

İlaç Allerjisi Olmayan Çocuklarda Penisilin Duyarlılığı

Penicillin Sensitivity Among Children without any History of Drug Adverse Reactions.

**Yakup ÇAĞ(1), Feyzullah ÇETİNKAYA(1), Günsel KUTLUK(1),
Metin UYSALOL(1), Merih EVRÜKE(1),**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği

ÖZET

Amaç: Beta-laktam antibiyotiklerde oluşan tip 1 hipersensitivite reaksiyonları tıptaki tüm ilerlemelere rağmen tüm dünyada önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada hiçbir ilaç allerjisi öyküsü olmayan çocuklarda penisilin duyarlılığı araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Yaşları 6-13 (ortalama 8.931.98) yıl arasında değişen toplam 147 çocukta Benzil Penisilol Polilizin (PPL) ve Minör Determinant Karışımı (MDM) içeren solüsyonlar kullanılarak önce prik, sonra intradermal testler yapılmış, ek olarak da ev tozu akarları ve mantarlar gibi sık rastlanan bazı allerjenlere karşı duyarlılık araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan çocuklarda penisilin duyarlılığı oranı %15.64 olarak bulunmuştur. Bir vakada PPL ile test sonrasında anafilaksi gelişmiştir. Ayrıca vakaların bir kısmında ev tozu akarları ve mantarlara karşı da duyarlılık bulunmuş, ancak bu allerjenlere karşı duyarlı olmanın penisiline duyarlılığı artırmadığı görülmüştür.

Sonuçlar: Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin aşırı kullanımını çocuklarda klinik belirti oluşturmadan duyarlılaşmaya yol açabilir.

Anahtar kelimeler: Penisilin sensitivitesi, İlaç allerjisi, Anafilaksi.

SUMMARY

PENICILLIN SENSITIVITY AMONG CHILDREN WITHOUT ANY HISTORY OF DRUG ADVERSE REACTIONS

Objective: IgE-mediated acute systemic reactions to penicillin continue to be an important clinical problem throughout the world in spite of every kind of advances in medicine. In this study the prevalence of penicillin sensitivity among children without known drug reactions was researched. **Study design:** Prick and intradermal skin testing were performed with benzylpenicillol (PPL) and Minor Determinant Mixture (MDM) in 147 children aged 6-13 (mean 8.931.98) years. In addition, sensitivity to some common allergens such as house dust mites and moulds was also tested.

Results: The overall frequency of positive skin reactions was 15.6%. a mild anaphylactic reaction occurred in a child just after testing with PPL. Some of the children were also sensitive to common allergens but these children were not more sensitive to penicillin allergens.

Conclusions: We concluded that excessive usage of penicillins and other beta-lactam antibiotics may lead to sensitization of children without clinical symptoms.

Key words: Penicillin sensitivity, Drug allergy, Anaphylaxis.

GİRİŞ

Yarım yüzyılı aşan bir süreden beri enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına rağmen, penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler hala en çok kullanılan antibiyotikler arasındadır (1). Yapılan istatistiklerde 1999 yılında dünyada en çok reçete edilen ilk beş antibiyotikten üçünün penisilin türevleri olduğu görülmüştür (2). Bu kadar yaygın tüketilmelerine rağmen beta-laktam antibiyotiklerin kullanımında

başlıca sorun allerjidir ve bu grup ilaçlar ilaç allerjilerinin en sık rastlanan sebebidir (2). Öte yandan tüm duyarlı bireylerin önceden bilinmemesi yüzünden bu ilaçların kullanımında hekimler ve hastalar arasında tedirginlik olması da başka bir sorundur. Bu çalışmada daha önceden hiçbir allerji öyküsü olmayan okul çağı çocuklarında penisilin duyarlılığı araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk polikliniklerine başvuran ve ciddi bir hastalığı olmayan 6-13 yaş arası çocuklar alınmıştır. Çalışmanın amacı çocuklara ve ailelerine anlatılmış ve sözlü onayları alınmıştır. Deri testleri hastaların asıl sorunları düzeldikten sonra yapılmıştır. Çocuklarda tam ve

