

Antibiyotik Alerjisi Olan Hastaya Akılcı Yaklaşım

Rational Approach to the Patient with Antibiotic Allergy

Öz

İlaç reaksiyonları erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çaığında da görülebilmektedir. İmmün mekanizmalar ile oluşan ilaç reaksiyonları tüm reaksiyonların %6-10'unu oluşturmaktadır. Çocuklarda görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları en sık olarak antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Bu yazıda streptokoksik tonsillofarenjit tanısı alan ve öyküsünde penisilin alerjisi olan bir olgu sunularak antibiyotik alerjisi olan hastaya akılcı yaklaşım basamaklarının anlatılması amaçlanmıştır.

Abstract

Drug reactions can be seen in childhood as well as in adults. Drug reactions with immune mechanisms constitute 6-10% of all drug reactions. Hypersensitivity reactions in children are most commonly related with antibiotics. Here in; we present a case with streptococcal tonsillopharyngitis and history of penicillin allergy, to explain the rational approach to the patient with antibiotic allergy.

Olgu

Sekiz yaşında erkek hasta, ateş, boğaz ağrısı ve antibiyotiklere alerjisi olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hikayesinde; 4 gün önce başlayan ateş ve boğaz ağrısı şikayetleri ile başvurduğu çocuk hekimi tarafından tonsillofarenjit tanısı konularak boğaz kültürü alındığı, alınan boğaz kültüründe A Grubu Beta Hemolitik Streptok üremesi saptandığı, öyküsünde penisilin türevi antibiyotiklere alerjisi olması nedeniyle oral klaritromisin tedavisi başlandığı öğrenildi. Klaritromisin tedavisinin ilk dozundan itibaren başlayan karın ağrısı, ishal ve ağızda bıraktığı metalik tatdan dolayı tedaviyi tolere edemeyen, ateşi ve boğaz ağrısı devam eden hasta, tedavisinin düzenlenmesi amacı ile çocuk alerji-immünoloji bilim dalına yönlendirilmişti. Özgeçmişinde, 4 yaşında sefiksime ile 5. dozdan 45 dakika sonra, 5 yaşında sefuroksim ile ilk dozdan 6 saat sonra ortaya çıkan ürtikeryal döküntü ve 6 yaşında amoksisilin klavulonat ile ilk dozdan 30 dakika sonra ortaya çıkan ürtikeryal döküntü ile birlikte avuç içleri ile ayak tabanlarında kaşıntı, öksürük tarifliyordu. Bilinen bir atopik hastalığı veya antibiyotik kullandığı dönemler haricinde herhangi bir yakınması yoktu. Soygeçmişinde annede sefuroksim ile anafilaksi, babada ise allerjik rinit ve trimetoprim-sülfametaksazol ile anjioödem tanımlanmakta idi.

1- Bu Hastanın Tedavisinde Antibiyotik Kullanmak Mutlaka Gerekli Midir ?

Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üretilen veya hızlı antijen testi pozitif olan streptokoksik farenjit için antibiyoterapi uygulanmalıdır. Streptokoksik faren-

Dr. Öğr.Üyesi Pınar Gökmirza Özdemir
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Pınar Gökmirza Özdemir
Kocasinan mah. Muammer Aksoy Cad.
Pelin Sitesi B Blok D: 7 Edirne (22000)

Tel/phone: +90 532 703 8793
mail: drpınar1975@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Antibiyotik alerjisi, ilaç alerjisi testleri, desensitizasyon

Keywords:

Antibiotic allergy, drug allergy tests, desensitization

Geliş Tarihi - Received
09/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted
08/02/2019

jitte 1. Farenksten streptokokları eradike ederek akut romatizmal ateş gibi süpüratif olmayan komplikasyonların gelişimini önlemek, 2. Peritonsiller abse, otitis media, servikal adenit, pnömoni gibi süpüratif komplikasyonları önlemek, 3. Klinik iyileşmeyi çabuklaştırmak için tedavi gereklidir (1,2).

2- Hastanın Öyküsünde Reaksiyona Neden Olduğu Bilinen Antibiyotiklerin Ortak Özelliği Nedir?

Hastanın öyküsünde reaksiyona yol açtığı ifade edilen antibiyotiklerin hepsi ortak bir yapısal halka (beta laktam halkası) içeren antibiyotiklerdir. Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktam grubu antibiyotiklerin hepsi içerdikleri bu yapısal halka nedeni ile “Beta laktam grubu antibiyotikler” olarak adlandırılır. Penisilinlerin hepsinde ortak bir betalaktam halkasının çevresinde R yan zinciri mevcuttur. Penisilin molekülü fizyolojik koşullarda parçalanır %95’i majör antijenik determinanta kalan %5 lik kısım ise benzil penisiloyat ve benzil peniloyat gibi minör antijenik determinanta dönüşür. Penisilin G de bir minör antijenik determinant olarak kabul edilir. Anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyonların çoğundan minör antijenik determinant sorumludur (3).

