlarda yapıldı. Ödem çapının 20 dakika sonra 3 mm'den daha fazla artması pozitif kabul edildi^[22]. Geç reaksiyon tarif eden hastalarda 24 saat sonra intradermal testler tekrar değerlendirildi^[23]. Sadece tablet formunda olan ve daha önce deri testi yöntemi tanımlanmamış olan ilaçlar önce ezilerek toz haline getirildi, daha sonra eşit oranda serum fizyolojikle karıştırıldıktan sonra prik test uygulandı. Sonuçlar beş sağlıklı kişide yapılan prik test sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Çift-kör plasebo kontrollü ilaç provokasyon testleri, deri testlerinde negatif sonuç alınan ilaçların toz hallerinin jelatin kapsüller içinde hastaya uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Plasebo olarak boş kapsüller kullanıldı. Provokasyon testleri öncesinde fizik muayene ve solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ölçümüyle hastalar

değerlendirildi. İlaçlar üçüncü bir kişi tarafından 10 mg, 90 mg, 150 mg, 250 mg, 500 mg gibi artan dozlarda, toplam günlük tedavi dozunu aşmayacak şekilde bölünerek ve plaseboyla randomize bir şekilde 30 dakika aralarla uygulandı. Ürtiker, anjiyoödem, nefes darlığı, hipotansiyon, nazal semptomlar gibi objektif bir belirtinin ortaya çıkması veya FEV₁'de %20'lik bir düşüş saptanması durumunda test pozitif kabul edilerek sonlandırıldı. Bu durumda hastaya gerekli medikal tedavi uygulandı ve tüm semptomlar düzeline kadar gözlem altında tutuldu. İlacın son dozunu sorunsuz kullanabilen hastalar ise en az iki saat bekletildi. Hiçbir semptom gelişmeyenlerde test negatif kabul edildi.

Bu çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve hastaların testler öncesinde yazılı onamları alındı. Uygun alternatif antibiyotik ilaçları bulunan hastalara ilaç allerjisi bilgilendirme kartı düzenlendi ve hastaların belirlenen ilacı kullanımları sırasında veya daha sonra reaksiyon gelişmesi halinde altı ay içinde tekrar başvurmaları önerildi.

İstatistiksel Analiz

Hastalardaki atopi, astım ve ürtiker varlığı ile antibiyotiklere bağlı bildirilen reaksiyon türlerinin ve sorumlu tutulan antibiyotiklerin arasındaki ilişki Student t-test ile incelendi. Çalışmadaki sayısal değerlerin yüzde değerleri belirtildi. Yaş ve cinsiyet için ortalama değerler hesaplandı.

BULGULAR

Anamnez ile Elde Edilen Bilgiler

İlaç allerjisi tarif eden toplam 393 hastanın [ortalama yaş 41.1 ± 13.6 (14-90) yıl; 299 (76%)'u kadın] 192 (%48.9)'si antibiyotiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif etmekteydi. Yüz doksan iki kişinin 157 (%81.8)'si kadın, yaş ortalaması 42.1 ± 13.9 yıl idi.

Hastaların %19.8 (38 kişi)'inde atopi, %7.3 (14 kişi)'ünde astım ve %4.2 (8 kişi)'sinde kronik ürtiker varlığı belirlendi. Antibiyotiklere bağlı bildirilen reaksiyon türlerinin ve sorumlu tutulan antibiyotiklerin, hastalardaki atopi, as-

tım ya da kronik ürtiker birlikteliğiyle ilişkili olmadığı görüldü.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu tutulan antibiyotikler ve reaksiyon türleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Anamnezde sıklık sırasına göre tarif edilen reaksiyonlar; ürtiker, anafilaksi ve diğer deri belirtileriydi. Kaşıntı ve ilacın kullanımından bir saat veya daha sonra gelişen geç deri reaksiyonları ise diğer deri belirtilerini oluşturmaktaydı. Anafilaksi üç olguda amoksisiline bağlı, birer olguda ise penisilin, sefuroksim aksetil ve birinci kuşak sefalosporinlere bağlı olarak bildirilmekteydi. Beş hastada öyküde sadece amoksisilin ile deri testi pozitifliği bulunmaktaydı. Bir hastanın amoksisilin ile Stevens Johnson sendromu geçirdiği, iki hastada ise kinolonlara bağlı toksik epidermal nekroliz geliştiği öğrenildi.

