



# Geç Tip Beta Laktam Allerjisinde Tanısal Testlerin Önemi: Olgu Sunumu

## The Importance of Diagnostic Tests in Delayed Type Beta-Lactam Allergy: A Case Report

Deniz ÖZÇEKER<sup>1</sup>, Dilek KÜRKCÜ<sup>2</sup>, Özge UMUR<sup>3</sup>, Ali Genco GENÇAY<sup>3</sup>, Zeynep TAMAY<sup>1</sup>, Nermin GÜLER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Department of Pediatric Immunology and Allergy, İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Department of Children Metabolism and Nutrition, İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Department of Children's Healthy and Diseases, İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup> İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Department of Children's Healthy and Diseases, İstanbul Bilim University, Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

### ÖZ

Ters ilaç reaksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir ilacın kullanımı sırasında meydana gelen istenmeyen etkiler olarak tanımlanmıştır. İlaç allerjilerinin tanısı her zaman kolay olmamaktadır. Gerek çoklu ilaç kullanımı gerekse de klinik bulguların altta yatan hastalığa bağlı belirtiler ile benzerlik göstermesi tanıda zorluklara neden olmaktadır. Çocuklarda en sık olarak da viral enfeksiyonlara bağlı döküntüler ile karışmaktadır. İlaç allerjilerinin tanısında birinci basamak öyküdür. Ayrıntılı bir anamnezden sonraki aşama tanı için hangi laboratuvar testinin seçileceğine karar vermektir. Hızlı reaksiyonlarda deri prik testi tercih edilirken, geç tip reaksiyonlarda deri yama testi yapıldır. Allerji testlerinin negatif olduğu durumlarda altın standart ilaç provakasyon testleridir. Bu yazıda ilaç allerjisi düşünülen, deri yama testi negatif olan, ancak ilaç provakasyon testi ile tanı alan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** İlaç allerjisi, geç tip ilaç allerjisi, deri prik test, oral provakasyon test

**Geliş Tarihi:** 27/04/2015 • **Kabul Tarihi:** 01/10/2015

### ABSTRACT

Adverse reactions to drugs have been defined by the WHO as unwanted effects that occur during the use of a drug. The diagnosis of drug allergies is not always straightforward due to confounding factors such as the use of multiple drugs and similarity of the pertinent symptoms to those that can be attributed to disease processes. In children, drug allergies are most commonly mistaken for rashes induced by viral infections. The first step towards the diagnosis of drug allergies is a detailed history and the second step is choosing a laboratory test according to this history. Skin prick testing is preferred for immediate type reactions while skin patch testing should be performed for delayed type reactions. When allergy tests are negative, drug provocation testing is the gold standard. In this paper, a case with a negative skin patch test that was ultimately diagnosed through a provocation test is presented.

**Key words:** Drug allergy, delayed type drug allergy, skin prik test, oral provocation test

**Received:** 27/04/2015 • **Accepted:** 01/10/2015

## GİRİŞ

Ters ilaç reaksiyonu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir ilacın kullanımı sırasında meydana gelen istenmeyen etkiler olarak tanımlanmıştır (1). İlaç kesildiğinde kolayca geri dönebilen ve duyarlı olmaksızın herkeste görülebilen Tip A reaksiyonlarının yanı sıra daha az görülmesine rağmen ölümcül olabilen ve dozdan bağımsız olarak görülebilen Tip B reaksiyonları da oldukça önemlidir. Tip B ilaç reaksiyonları arasında intolerans, idiosinkrazi, allerjik reaksiyonlar ve anafilaktoid reaksiyon gibi yalnızca allerjik reaksiyonlar bulunmaktadır (2).

Coombs ve Gell ilaca karşı allerjik reaksiyonları dört tipte sınıflandırmıştır. Tip 1 reaksiyon, IgE aracılı ve ani olarak gelişen reaksiyonlardır. Ürtiker ve anafilaksi tip 1 reaksiyonun en önemli örnekleridir. Tip 2 reaksiyonda ilaca karşı IgG antikoru oluşmakta ve kompleman sistemini uyarılarak hücre lizisi gerçekleşmektedir. Hemolitik anemi ve trombositopeni bu gruba örnektir.