3- Antibiyotiklere Bağlı Olarak Hangi Reaksiyonlar Görülebilir, Bu Reaksiyonların Genel Özellikleri nelerdir?

İlaç reaksiyonları (İR) nın çeşitli sınıflamaları yapılmıştır. 1-Reaksiyonların öngörülebilme, toplumun tamamında ya da toplumun duyarlı küçük bir alt grubunda görülme ihtimali ve ilaçların farmakolojik özellikleri ile ilgili olma durumunu baz alan sınıflama: Bu sınıflamaya göre reaksiyonlar tip A ve tip B olarak ikiye ayrılır. Tip A: bu grupta reaksiyonlar ilaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile ilişkilidir, ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda gö-

rülebilirler ve önceden tahmin edilebilen karakterdedirler. A harfi İngilizce “augmented” (artırılmış, abartılmış) kelimesinden gelmektedir. Tip B reaksiyonlar ise ilaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı değildir, popülasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilir, ve önceden tahmin edilemezler. B harfi İngilizce “bizarre” (tuhaf, garip) kelimesinden gelmektedir. Bu sınıflama Tablo 1’de özetlenmiştir(4).

G6PD: glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz

a: terapötik dozun altındaki yan etki

b: ilacın bilinen farmakolojik özelliklerine bağlı olmayan ve immün mekanizmalar ile oluşmayan reaksiyonlar

2-Etyolojik Sınıflama: Reaksiyonların oluşum mekanizmaları göz önüne alınarak immün ve immün olmayan reaksiyonlar şeklinde ayrıldığı sınıflamadır. Bu sınıflama Tablo 2’de özetlenmiştir (5).

Tablo 2. İmmün ve immün olmayan ilaç reaksiyonları (5)

Tip	Örnek
İmmün	
Tip I reaksiyon (Ig E aracılı)	Beta laktam antibiyotiklere bağlı anafilaksi
Tip II reaksiyon (sitotoksik)	Penisiline bağlı hemolitik anemi
Tip III reaksiyon (immün kompleks)	Anti-timosit globuline bağlı serum hastalığı
Tip IV reaksiyon (gecikmiş, hücre aracılı)	Topikal ilaçlara bağlı kontakt dermatit
Spesifik T hücre aktivasyonu	Sülfonamidlere bağlı morbiliform döküntü
Fas/Fas ligand tetikleyici apoptoz	Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz
Diğer	İlaça bağlı lupus benzeri sendrom Antikonvülzan hipersensitivite sendromu
İmmün olmayan	
-Tahmin edilebilen	
Farmakolojik yan etki	Antihistaminiklere bağlı ağız kuruluğu
Sekonder etki	Antibiyotik kullanımı sırasında pamukçuk
İlaç toksisitesi	Metotreksata bağlı hepatotoksite
İlaç-ilaç etkileşimi	Eritromisin kullanımı sırasında teofiline bağlı konvulziyon
İlaç aşırı dozu	Aşırı doz lidokaine (xylocain) bağlı konvulziyon
-Tahmin edilemeyen	
Psödoalerjik	Radyokontrast madde kullanımı sonrası anafilaktoid reaksiyon
İdyosinkrazik	G6PD* eksikliği olan hastada primakin tedavisi ile hemolitik anemi
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası kulakta çınlama

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarının sınıflaması (4)

İlaç reaksiyonu	Örnek
Tip A : İlaçların farmakolojik özellikleri ve dozları ile ilişkili, ilacı yeterli doz ve sürede alan normal insanların çoğunda görülebilen ve önceden tahmin edilebilen reaksiyonlar	
Aşırı doz	Asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliği
Yan etki	Metilksantinlere bağlı bulantı, baş ağrısı
Sekonder /indirekt etki	Antibiyotiklere bağlı gastrointestinal florada değişiklik
İlaç etkileşimi	Eritromisine bağlı teofilin/digoksin kan düzeyinde artış
Tip B: İlaçların farmakolojik özelliklerine veya uygulandıkları doz ve süreye bağlı olmayan, popülasyonun sadece duyarlı olan küçük bir kısmında görülebilen ve önceden tahmin edilemeyen reaksiyonlar	
İntolerans ^a	Aspirinin tek dozu ile kulak çınlaması
İdyosinkrazis ^b	G6PD eksikliği olanlarda antioksidan ilaçlara bağlı anemi
İmmünolojik İR (allerji)	Beta laktam grubu antibiyotiklere bağlı anafilaksi