Deri Testleri

Hastalara uygulanan deri testleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastalara toplam 360 deri testi uygulandı, 268 (%74.4) test sonucu negatif, 92 (%25.6) test sonucu ise pozitif olarak saptandı. Deri testlerinde; 94 hastanın 84'ünde sefuroksim aksetil, 74 hastanın 59'unda klindamisin, 82 hastanın 47'sinde siprofloksasin, 26 hastanın 12'sinde ise klaritromisine duyarlılık saptanmadı. Geç dönemde deri belirtileri tarif eden toplam 76 hastada deri testleri 20. dakikada ve 24 saat sonra olmak üzere iki kez değerlendirildi.

Provokasyon Testleri

Tablo 2'de, yapılan ilaç provokasyon testi sonuçları görülmektedir. Deri testlerinde siprofloksasine duyarlı olmayan 40 hastanın 36'sı aynı ilaç ile sorunsuz olarak provoke edilebildi. Benzer şekilde sefuroksim aksetil ile deri testi negatif saptanan 82 hastanın 77'si sefuroksim aksetil provokasyonunda ve klindamisin ile deri testi negatif saptanan 38 hastanın 35'i ise klindamisin ile oral provokasyon testinde reaksiyon yaşamadı. Diğer antibiyotiklerle yapılan provokasyon test sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Anamnezle bildirilen şüpheli antibiyotikler ve reaksiyonlar

| Şüpheli olarak bildirilen antibiyotikler | Sayı (%) | Deri bulguları | | | | Solunum semptomları | Eski deri testi pozitifliği | Diğer reaksiyonlar |
|--|-----------|----------------|---------|------------------------|------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| | | Ürtiker | Kaşıntı | Geç tip deri bulguları | Anafilaksi | | | |
| Amoksisilin | 60 (15.3) | 23 | 6 | 21 | 3 | 6 | 5 | 1 SJS |
| Penisilin | 49 (12.5) | 16 | 11 | 15 | 1 | 1 | | - |
| Ampisilin | 47 (12) | 27 | 8 | 9 | - | 2 | | - |
| Kinolonlar | 22 (5.9) | 8 | 4 | 8 | - | - | | 2 TEN |
| Sefuroksim aksetil | 21 (5.3) | 3 | 6 | 10 | 1 | 1 | | - |
| Klaritromisin | 17 (4.8) | 9 | 4 | 3 | - | 1 | | - |
| Sülfonamidler | 14 (3.6) | 8 | 2 | 2 | - | 2 | | - |
| Klindamisin | 8 (2) | 4 | 2 | 1 | - | 1 | | - |
| Birinci kuşak sefalosporinler | 8 (2) | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | | - |
| Üçüncü kuşak sefalosporinler | 6 (1.5) | 2 | 1 | 3 | - | - | | - |
| Gentamisin | 5 (1.3) | 1 | 1 | 1 | - | 1 | | - |
| Tetrasiklin | 5 (1.3) | 4 | - | - | - | 1 | | - |
| Eritromisin | 2 (0.5) | - | - | 2 | - | - | | - |
| Azitromisin | 2 (0.5) | - | 1 | - | - | - | | - |
| Telitromisin | 1 (0.2) | 1 | - | - | - | - | | - |
| Spiramisin | 2 (0.5) | 1 | - | - | - | 1 | | - |
| Polimiksin | 1 (0.2) | 1 | - | - | - | - | | - |

SJS: Stevens Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz.

Hastalara uygulanan toplam 197 provokasyon testi içinden 18'inde reaksiyon gelişti. Bu reaksiyonlar arasında ürtiker en sık olanıydı. Sıklık sırasına göre üç hastada sefuroksim aksetil, ikişer hastada ampisilin ve siprofloksasin, birer hastada ise amoksisilin, klindamisin ve eritromisin ile ürtiker saptandı. Dört hastada siprofloksasin, amoksisilin, klindamisin ve eritromisin provokasyonları sırasında birer kez anafilaksi gelişti. Bir hastada geç dönemde siprofloksasin ile makülopapüler döküntü, iki hastada sefuroksim aksetil ve klindamisin ile nefes darlığı ve bir hastada sefuroksim aksetil ile öksürük oluştu.