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Feyzullah Çetinkaya
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği
Şişli İstanbul Tel: 0212 2312209/1351

ayrıntılı öykünün yanında kendilerinde ve ailelerinde herhangi bir allerjik hastalık olup olmadığı da sorulmuştur. Özellikle ilaç, gıda, toz, polen, böcek sokması vb. gibi maddelerle karşılaştıklarında allerjik hastalıkların semptomlarının görülüp görülmediği açıklamalarla sorulmuştur. Bilinen bir ilaç allerjisi olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Fizik muayene ve öykünün yanında bütün çocuklarda tam kan sayımı ve serum total IgE düzeylerine bakılmıştır. Hastaların en az son 3 hafta içinde hiçbir antihistaminik ilaç almamış olduğu saptandıktan ve acil müdahaleler için gerekli koşullar sağlandıktan sonra deri testlerine geçilmiştir. Penisilin deri testleri için Allergopharma (Reinbek-Germany) firmasının ticari olarak piyasaya sunduğu "Allergopen" adlı hazır test kiti kullanılmıştır. Deri testleri önce major determinant olan benzil penisilol polilizin (PPL) solüsyonu ile sonra minör determinant karışımı (MDM) solüsyonu ile yapılmıştır. Prik testler için sulandırılan antijenlerden ön kolun ön yüzüne bir damla damlatılmış ve stallerpoint iğneleri kullanılarak deride bir milimetrelilik delik açılmıştır. Yirmi dakikalık bekleme süresinin ardından testler yorumlanmıştır. Yorumlama işleminde üretici firmanın önerdiği kriterler esas alınmış ve oluşan ödem plağının çapı ölçülmüştür. Ödem plağının çapı 0-5 mm arasında ise test negatif, 5 mm'den büyük ise test pozitif kabul edilmiştir. Prik testlerin negatif bulunması durumunda intradermal testlere geçilmiş bu amaçla 26 numara insülin iğnesi kullanılarak, ön kolun ön yüzüne 0.05 ml antijen solüsyonu verilerek bir kabarıklık oluşturulmuş ve 20 dakika beklendikten sonra sonuçlar prik testlerde olduğu gibi yorumlanmıştır. Yukarıda yapılan dört ayrı deri testi işleminden herhangi birinde pozitif sonuç alınan vakalar penisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir (3,4). Hastaların tümüne genel allerjik durumlarını belirlemek için ayrıca ev tozu akarları karışımı (Dermatofagoides pteronyssinus %50 + Dermatofagoides farinea %50) ve mantar karışımı (Aspergillus türleri, Candida albicans ve Penicillium türleri) ile de prik testler yapılmıştır. Tüm testlerde pozitif kontrol olarak histamine fosfat (10 mg-mL), negatif kontrol olarak da serum fizyolojik kullanılmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler INSTAT GrafPad istatistik programı kullanılarak analiz edilmiş ve karşılaştırmalar için Ki kare testi kullanılmış, p<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-13 yıl (ortalama 8.931.98) arasında değişen, 74'ü (%50.34) kız ve 73'ü (%49.66) erkek

olan toplam 147 vaka alınmıştır. Vakaların sistemik muayenelerinde herhangi bir ciddi sağlık sorunu saptanmamıştır. Hastalar polikliniğe üst solunum yolu enfeksiyonları veya basit travma gibi sebeplerle başvurmuşlardır.

PPL ile yapılan prik testlerde bir vakada, intradermal testlerde 17 vakada duyarlılık saptanmıştır. MDM ile yapılan prik testlerde hiçbir vakada duyarlılık saptanmazken, intradermal testlerde 5 vakada duyarlılık bulunmuştur. Toplam 23 vaka (9 kız, 14 erkek) (%15.64) bu 4 testten birine pozitif cevap vermiş ve penisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir. Deri testi sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. PPL Pozitif bulunan bir vakada işlemin 10. dakikasında anafilaksi gelişmiştir. Ancak hasta acil tedaviye yanıt vermiştir. Penisilin duyarlılığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Vakaların 73'ünde ailenin bir veya daha fazla bireyinde bronşiyal astma, allerjik nezle, kronik ürtiker ya da egzama gibi bir allerjik hastalık öyküsü vardı. Ailede bir allerjik hastalık bulunup bulunmamasıyla çocuklarda penisiline duyarlı olma arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Buna karşılık 44 vakanın kendisinde ilaç allerjisi dışında başka bir allerjik hastalık vardı. Bu 44 vakadan 10'unda aynı zamanda penisilin duyarlılığı da saptandı. Penisilin duyarlılığı ile diğer allerjik hastalıkların varlığı arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Penisiline duyarlı olan 23 hastanın 7'sinde IgE değerleri normal değerlerin üstünde bulunmuştur. Yine bu hastalarda genel allerjenlerle yapılan deri testlerinde ev tozu akarları karışımına 3 vaka duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Tedavide penisilin kullanılan vakaların yaklaşık olarak %0.7-10'unda allerjik reaksiyonlar görüldüğü rapor edilmektedir (5). Bunların yalnızca %42'si tip 1 hipersensitivite reaksiyonu şeklindedir. Ancak öldürücü anafilaktik reaksiyonların görülme olasılığı genel toplumda 2/100.000'in altındadır (6).