• **G6PD:** glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz

İlaç reaksiyonlarının çoğu A tipi reaksiyonlardır, B tipi reaksiyonlar ise tüm İR'nin %10-15'ini oluştururlar. B tipi reaksiyonlar içinde immün mekanizmalarla oluşanlar ise tüm İR'nin %6-10'unu oluşturmaktadırlar (4). İmmün mekanizmalarla oluşan İR ortaya çıkış sürelerine göre erken ve geç reaksiyonlar olarak iki tiptir. Erken reaksiyonlar; genellikle ilacın uygulanmasından sonraki ilk 1 saat içinde ortaya çıkan ve Ig E aracılı reaksiyonlardır. Geç reaksiyonlar ise 1 saat-ten sonra ortaya çıkan, genellikle tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır. Erken reaksiyonların ortaya çıkışı bazen 6 saate kadar uzayabilir (6). İmmün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar klinik semptomlara yol açan immün mekanizma açısından Gell ve Coombs sınıflamasına göre incelenebilirler (tablo 3) (4,5,7).

- MHC: major histokompatibilite kompleksi
- • AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis

Tablo 3. Gell ve Coombs sınıflamasına göre ilaç reaksiyonlarında rol oynayan immün mekanizmalar (4,5,7)

İmmün reaksiyon	Mekanizma	Klinik bulgular	Görülme zamanı
Tip I (IgE aracılı)	İlaç-IgE kompleksi mast hücrelerine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar.	Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, kaşıntı, kusma, ishal, anafilaksi	İlaçla temastan dakikalar veya saatler sonra
Tip II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni	Değişken
Tip III (immün kompleks)	İlaç-antikor kompleksinin dokulara çökmesi ile kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gelişir.	Serum hastalığı, ürtiker, ilaç ateşi, vaskülit, glomerülonefrit	İlaçla temastan 1-3 hafta sonra
Tip IV (gecikmiş, hücre aracılı)	Tip IVa: Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α etkisi ile makrofaj aktivasyonu Tip IVb: Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5, IL-13 etkisi ile eozinofil aktivasyonu Tip IVc: Sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin ve granzyme B etkisi ile sitotoksik T hücre aktivasyonu Tip IVd: T hücrelerinden salınan CXCL8, GM-CSF etkisiyle nötrofil aktivasyonu	Kontakt dermatit (Tip IVc ile birlikte) Eozinofili ile birlikte makülopapüller ekzantem Kontakt dermatit, makülopapüller ve büllöz ekzantem, hepatit AGEP**	İlaçla temastan 2-7 gün sonra

4- Hastanın Öyküsünde Tanımlanan Reaksiyonlar Hangi Tip Reaksiyonların Özelliklerini Taşımaktadır ?

Bu hastada beta laktam grubu antibiyotikler ile tanımlanan ürtiker ve anafilaksi B tipi ve ortaya çıkış süresine göre erken tipte (tip 1) aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Klaritromisin ile oluşan karın ağrısı, ishal gibi yakınmalar ise A tipi reaksiyondur.

5- Antibiyotiklere Bağlı Alerjik Reaksiyonların Sıklığı Nedir ve En Sık Hangi Antibiyotikler ile Ortaya Çıkmaktadır?

Literatürde çocuklarda tüm İR'nı araştıran metaanaliz çalışmalarında ayaktan bakılan hastalardaki insidans %1 ile %14 arasında değişmektedir (8,9,10). Literatürde çocuklarda antibiyotikler ve steroid dışı antinflatuar ilaçlar İR'dan sorumlu ilaçlar olarak bildirilmektedir (8-12). Antibiyotikler içinde ise birinci sırada amoksisilin ve amoksisilin klavulonat kombinasyonu ve sefalosporinler olmak üzere beta laktam grubu antibiyotikler ile oluşan reaksiyonlar yer almaktadır (12). Toplumda gerçek penisilin alerjisi sıklığı tahmin edilenden azdır. Öykü pozitif olan olgularda testler yapıldığında penisilinlere karşı gerçek alerji oranı %10-60 arasında değişmektedir (3,13,14).

6- Antibiyotikler ile Oluşan Reaksiyonlar Neden Önemlidir?

Tüm ilaçlar ile olduğu gibi antibiyotikler ile de mortallite ve morbidite ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilmektedir. Reaksiyonun gerçek bir ilaç alerjisi olduğunun saptanması, güvenli alternatif tedavi seçeneklerinin bulunması ve hastanın eğitimi; sorumlu ilacın tekrar kullanımını sonucunda ortaya çıkabilecek ciddi reaksiyonları önlemek açısından hayati öneme sahiptir. Bu nedenle bir klinisyenin herhangi bir ilaç reaksiyonu karşısında yapılması gereken değerlendirme ve mevcut reaksiyonun yönetimi konusunda bilgi sahibi olması önemlidir. Hastamızda daha önce 2 kez beta laktam grubundan iki farklı antibiyotik (sefiksime, sefuroksim) ile erken reaksiyon öyküsü olmasına rağmen 6 yaşında iken -ilaç alerjisi yönünden herhangi bir değerlendirme yapılmadan ve alternatif seçenekler denenmeden- reçete edilen aynı gruptan başka bir antibiyotik (amoksisilin klavulonat) ile anafilaksi gözlenmesi reaksiyonların ciddiyetle değerlendirilmesi gerektiğine ilişkin bir örnektir ve günlük pratikte benzer örneklere sıklıkla rastlanmaktadır. Öte yandan, hekimlerin bir ilaç reaksiyonu karşısında reaksiyonun tipi ya da ağırlık derecesine bakmaksızın ilacı kesmek ve hastaya söz konusu ilaca karşı allerjik olduğunu söylemek şeklindeki yaklaşımına da sıklıkla rastlanmaktadır. Böy-