Amoksisilin, ampisilin ve penisiline bağlı ilaç allerjisi tarif eden hastaların çoğu sefuroksim aksetil (29/31, 22/25, 18/20) ve klindamisini (21/29, 22/24, 15/17) tolere edebildi, ancak klaritromisin (3/8, 2/6, 8/11) ve siprofloksasin

(15/26, 14/27, 13/20) ile bu oranlar daha düşüktü. Anamnez bilgilerine göre kinolon gruplarıyla reaksiyon yaşayan hastaların çoğunluğu sefuroksim aksetil (13/14) ve klindamisini (5/6); klaritromisin ile reaksiyon bildirenlerin çoğu da sefuroksim aksetil (6/9), klindamisin (6/8) ve siprofloksasini (5/9) sorunsuz içebildi (Tablo 3).

Altı ay içinde hiçbir hasta önerilen ilaç kullanımına bağlı reaksiyon nedeniyle tekrar başvurmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ilaç allerjisi nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık yarısının antibiyotiklere bağlı reaksiyon geçirdiği ve bunlar içinde aminopenisilinler ve penisilinlerin en çok reaksiyon tarif edilen ilaçlar olduğu görülmüştür. Beta-laktam antibiyotikle reaksiyon tarif edenler

Tablo 2. Alternatif ilaçlarla deri testi ve oral provokasyon testi sonuçları

| Antibiyotikler | Deri testi sonuçları | | | Provokasyon testi sonuçları | | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|-----------------------------|--|-------------|
| | Negatif test sonuçları | Pozitif test sonuçları | Toplam sayı | Negatif sonuçlar | Pozitif sonuçlar /ilişkili reaksiyonlar | Toplam sayı |
| Penisilin | 8 | 2 | 10 | 6 | - | 6 |
| Amoksisilin | 7 | 2 | 9 | 5 | 1/ürtiker 1/anafilaksi | 7 |
| Ampisilin | 6 | 4 | 10 | 3 | 2/ürtiker | 5 |
| Sefuroksim aksetil | 84 | 10 | 94 | 77 | 3/ürtiker 1/öksürük 1/dispne | 82 |
| Klindamisin | 59 | 15 | 74 | 35 | 1/ürtiker 1/anafilaksi 1/dispne | 38 |
| Klaritromisin | 12 | 14 | 26 | 13 | - | 13 |
| Birinci kuşak sefalosporinler | 10 | 2 | 12 | | | |
| Üçüncü kuşak sefalosporinler | 2 | 3 | 5 | | | |
| Siprofloksasin | 47 | 35 | 82 | 36 | 2/ürtiker 1/anafilaksi 1/geç deri reaksiyonu | 40 |
| Gentamisin | 5 | 2 | 7 | | | |
| TMP-SMZ | 2 | 1 | 3 | | | |
| Metronidazol | 4 | - | 4 | | | |
| Telitromisin | 3 | - | 3 | | | |
| Eritromisin | 12 | 2 | 14 | 10 | 1/ürtiker 1/anafilaksi | 12 |
| Tetrasiklin | 4 | - | 4 | 4 | - | 4 |
| Spiramisin | 3 | - | 3 | 3 | - | 3 |

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo 3. Provokasyon testleriyle saptanan alternatif antibiyotikler

| Anamnezle bildirilen şüpheli ilaçlar | Provokasyon testi sonuçları | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Sefuroksim aksetil | | Klindamisin | | Siprofloksasin | | Klaritromisin | |
| | Negatif sonuçlar | Pozitif sonuçlar | Negatif sonuçlar | Pozitif sonuçlar | Negatif sonuçlar | Pozitif sonuçlar | Negatif sonuçlar | Pozitif sonuçlar |
| Amoksisilin | 29 | 2 | 21 | 8 | 15 | 11 | 3 | 5 |
| Ampisilin | 22 | 3 | 22 | 2 | 14 | 13 | 2 | 4 |
| Penisilin | 18 | 2 | 15 | 2 | 13 | 7 | 8 | 3 |
| Kinolon | 13 | 1 | 5 | 1 | | | - | - |
| Klaritromisin | 6 | 3 | 6 | 2 | 5 | 4 | | |

için sefuroksim aksetil ve klindamisinin güvenli alternatif ilaçlar olduğu saptanmıştır. Deri testi sonuçları çoğunlukla provokasyon testleriyle uyumlu bulunmuş, ancak alternatif ilaçlarla provokasyon testleri sırasında az sayıda hastada da olsa önemli sistemik belirtiler gelişmiştir.