Tip 3 reaksiyonda ise ilaca karşı gelişen IgG ve IgM tipindeki antikorlar immün kompleks oluşturarak postkapiller venüllerde birikir. Serum hastalığı bu tip reaksiyon ile meydana gelmektedir. Tip 4 reaksiyon ise, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır ve ilaca duyarlılık kazanmış T-lenfositler aracılığı ile oluşur. Kontakt dermatit, morbiliform erüpsiyonlar, interstisyel nefrit, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz bu tip reaksiyonlara örnektir (3). Bu sınıflamanın yanı sıra klinik pratikte ilaç hipersensitivite reaksiyonları, bulguların çıkış zamanına göre erken (ilk 1 saat) ve geç tip (>1 saat) ilaç reaksiyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Ancak IgE'ye bağımlı reaksiyonların küçük bir kısmında bulguların ortaya çıkması 24 saate kadar uzayabilir, bu grup reaksiyonlar 'hızlanmış reaksiyonlar' adı altında toplanır (4).

İlaç allerjilerinin tanısında birinci basamak öyküdür. Ayrıntılı bir anamnezden sonraki aşama tanı için hangi laboratuvar testinin seçileceğine karar vermektir. Hızlı reaksiyonlarda deri prik ve intradermal test tercih edilirken, geç tip reaksiyonlarda intradermal test (geç okunması) ve/veya deri yama testi yapılır (5). İntradermal test yapıldıktan sonra 48 ve 72. saatlerde değerlendirilir; pozitif sonuç anlamlı kabul edilir. Yama testi geç reaksiyonlarda kullanılan diğer test yöntemidir. İki yöntemin spesifitesi iyi olup birbirine yakın olsa da intradermal geç okumanın yama testinden daha sensitif olduğu kabul edilmektedir (6). Ancak DRESS sendromu, SJS, TEN gibi ağır reaksiyonlarda kontraendikedir. Allerji

testlerinin negatif olduğu durumlarda altın standart ilaç provakasyon testleridir. Ancak risklerinden dolayı mutlaka yoğun bakım şartlarının olduğu merkezlerde uygulanmalıdır (7). İn vivo testlerin yanında çeşitli in vitro testler de tanıda yardımcı olabilmektedir (8).

Amoksisilin-klavulanat, beta laktam grubundan olup çocuk doktorları tarafından sık kullanılan bir antibiyotiktir. Kullanımı sırasında çeşitli ters ilaç reaksiyonları görülebilmektedir. Deri reaksiyonları açısından makülopapüler döküntüler ve ürtiker daha sık görülür (6).

Bu yazıda, ilaç allerjisi düşünülen deri yama testi negatif olan, ancak ilaç provakasyon testi ile tanı alan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

On yedi yaşında kız hasta, süt çocukluğundan beri her antibiyotik kullanımından, özellikle oral amoksisilin-klavulanattan 24-48 saat sonra tüm vücudunda döküntü, kaşıntı, şişlik ve yanma hissi yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde solunum sıkıntısı tarif edilmiyordu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb:10.1gr/dL, Hct:%35.3, WBC:11.600/mm<sup>3</sup>, trombosit: 321.000/μL, eozinofil:%6, serum total immünglobülin (Ig) E:28.6 kU/L, Ig-G:1118mg/dl, IgM:161mg/dl, IgA:214mg/dl, C3:114.2 mg/dl (80-165), C4:28.1 mg/dl (10-40) idi.

Hastanın öyküsü geç tip ilaç allerjisini desteklediği için amoksisilin-klavulanat ile yama testi ve intra dermal test planlandı ancak aile il dışından geliyordu; kısıtlı vakitleri olduğu için iki testten birisi tercih edilerek yama testi yapıldı. Amoksilin klavulanat ile yapılan yama testi 72 ve 96. saatlerde negatif olarak değerlendirildi. Ancak öykü ilaç allerjisini kuvvetle desteklediği için hastaya amoksisilin-klavulanat ile oral provakasyon testi (OPT) yapıldı. Hastanın oral günlük doz başına alması gereken amoksisilin-klavulanat miktarının 1/8'i ile teste başlandı. Bundan sonra, 30 dk aralıklar ile tam doza ulaşılan kadar verilen ilaç miktarı ikişer kat artırılarak, (sırasıyla ¼, ½, tam doz) teste devam edildi. İkinci saatin sonunda hedef doza ulaşıldığında ve sonraki birkaç saatte hastanın herhangi bir yakınması olmadı. Hastanın yaşına ve kilosuna uygun olarak oral amoksilin-klavulanat 12 saatte bir rutin olarak verilmeye devam edildi. Testin 24. saatinden sonra tüm vücudunda yanma hissi ve kaşıntı yakınması başladı. Oral provakasyondan 48-72 saat sonra ise, sırtında, el ve ayak