le bir yaklaşım hastanın tedavisinde aksaklığa, eğer ilaç bir antibiyotik ise çoğu zaman daha geniş spektrumlu ve maliyeti daha yüksek bir ilacın kullanımına, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışına ve hastanın yanlılıkla “allerjik” olarak etiketlenmesine yol açmaktadır.

7- Antibiyotikler ile Oluşan Alerjik Reaksiyonların Klinik Özellikleri Nelerdir ?

Erken reaksiyonlar genellikle ilk 1 saat içinde ortaya çıkan, Ig E aracılı ve genellikle en şiddetli olan reaksiyonlardır. Ürtiker, anjiödem ve anafilaksi bu reaksiyonların örnekleridir. Geç reaksiyonlar ise tip I dışındaki immün mekanizmalarla oluşan ateş, morbiliform raş, serum hastalığı, hemolitik anemi, trombositopeni, vaskülit, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, interstisyel nefrit, eozinofili ile birlikte pulmoner infiltrasyon, hipersensitivite vaskülit, ilaç ateşi gibi reaksiyonlardır. Alerjik ilaç reaksiyonları sistemik veya organa spesifik bulgular ile ortaya çıkabilir. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik bulguların sınıflaması Tablo 4’de verilmiştir (7). İlaç reaksiyonlarında görülen klinik bulguların görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı olmakla birlikte deri reaksiyonları en sık görülen bulgu olarak bildirilmektedir (15,16). Sistemik alerjik reaksiyonlara örnek olarak anafilaksi, vaskülit, serum hastalığı ve ilaç ateşi gösterilebilir.

8- İlaç Alerjileri Açısından Bilinen Risk Faktörleri Nelerdir? Hastada Bu Risk Faktörlerinden Hangisi Vardır?

Risk faktörleri hastaya, ilaca ve tedaviye bağlı risk faktörleri olmak üzere üçe ayrılır (tablo5). Hastada anne ve babada bilinen ilaç alerjisi olması ilaç alerjisine eğilim yaratan bir genetik faktördür.

Tablo 4. Alerjik ilaç reaksiyonlarında klinik bulgular (7)

Sistemik reaksiyonlar

Anafilaksi, ilacın tetiklediği ateş, SLE ve diğer otoimmün reaksiyonlar, serum hastalığı, ürtiker-anjiödem

Organlara yönelik etkiler

Dermatolojik:

Alerjik kontakt dermatit, ekfoliyatif dermatit, fiks ilaç erüpsiyonu, morbiliform/makülopapüler döküntü

Fotodermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker-anjiödem (sistemik olmayan)

Hematolojik:

Eozinofili, hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni,

Pulmoner:

Pulmoner infiltrasyon, fibrotik reaksiyonlar

Hepatik:

Hepatosellüler, kolestatik

Renal:

Glomerulonefrit, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit

Her zaman ilaçlara bağlı olmayan reaksiyonlar:

Eritema multiforme minör ve major, ekfoliyatif dermatit, vaskülit

Tablo 5. İlaç reaksiyonları açısından risk faktörleri (4,5,7)

1. Hasta ile ilgili faktörler

Genetik faktörler

Atopi, ailesel duyarlılık, önceden anafilaksi öyküsü, yetersiz dehaptenizasyon, HLA fenotipleri ve genetik polimorfizmler

Yaş

Prenatal maruziyet, annenin gebelikte ilaç kullanımı

Ciddi hastalık

Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, HIV enfeksiyonu, herpes enfeksiyonu, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu

İmmünyetmezlik, astım, kistik fibrozis, sistemik lupus eritematozus

Enfeksiyonlarla ilişkili faktörler

Endotoksinler, sitokin benzeri aktiviteye sahip proteinler, kompleman inhibisyonu, efektör yanıtı vurgulayan faktörler

2. İlaçla ilişkili faktörler

Kimyasal yapı

Moleküler ağırlık ve reaktivite

Proteinler ve polipeptidler, küçük moleküller (reaktif gruplar, metabolitler)

İlaç metabolizmasında değişkenlik

Çapraz duyarlanma

Birden çok ilaç ile duyarlanma

Farmakolojik aktivite (nonimmünolojik)

Mediyatör salınımı veya aktivasyonu, otonomik aktivite, enzim aktivitesi

3. Tedavi ile ilişkili faktörler

Doz ve uygulama yolu

Tedavi süresi

Tedavinin sıklığı

9- İlaç alerjisi nedeni ile başvuran bu hastanın öyküsünde dikkat edilmesi gereken noktalar nelerdir?