İlaç allerjisi kadınlarda erkeklere göre daha sık bildirilmektedir^[11,24-28]. İspanya’da altı yıl içinde ilaç allerjisi tanısıyla başvuran erişkin hastalarda geniş bir olgu serisi (toplam 4460 hasta) incelenmiş, kadın hastaların daha çok olduğu görülmüştür^[24]. Benzer şekilde başka bir çalışmada kadın erkek oranı 2/1 olarak bildirilmiştir^[11]. Çalışmamızda da kadın hastalarda ilaç allerjisinin erkeklere göre üç kat daha fazla bildirildiği görülmektedir.

Beta-laktam antibiyotikler ilaç allerjisine neden olduğu bilinen ilaçların başında gelmektedir^[16-19]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar amoksisilin gibi aminopenisilinlerin, benzilpenisiline göre reaksiyonlardan daha fazla sorumlu olduğunu göstermiştir^[29,30]. Çalışma grubumuzda da aminopenisilinler ve penisilin en çok reaksiyon tarif edilen ilaçlar olarak bildirilmektedir.

İlaç allerjisinde en çok beklenen belirtiler, kızamıklık, döküntü ve kaşıntı gibi deri belirtileridir^[31]. Çelik ve arkadaşları beta-laktam antibiyotikler için önerilen tanı yöntemlerini inceledikleri çalışmalarında anamnezde hastaların antibiyotiklerle ilişkili olarak en çok ürtiker tarif ettiklerini bildirmişlerdir^[16]. Çalışmamızda da antibiyotiklere bağlı bildirilen reaksiyonların başlıca ürtiker olmak üzere deri belirtileri şeklinde olduğu görülmüştür.

İlaç allerjisi tanısında ilaç provokasyon testleri “altın standart” tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Provokasyon testleri tanı testi olarak birçok ilaç çalışmasında uygulanmıştır. Öztürk ve arkadaşları, antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı ürtiker ya da anjiyoödem tarif eden 42 hastada alternatif ilaç bulunabilmesi için provokasyon testleri uygulamışlardır^[32]. Bu çalışmada 22 hastaya bir gün içinde iki antibiyotik ve bir NSAİİ ya da iki

NSAİİ ve bir antibiyotik ilaç, 20 kişiden oluşan kontrol grubuna ise bir günde tek bir ilacı provokasyon yöntemiyle vermişlerdir. Hasta grubunda iki kişide allerjik reaksiyon, kontrol grubunda ise üç kişide allerjik belirtiler saptanmıştır. Her iki grupta da allerjik reaksiyon oranını benzer buldukları için bir günde birden fazla ilaç kullanımını alternatif ilaç seçiminde güvenli bir yöntem olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ise deri testleri negatif saptanan hastalara daha önce reaksiyon tarif edilmeyen alternatif antibiyotiklerle toplam 197 provokasyon testi uygulanmış, çapraz reaksiyon oluşturma ihtimali olmayan ilaçlar da dahil olmak üzere toplam 18 (%9.1) hastada reaksiyon geliştiği görülmüştür. Bu reaksiyonlar arasında tedaviye yanıt veren dört anafilaksi olgusu saptanmıştır. Alternatif antibiyotik uygulaması sırasında deri testleri negatif saptanan ilaçların yaklaşık %10’unda sistemik reaksiyonun gelişmesi oldukça önemlidir. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise hasta seçiminde sadece ürtiker ve ciddi olmayan anjiyoödem tarif eden hastaların alınmış olması, beklenen reaksiyon riskini azaltmıştır. Ayrıca, çalışmadaki hasta sayısının artırılması reaksiyon olasılığını artırabilir^[32].

Antibiyotik grupları arasındaki çapraz reaksiyonlar başlıca beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar ve makrolidler gibi gruplar içinde tanımlanmıştır^[33]. Penisiline allerjisi olan hastalarda birinci kuşak sefalosporinlerle dört kata kadar ulaşan reaksiyonlar bildirilmiştir^[34]. Sefalosporinlere bağlı reaksiyon geçiren hastaların ise %15’inde penisilinlere bağlı reaksiyon görülebilmektedir.