parmaklarında kızarıklık, şişlik oluştu (Şekil 1,2). Sol el başparmakta ve bel bölgesinde ciltte soyulma oldu (Şekil 3,4). Hastanın oral provakasyonu sonlandırılarak, topikal ve sistemik steroid tedavisi başlandı. Bulguları hızla gerileyen hastanın steroid tedavisi 3. gününde kesildi; yakınmaları düzelen hastaya amoksisilin-klavunat bir daha kullanmaması önerildi.

### TARTIŞMA

Beta laktam antibiyotikler çok çeşitli allerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bu reaksiyonlar klinik bulguların açığa çıkış zamanına bağlı olarak ani, hızlanmış ve geç tip ilaç reaksiyonları olarak sınıflandırılabilir. Ani tip

reaksiyonlar ilaç alımından sonraki ilk bir saatte, hızlanmış reaksiyonlar ise 24 saat içinde ortaya çıkar ve ürtiker ve/veya anjiyoödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok tablosuna neden olabilirler (9,10). Bu tip reaksiyonlar IgE aracılığıyla gelişirler. Geç tip ilaç reaksiyonlarında ise birden fazla mekanizma rol oynayabilmektedir (11). Geç tip reaksiyonlar genellikle makulopapüler veya morbiliform ekzantamatöz döküntüler şeklinde görülür, çocuklarda sık kullanılan antibiyotikler olan ampisilin ve amoksisilin bu tip reaksiyonlara neden olduğu bildirilmektedir (6). Olgumuzda çocukluğundan beri her antibiyotik kullanımından 24-48 saat sonra tüm vücudunda yanma hissi, döküntü, kaşıntı ve şişlik şeklinde



Şekil 1. Parmaklarda şişlik.



Şekil 2. Sırtta soyulma.



Şekil 3. Baş parmakta soyulma.



Şekil 4. Sırttaki soyulmada artış.



yakınmaları mevcuttu. Çocukluk döneminde en sık aminopeptidler ve sefalosporinler kullanıldığı için ve aile özellikle amoksisilin-klavunat ile şikayetleri ilişkilendirdiği için öncelikle amoksisilin-klavunat ile oral provakasyon yapılması tercih edildi.

İlaç allerjilerinin tanısı her zaman kolay olmamaktadır. Gerek çoklu ilaç kullanımı gerekse de klinik bulguların altta yatan hastalığa bağlı belirtiler ile benzerlik göstermesi tanıda zorluklara neden olmaktadır. Çocuklarda ilaç allerjisine ait egzantemler en sık viral enfeksiyonlara bağlı döküntüler ile karışmaktadır. Öykünün eksiksiz ve uygun alınabilmesini kolaylaştırmak için Avrupa İlaç Allerjisi Çalışma Grubu (ENDA) bir anket formu hazırlamıştır (12). Öykünün yanında, tanıda yardımcı olabilecek in vivo ve in vitro testler bulunmaktadır (6). Erken tip reaksiyonlarda prik ve intradermal testler, geç tip reaksiyonlarda ise intradermal test ve/veya deri yama testi yapılır (8).

Deri prik testi ve intradermal testler IgE aracılı reaksiyonları gösterirken, geç okunan intradermal testler ve deri yama testi T hücre aracılı reaksiyonları gösterir. Deri testleri genellikle reaksiyonun üzerinden 4-6 hafta geçtikten sonra önerilir (5). Deri testinin pozitif saptanması IgE aracılı reaksiyonları desteklerken, negatif olması ilaç allerjisi tanısını dışlamaz (13).