İlaç reaksiyonlarının tanısında ayrıntılı öykü ve tam bir fizik muayene esastır. Öykü tanıda en önemli basamaktır. Reaksiyona ait objektif bulguların kaybolduğu durumlarda bile öykü ile önemli bilgiler elde edilebilir. Şüpheli bir ilaç reaksiyonu değerlendirilirken 1. Önceden ilaç reaksiyonu öyküsü olup olmadığı; varsa bu reaksiyonun özellikleri ve tedavinin kaçınıcı gününde ve son dozdan ne kadar süre sonra ortaya çıktığı 2. Reaksiyon sırasında kullanılan ilaçlar, kullanım süreleri ve dozları, kullanılan ilaçlara ait farmakolojik özellikler, bu ilaçlarla önceki karşılaşma öyküsü 3. Hastanın diğer tıbbi sorunları (hepatik, renal hastalık gibi) 4. İlaç reaksiyonun klinik bulguları ve bu bulguların hangi ilacı işaret ettiği 5. İlaç reaksiyonu ile açıklanabilecek bir laboratuvar anormalliyi olup olmadığı 6. İlaç kesilince reaksiyonun gerileyip gerilemediği belirlenmesi gereken temel özelliklerdir. (18).

10- Reaksiyonların Alerjik Reaksiyonlar İduğunu anlamaya yarayan ip uçları nelerdir?

1.Tedavinin ilk dozu sorunsuzdur (ancak aynı ilaç daha önce kullanılmışsa ilk dozda da ortaya çıkabilir 2.Sorumlu ilaçla daha önceden karşılaşmadıysa tedavinin ilk birkaç gününden sonra ortaya çıkar 3.Sınırlı sayıda klinik tablo ile ortaya çıkar 4.Toplumun duyarlı olan küçük bir kısmında görülür 5.Terapötik aralığın çok altındaki bir dozla da ortaya çıkabilir 6.Kan/doku eozinofilisi destekleyici bir bulgudur 7.Genellikle ilacın kesilmesi ile geriler.Fizik

muayene organlara spesifik ve sistemik bulgular açısından (Tablo 4) ayrıntılı ve tam olarak yapılmalıdır. Öte yandan reaksiyonların çoğunda deri bulguları olduğundan deri muayenesi büyük önem taşır. Özellikle başvuru esnasında reaksiyonu devam etmekte olan hastalarda önemli ipuçları elde etmeye yarar (7,17). Öyküsünde deri semptomu tarifleyen ancak başvurusu sırasında aktif yakınması olmayan hastanın, şikayetlerin olduğu dönemde çekilmiş fotoğrafları da reaksiyonu tanımlamak açısından yol göstericidir. Klinik durumun her zaman bir ilaçla ilişki olmayabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Başta viral infeksiyonlar olmak üzere aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer sebepler de göz önünde tutulmalıdır, örneğin Stevens-Johnson sendromunda sorumlu %50 olasılıkla ilaçlar iken geri kalan olgularda infeksiyon ajanlarına bağlı olabilir (18).

11- Öykü ve Fizik Muayene ile İmmün Mekanizma ile Oluştugu Kanıma Varılan Bu Hastanın Yönetiminde Sonraki Adım Ne Olmalıdır ?