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin giderek artan bir sıklıkta kullanılması ve anafilaksi gibi ciddi komplikasyonlar sebebiyle gerçek penisilin duyarlılığının saptanması için testlerin doğru yöntemlerle yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda daha önceden hiçbir ilaç reaksiyonu öyküsü olmayan toplam 147 vakanın 23'ünde (%15.64) penisilin duyarlılığı tespit edilmiştir. Mendelson ve ark. (7) penisilin allerjisi öyküsü veren 240 hastada yaptıkları bir çalışmada bu oranı %8.75 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada sadece MDM ile %14 hastada pozitiflik

tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 5 hastada (duyarlı bulunanların %21.73'ü) MDM ile pozitiflik bulunmuştur. Bu durum testlerde mutlaka MDM'nin de kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Solley ve ark. (8) yaptıkları bir araştırmada penisilin allerjisi öyküsü olan 778 vakada penisilin G, ampicilin ve metisilin'in polilizin konjüгатları ile yaptıkları testlerde %14 oranında duyarlılık bulmuşlardır. Bu çalışmada bazı hastalarda bu 3 reaktiften yalnızca birine karşı reaksiyon görülürken diğerlerine görülmediği saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise beta-laktam antibiyotiklere allerji şüphesi olan 325 çocukta yapılan deri ve oral duyarlılık testleri sonucunda sırasıyla %7.4 ve %4.6 beta-laktam duyarlılığı saptanmıştır (1). Öyküde hiçbir ilaç allerjisi olmayan bireylerde deri testi ile pozitiflik oranı bir çalışmada %7'den daha düşük bulunmuştur (9). Öykü pozitif bile olsa testler negatif olduğunda tip 1 reaksiyonların görülme olasılığı %1'den daha azdır (10). Buna karşılık hem öykü hem de deri testleri pozitif bireylerde önemli allerjik

reaksiyonlar görülme olasılığı %65-73 arasındadır (9,10). Hastalarımızda hiçbir allerji öyküsü olmadığı halde bu kadar oranda deri testi pozitifliğine rastlanmasını beta-laktam antibiyotiklerin ülkemizde çok yaygın kullanılması sonucu duyarlılığın artmasına bağlıyoruz.

SONUÇ

Hiçbir ilaç allerjisi öyküsü olmayan çocuklarda penisilin duyarlılığının bu kadar yüksek oranda bulunması, toplumda duyarlılık oranını artırmamak için penisilin ve türevlerinin gereksiz yere kullanılmamasını gerektiğini göstermektedir. Daha önceden hiçbir ilaç allerjisi öyküsü olmayan vakalarda anafilaksi dahil her türlü reaksiyonlar gelişebileceği göz önüne alınmalı ve tanı ve tedavi uygulamaları mutlaka acil koşulların bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Claude P, Laurence Le C. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*, 104:45, 1999.
2. Weiss ME. Drug allergy. *Med Clin North Am*, 76:857-82, 1992.
3. Pepys J. Skin Testing. *Br J Hosp Med*, 14:412-425, 1975.
4. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, et al. Immediate skin test reactivity to food and drug administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*, 86:766-774, 1990.
5. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 174:567-72, 1974.
6. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, De Weck AL. Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Org*, 38:159-188, 1968.
7. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 73:76-81, 1984.
8. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RF. Penicillin allergy. Clinical experience with a battery of skin test reagents. *J Allergy Clin Immunol*, 69:2 38-44, 1982.
9. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polilysine and penicilline G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 60:339-43, 1977.
10. Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy*, 43:231-44, 1969.