Çapraz reaksiyonların dışında farklı antibiyotiklere duyarlılık “çoklu ilaç allerjisi sendromu” başlığıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu durumu destekleyen veriler penisiline allerjik bireylerde farklı grup antibiyotiklerle reaksiyonların görülmesine dayanmaktadır^[20]. Tam olarak mekanizması anlaşılmamış olsa da, bu sendromun genetik, metabolik faktörlerden, sık ve tekrarlayan ilaç kullanımlarından ve immün regülasyonu bozan hastalıkların varlığından et-

kilendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır^[33]. Mekanizması, tanı kriterleriyle henüz tartışmalı bir sendrom olsa da, farklı grup antibiyotiklerin bir hastada reaksiyona yol açabilmesi günlük pratikte hekimlerin beklenmedik ilaç allerjisi reaksiyonlarına hazırlıklı olmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda öyküdeki reaksiyondan sorumlu ilaçların tanı testleriyle doğrulanmamış olması, çalışmanın eksik yanını oluşturmaktadır. Ancak hastalardan detaylı anamnez alınarak, eski hastane ve doktor raporlarına başvurularak elde edilen bilgilerin güvenilirliği artırılmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak; antibiyotik allerjisi allerji polikliniklerine başvuran ilaç allerjisi hastalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Aminopenisilinler ve penisilin en çok reaksiyon tarif edilen ilaçlar, sefuroksim aksetil ve klindamisin ise en güvenli alternatifler olarak saptanmıştır. Deri testleri sonuçları çoğunlukla provokasyon testleriyle uyumlu bulunmuş olsa da, provokasyon testleri sırasında az sayıda da olsa sistemik belirtiler görüldüğü için, antibiyotik allerjisinde alternatif ilaç önerilmesinde deri testlerine ek olarak mutlaka provokasyon testi uygulamasının da gerektiği kanaatine varılmıştır. Ayrıca bu testlerin reaksiyon riski taşıması nedeniyle allerji ve immünoloji merkezlerinde uzman doktorların gözetiminde yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
2. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:567-84.
3. Bach S, Bicher AJ. Drug hypersensitivity reactions: from clinical manifestations to an allergologic diagnosis. *Allerg Immunol (Paris)* 2005;37:213-8.
4. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, et al. Flow cytometric basophil activation test bu detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-86.
5. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernandez T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-Garcia JA, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1768-75.
6. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* 2011;66:247-54.
7. Luge I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
8. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
10. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
11. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Allergologica* 2005. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Suppl 2):45-50.
12. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):548-59.
13. Zilinskaite L, Tamasauskas D, Kvedariene V, Sitkauskienė B. Self-reported drug allergy in health care workers in conservative and surgical medicine departments. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:357-62.
14. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Celik GE, Gönüllü I, Mısırlıgil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:154-61.
15. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:27-31.
16. Celik GE, Aydın Ö, Dogu F, Çipe F, Boyvat A, İkinci-oğulları A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity to beta-lactam antibiotics can be made safely with current approaches. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:311-7.
17. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other beta-lactams. *Curr Pharm Des* 2006;12:3327-33.

18. Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to beta-lactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:261-6.
19. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94:805-20.
20. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, et al. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
21. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al; Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2009;62:183-93.
22. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
23. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al; ENDA;EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
24. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
25. Barranco P, Lopez Serrano MC. Deneral and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):S61-2.
26. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-601.
27. Macy E, Poon K-YT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence. Age and sex effects. *Am J Med* 2009;122:778.
28. Park MA, Metasic D, Markus PJ, Li JT. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:54-8.
29. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:313-8.
30. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Perez A, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1177-88.
31. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64.
32. Ozturk AB, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Determining safe alternatives for multidrug hypersensitive patients with the alternative triple antibiotic-analgesic test. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012. doi: 10.1016/j.aller.2012.01.007
33. McLean-Tooke A, Aldridge C, Stroud C, Spickett GP. Practical management of antibiotic allergy in adults. *J Clin Pathol* 2010. doi: 10.1136/jcp.2010.077289.
34. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.