Tanı için öykünün yanı sıra bazı testler de gereklidir. Tanısal testler özellikle immün mekanizmalarla oluşan reaksiyonlarda tanıyı doğrulamak ve sonraki karşılaşmalar hakkında yorum yapabilmek için gereklidir. Tanıda kullanılan in-vitro ve in-vivo testler mevcuttur. İn-vitro testler: İlaça spesifik Ig E, bazofil / T lenfosit aktivasyon testi ve lenfosit transformasyon testi'dir. İn-vivo testler: Deri testleri (prik, intradermal ve yama testleri) ile provokasyon testleridir. Deri testlerinde her ilaç için belirlenmiş olan iritan olmayan konsantrasyonlarda stok solüsyonları hazırlanır ve öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre 1/1000 veya 1/100 den başlayarak 1/1' e kadar değişen dilüsyonlarda uygulanarak oluşan kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu değerlendirilir. Erken tip reaksiyonların tanısında prik ve intradermal testlerin erken okumaları yol gösterici iken, geç tip reaksiyonların varlığında yama testi ve intradermal testlerin geç okumaları kullanılır. Son 1 yıl içinde beta laktam kullanımı sonrasında ciddi anafilaksi tanımlayan veya inhalasyonla dahi semptomu olan çok duyarlı olgularda deri testlerinin de hayati tehlike oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3). Beta laktam alerjisi olan hastanın deri testlerinde majör antideeterminant, minör antideeterminant, penisilin G, amoksisilin/ampisilin ve şüpheli beta laktam ile test yapılmalıdır. Majör ve minör antideeterminantın bulunmadığı koşullarda kontrendikasyonlar çok iyi gözetilerek Penisilin G 10.000 IU/ml olacak şekilde sulandırılarak kullanılabilir ancak negatif çıkması durumunda fenoksimetil penisilin ile oral provokasyon yapmak gereklidir. Bazen öykü ve fizik muayene immün mekanizma ile oluşan bir ilaç reaksiyonunu desteklediği halde testler negatif sonuçlanabilir. Bu durum; reaksiyonlar sırasındaki infeksiyonlar ya da diğer komorbid durumlara ya da zamanla duyarlılığın kaybolmasına bağlı olabilir. Alerji testlerinin negatif çıkması durumunda reaksiyon ile testler arasında geçen süre ve antihistaminik içeren ilaç kullanımı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvar incelemelerinde özellikle organa spesifik bulguların varlığında tutulan organa göre karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik testler, hematolojik bulgular ve eozinofili açısından tam kan sayımıyla gösterici olabilir. Tablo 6'da reaksiyonların oluşumunda sorumlu immün mekanizmalara göre tanıda yardımcı olabilecek spesifik tanısal testler özetlenmiştir (19). Hastamıza majör ve minör antideeterminant ile deri testleri yapılması planlandı ancak temin edilemedi.

Tablo 6. Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre allerjik reaksiyonların mekanizmaları ve ilişkili oldukları testler (19)

Tip	Mekanizma	Testler
I (erken)	İlaç-IgE kompleksi bazofil ve/veya mast hücresine bağlanarak histamin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar.	Deri prik testi İntradermal test RAST* Bazofil histamin salınım testi
II (sitotoksik)	Spesifik IgG veya IgM antikorları ilaç-hapten bağlanmış hücreleri hedef alır.	Coombs testleri Kompleman (C3, C4)
III (immün kompleks)	IgM ve/veya IgG kompleksinin Solubl antijenlere bağlanması	Doku biyopsisi İmmünohistokimyasal testler
IV (geç)	İlaç moleküllerinin T hücrelerine sunulması	Yama testi Lenfosit proliferasyonu Sitokinlerin ölçümü

Bu nedenle penisilin G ile prik ve intradermal deri testleri yapıldı, bu testlerin negatif olarak sonuçlanması (tablo 7) üzerine fenoksimetil penisilin ile oral provokasyon testi yapıldı, bu test sırasında ilacın son dozundan 30 dakika sonra jeneralize ürtikeryal döküntü gözlemlendi (tablo 8). Hastanın öyküsündeki reaksiyonların beta laktam halkasına bağlı olduğu düşünüldü.

Bu nedenle penisilin G ile prik ve intradermal deri testleri yapıldı, bu testlerin negatif olarak sonuçlanması (tablo 7) üzerine fenoksimetil penisilin ile oral provokasyon testi yapıldı, bu test sırasında ilacın son dozundan 30 dakika sonra jeneralize ürtikeryal döküntü gözlemlendi (tablo 8). Hastanın öyküsündeki reaksiyonların beta laktam halkasına bağlı olduğu düşünüldü.

12- Tanıda Kullanılan İn-vivo Testler Riskli Testler Midir ? Bu Testleri Kimler Uygulayabilir ?

İlaçlar ile yapılan in-vivo testler; sorumlu ilacın vücuda verilmesi ile yapıldığı için ilacı kullanırken ortaya çıkan klinik bulgular ile aynı, hatta daha ağır ve yaşamı tehdit eden bulgular ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu testler konusunda deneysel ve yasal olarak da uygulayabilme yetkisine sahip alerji uzmanları tarafından yapılması gereklidir. Testler uygulanmadan önce hastanın ailesine gerekli bilgiler verilerek yazılı onam alınmalı ve sistemik reaksiyon ihtimaline karşı gerekli ilaç ve ekipman hazırda bulundurulmalıdır.

Tablo 7. Hastaya uygulanan deri testleri

Test türü	Antibiotik konsantrasyonu - Uygulanan dilüsyon
Penisilin G ile Prik	10000 IU/ml-1/1
Penisilin G ile intradermal	10000 IU/ml-1/100-1/10-1/1

Tablo 8. Hastaya uygulanan oral provokasyon testi

Test	A Verilen doz (mg)
	1
Fenoksimetil penisilin ile oral	5
	25
Provokasyon	100
	500
	1000

13- Beta Laktam Grubu Antibiyotikler ile Erken Tipte Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları Olan Bu Hastanın Tedavisinde Nasıl Bir Yol İzlenmelidir?