Erken tip reaksiyonlarda deri testlerine alternatif olarak serum ilaç spesifik IgE de bakılabilir (8). Ancak sadece beta-laktam antibiyotikler, kas gevşeticileri ve insülin için bakılabilmektedir. Deri testlerine karşı duyarlılığı daha düşüktür. Ancak literatürde ani ilaç reaksiyonu olan, deri testi negatif saptanan ve spesifik IgE ölçümü pozitif olan olgular bildirilmiştir (14). Diğer in vitro testler arasında erken tip reaksiyonlar için bazofil aktivasyonunu gösteren serum triptaz düzeyi ve flow sitometrik bazofil aktivasyon testi (BAT) bulunmaktadır (11). Geç reaksiyonlar için in vitro yöntemler arasında lenfosit transformasyon testi bulunmaktadır. Bu test Tip 4 ilaç reaksiyonlarında kullanılmakta olup ilacın toksik olmayan miktarı ile karşılaştırılan T hücre klonlarının proliferasyonundaki artışı değerlendirilmektedir (8). Ancak BAT ve lenfosit transformasyon testleri henüz rutin olarak kullanılmaktadır. Beta-laktam antibiyotikler ile geç tip reaksiyon öyküsü olan hastalarda lenfosit transformasyon testinin özgüllüğü %85, duyarlılığı %78 bulunmuştur (15). Olgumuzun öyküsü geç tip ilaç reaksiyonu ile uyumlu olduğundan ilk basamakta amoksisilin-klavunat ile deri yama testi yapıldı

İlaç allerjisi tanısında ilaç provakasyon testi altın standart olarak kabul edilse de, risklerinden dolayı yoğun bakım şartlarının olduğu merkezlerde uygulanmalıdır (7). Bu test, şüpheli ilacın kendisi ya da farmakolojik benzerinin çok düşük dozlardan başlayarak kontrollü olarak hastaya verilmesi ilkesine dayanır. Test yapılacak ilaçlar oral, parenteral ya da topikal yolla uygulanabilir. Hipersensitivite sendromu, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve akut yaygın egzantematöz püstülozis gibi ciddi reaksiyon durumlarında ilaç provakasyon testi yapılmaz (7). Luque ve ark.nın (16) yaptığı bir çalışmada beta-laktam antibiyotiklere karşı geç reaksiyonu olan 19 hasta değerlendirilmiş ve bunların 12'sinde intradermal test negatif olmasına rağmen provakasyon testinde reaksiyon gelişmiştir. İl dışından gelen hastamızın zamanı kısıtlı idi; intradermal test ile yama testi birbirine benzer spesifitede olduğu için sadece yama testi yapıldı. Olgumuzda deri yama testinin negatif olması nedeni ile tanı için oral provakasyon testi uygulandı ve testin 24. saatinden itibaren tüm vücutta yanma hissi ve kaşıntı, 48-72 saat sonrasında da sırtında, el ve ayak parmaklarında kızarıklık, şişlik, sol el başparmakta ve bel bölgesinde ciltte soyulma oldu. Provakasyon testi pozitif olarak sonuçlanan hastaya amoksisilin-klavunat allerjisi tanısı konuldu.

Sonuç olarak geç tip ilaç allerjilerinde intradermal test ve/veya yama testlerinin negatif kalması tanıyı dışlamaz.. Bu gibi durumlarda öyküsü ilaç allerjisini destekleyen hastalara uygun şartlar sağlanarak, altın standart olarak kabul edilen ilaç provakasyon testi yapılmalıdır; böylelikle hem şüpheli ilaç allerjisi ön tanıları dışlanır; hem de göz ardı edilmiş olan gerçek ilaç allerjisi olanların tanısı konulur.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. International drug monitoring: The role of the hospital. Geneva: WHO, 1966.
2. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2001;108:475-88.
3. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PR (ed). Clinical Aspects of Immunology. Oxford: Oxford University Press; 1968. 575-96.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.

5. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to, beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
7. 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.
8. Sapan N, Aktaş B. Çocuklarda ilaç alerjileri. *Türk Ped Arş* 2012;47:84-9.
9. Saxon A. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Int Med* 1987;107:204-215.
10. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515-40.
11. Gülen F. İlaç alerjilerine adım adım yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2014;6(2):76-84.
12. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
13. Ditto AM. Drug allergy. In: Grammer LC, Greenberg PA (eds). *Patterson's Allergic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2002:295-334.
14. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(4):299-303.
15. Merk Hf; Dorfmueller A, Sachs B, Baron JM. Delayed hypersensitivity reactions. Which test exists? What is the sensitivity and specificity of these tests? *ACI im* 2002;14:194-8.
16. Luque I, Leyva L, José Torres M, 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.