Beta laktam antibiyotik kullanımı sonucunda yaygın ürtiker ve anafilaksi gelişmesi durumunda aynı veya başka bir beta laktam antibiyotik yerine mutlaka farklı gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır. A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonlarında penisilin ilk seçenek olmakla birlikte alerjisi olan hastaların tedavisinde azitromisin, klaritromisin gibi makrolidler veya klindamisin kullanımı önerilmektedir (20). Klaritromisin tedavisini gastrointestinal yan etkileri ve tat sorunu nedeniyle tolere edemeyen hastaya oral klindamisin tedavisi başlandı, ancak tedavinin 48. Saati dolmasına rağmen ateş ve boğaz ağrısının devam ettiği gözlemlendi. Literatürde A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonlarında %15'e varan klindamisin ve makrolid direnci olabileceği bildirilmektedir (20,21).

14-Yapılan Testler Sonucunda Tip 1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu Olduğu Kesinleşen, Yan Etki veya Yanıtsızlık Nedeniyle Alternatif Tedavi Seçeneklerinin Kullanılmadığı ve Yakınlıklarının Başlamasından İtibaren 6 gün Geçen Hastanın Tedavisi Nasıl Planlanmalıdır?

Hastaya A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonu sonrası gelişebilecek komplikasyonlar göz önüne alınarak penisilin ile desensitizasyon işlemi yapılmasına karar verildi. Gerekli protokol için literatürden yararlanarak İntravenöz penisilin G ile desensitizasyon gerçekleştirildi (tablo 9)(22). Desensitizasyon işlemi sırasında herhangi bir reaksiyon gözlenmemesi üzerine oral fenoksimetil penisilin ile tedavisi sorunsuz olarak tamamlanan hasta tedavinin 9. gününde şifa ile taburcu edildi.

15- Desensitizasyon Nedir? İlaç Alerjisi Nedeni ile Başvuran Her Hastada Uygulanabilir Mi ?

Desensitizasyon; bir bireyin alerjik olduğu bir ilacı kullanabilir duruma getirilmesi için yapılan işlemidir. İlaç desensitizasyonu; hastalığın tedavisi için alternatif ilaç olmadığı veya alerjiye neden olan ilaç kadar etkili olmadığı durumda önerilir. Her tür ilaç reaksiyonunda uygulanamaz. Sorumlu ilaç ile önceki öyküde tip 1 (IgE aracılı) reaksiyon veya tip 4 (T hücre aracılı) reaksiyonlardan makülopapüler erüpsiyon ya da fiks ilaç erüpsiyonu varlığında uygulanır. Ayrıca non immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da uygulanabilir (örnek ASA desensitizasyonu) (3).

16- Desensitizasyon riskli bir işlem midir ? Kimler uygulayabilir? Kontrendike olduğu durumlar var mıdır ?

Desensitizasyon işlemi sırasında sorumlu ilaç ile ciddi reaksiyon riski olduğundan dolayı acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında ve bu konuda yeterli deneyime sahip alerji/klinik immünoloji uzmanlarının kararı ile ve onların gözetiminde yapılmalıdır. Hastaya ve ailesine yapılacak işlem, gerekliliği ve olası riskleri hakkında gerekli bilgiler verildikten sonra yazılı onam alınmalıdır. Desensitizasyon işlemi için mutlak kontrendikasyonlar: mevcut klinik durumu tedavi edebilecek bir alternatif tedavi olması, öyküde sorumlu ilaç ile tip 2, tip 3 veya ciddi tip 4 reaksiyon (Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, Akut generalize egzantematöz püstülozis gibi) olması. Relatif kontrendikasyonlar: altta yatan hastalığın stabil olmaması (astım, ürtiker, kalp yetmezliği gibi), FEV1 düzeyinin 1.5 L den düşük olması, beta bloker ilaç kullanımıdır. Desensitizasyon işlemi öncesinde öykü ve sistemik muayene ile gerekli tanısal testlerden yararlanarak endikasyon ve kontrendikasyonlar açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalı ve tüm yapılanlar kayıt altına alınmalıdır. Kullanılacak desensitizasyon şeması için literatürden yararlanarak en az 10 kişide başarılı olmuş bir protokol tercih edilmeli, ve tüm ekip protokol hakkında bilgilendirilmelidir (3).

17- Yapılan desensitizasyon işlemi, aynı antibiyotiklerin sonraki kullanımları için de geçerli midir ?

Desensitizasyon ile oluşan duyarsızlaşma geçici bir durum olup, ilacın yarılama ömrünün iki katı kadar süre ara verildiğinde desensitizasyon durumu kaybolmaktadır. Aynı ilacın daha sonra tekrar kullanılmasını gerektiren durum varlığında desensitizasyon işlemi tekrar yapılmalıdır (3,4).

Tablo 9. Beta laktam antibiyotikler ile intravenöz desensitizasyon şeması(22)

Beta laktam konsantrasyonu (mg/ml)	Penisilin G konsantrasyonu (IU/ml)	Doz (15 dakika ara ile)	Verilecek miktar (ml)
0.1	160	1	0.10
		2	0.20
		3	0.40
		4	0.80
1	1600	5	0.15
		6	0.30
		7	0.60
		8	1.00
10	16000	9	0.20
		10	0.40
		11	0.80
100	160000	12	0.15
		13	0.30
		14	0.60
		15	1.00
1000	1600000	16	0.20
		17	0.40
		18	0.80

18- Hastada saptanan alerji ömür boyu devam edecek mi? Geçme olasılığı var mı?

İlaçlara olan duyarlılığın bazı hastalarda zaman içinde kaybolabileceği bilinmektedir. IgE aracılı reaksiyonlardaki duyarlılık antijenle karşılaşmadığı takdirde T hücre aracılı reaksiyonlara göre daha hızlı olarak kaybolmaktadır (23). Ancak duyarlılığın kaybolduğu testler ile gösterilmediği sürece sorumlu ilacın kullanımından kaçınmak önemlidir.

19- Hasta bize reaksiyonun görüldüğü dönemde baş vurmuş olsaydı tedavi ve izleminde hangi hususlara dikkat edilmesi gerekirdi ?

Herhangi bir ilaçla gelişen reaksiyon varlığında yapılması gerekenler: 1. Sorumlu ilacın kesilmesi 2. Antihistaminik ilaçlar (semptomlar gerektiriyorsa), diğer semptomatik ve destek tedaviler 3. Anafilaktik reaksiyonların tedavisi için epinefrin ve diğer acil önlemler 4. Ağır reaksiyonlarda sistemik kortikosteroid ya da intravenöz immünglobülin uygulanması 5. Serum hastalığında plazmaferez. Reaksiyonla ilgili akut tedavi yapıldıktan sonra hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve çapraz reaktivite de göz önüne alınarak kaçınması gereken ilaçların yazılı olarak kendisine verilmesi ve üzerinde ilaç allerjisi olduğuna dair künye taşımasının sağlanması gereklidir (4). İlaç reaksiyonlarının yaklaşık yarısı önlenebilir karakterdedir (24-26). Bu nedenle hekimlerin ilaç reçete ederken ilacın mutlak bir endikasyonu olup olmadığını değerlendirmesi, mümkün ise parenteral formlar yerine oral formların tercih edilmesi, kombine ilaç kullanımından kaçınması, ilacın farmakolojik özellikleri ve yol açabileceği reaksiyonların türleri gibi konularda bilgi sahibi olması önemlidir. Öte yandan birden fazla antibiyotiğe karşı duyarlılığı olan hastalarda tedavinin başlanması için enfeksiyona ilişkin objektif kanıtların aranması, sık antibiyotik gerekliliği oluyorsa immün yetmezlik veya yapısal anormallikler gibi alta yatan nedenlerin araştırılması gereklidir (18). Gelişen tüm ilaç reaksiyonlarının hastanın elektronik kayıtlarına ve dosyasına kaydedilmesi sorumlu ilacın veya çapraz reaktivite gösterebilecek ilaçların tekrar kullanılmasını önlemek bakımından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15;55(10):e86-102.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009 Mar 24;119(11):1541-51
- Çelik GE. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014;40-95
- Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds.). *Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009.p.1205-1226.
- Riedl M, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;9:1781-90.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37
- Cantani A. Allergic and pseudoallergic reactions to drugs. Cantani A (Ed). In: *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Berlin: Springer-Verlag; 2008: 1147-203.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724-728.
- Aagaard L, Christensen A and Hansen E H (2010), Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70: 481-491.
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, Pollock DA. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2008;152:416-21.
- Lieber NSR, Riberio E. Adverse drug reactions leading children to the Emergency Department. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15(2):265-74.
- Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Jun;24(3):201-20.
- Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Jun;15(3):278-80
- Büyükoztürk S. İlaç Alerjileri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004:20-7.
- Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:1082-96.
- Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:637-44.
- Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Celho HLL, Sole D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):259-66.
- Van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 11;9:CD004406.
- De Muri GP, Sterkel AK, Kubica PA, Duster MN, Reed KD, Wald ER. Macrolide and Clindamycin Resistance in Group A Streptococci Isolated From Children With Pharyngitis *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Mar;36(3):342-344.
- Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Jun;69(6):500-8
- Macy E, Schatz M, Lin CK, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009; 13:12-8.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. *Lancet* 2000;356:1255-60.
- Lee A, Bateman N, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *BMJ* 1997;315:520-23.