

# Penisilin Allerjisi: Anafilaktik Reaksiyonlar

Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL, Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK  
İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Birçok enfeksiyonun tedavisinde etkili olan penisilin aynı zamanda ucuzluğu açısından da tercih edilen bir antibiyotiktir. Ülkemiz için hala önemli bir sağlık problemi olan romatizmal ateşin primer ve sekonder profilaksisinde en etkin ilaçtır. İstenmeyen etkileri ise penisiline karşı gelişen allerjik reaksiyonlardır. Bunlar erken, hızlanmış ve geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları olmak üzere üç tiptir. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde en korkulanı anafilaksidir. İlaç alımını takiben bir iki dakikada, en geç bir saat içinde ortaya çıkan anafilaksi, çok nadir görülmele birlikte ölüme neden olabilir. Anafilaksi korkusuyla özellikle penisilin enjeksiyonları çoğu hekim ve hasta tarafından çekingenlikle kullanılmaktadır. Medyaya yanlış biçimde yansayan olaylar çekingenliği daha da artırmaktadır. Bu nedenle bu derlemede penisilin anafilaksisi sıklığı, sebebi, klinik bulguları, ayırıcı tanıya giren diğer durumlar ve anafilaksiden korunmak için alınması gerekli önlemler hakkında literatür bilgileri gözden geçirilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Anafilaksi, penisilin allerjisi.

Kardiyolojide sıklıkla infektif endokardit tedavi ve profilaksisi ile akut romatizmal ateşin primer ve sekonder profilaksisinde kullandığımız penisilin allerjik reaksiyonlar hariç tutulacak olursa yan etkisi olmayan, birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin, son derece ucuz bir antibiyotiktir. Ancak penisiline karşı gelişen allerji de önemli bir klinik problemdir. Özellikle aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak ortaya çıkan ve ölümle sonuçlanabilen anafilaksi korkusuyla penisilin enjeksiyonları bazen istenmemekte veya çekingenlikle kullanılmaktadır. Penisiline karşı gelişen allerjik reaksiyonlar çeşitlidir. Başlıca 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir (1). Bunlar; 1) Anafilaktik tip (anafilaksi ve ürtiker) IgE antikor aracılığıyla, 2) sitotoksik tip (cooms (+) hemolitik anemi) IgG ve IgM antikorları aracılığıyla, 3) immün kompleks (serum hastalığı) IgG antikor aracılığıyla ve 4) gecikmiş tip (kontakt dermatit) T-lenfositleri aracılığıyla ortaya çıkan reaksiyonlardır. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre de

3 tipe ayrılır. 1) Erken tip (başlangıç 0-1 saat), 2) hızlanmış tip (başlangıç 1-72 saat), ve 3) gecikmiş tip (başlangıç >72 saat). Erken tip reaksiyonlardan IgE antikorları, hızlanmış ve gecikmiş tip reaksiyonlardan IgE ile birlikte IgG ve IgM tipi antikorlar sorumludur (1). Bu yazıda penisiline karşı gelişen, hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar gözden geçirilecektir.

## Anafilaktik reaksiyonlar

### Sıklık

Penisiline karşı allerjik reaksiyonların gerçek insidansını saptamak mümkün olmamakla birlikte bunun yaklaşık olarak % 1-10 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (2,3). En önemli allerjik reaksiyon anafilaksidir. Penisilin anafilaksiye neden olan ilaçlar içinde birinci sıradadır (3,4). Bir seride anafilaksiden olan ölümlerin % 75'inde sorumlu ajanın penisilin olduğu bildirilmiştir (5). Anafilaktik reaksiyonların sıklığı 1-5/10.000 arasındadır (2,6). Penisilin anafilaksisinden ölüm riski ise yaklaşık olarak 1/50.000-75.000 olarak bildirilmiştir (2).

Penisiline karşı anafilaktik reaksiyonlar genellikle 20-49 yaş arasında görülür. 12 yaş altında ve çok ileri yaşlarda nadir olmakla birlikte anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (3).

Yaşın yanısıra penisilin allerjisi sıklığını etkileyen diğer bir faktör, penisilin verilme yoludur. Parenteral yolla verilmesi oral yolla verilmesine kıyasla daha fazla allerjik reaksiyona neden olur. Penisilin anafilaksisine bağlı ölümlerin büyük bir çoğunluğu penisilin parenteral yolla verilmesi sonucudur (7-9). Ancak oral yolla verilen penisilin sonrasında da anafilaksiye bağlı ölümler rapor edilmiştir (5,10-12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda allerjik reaksiyonların şiddetinin, verilmiş yolundan ziyade doza bağlı olduğu ileri sürülmektedir (13,14).

Penisilin anafilaksisinde atopi varlığının predispozan rolü halen tartışmalıdır. Önceki çalışmalar atopi varlığında allerjik reaksiyonların sık olduğunu göstermekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar bu-

Alındığı tarih: 13 Şubat 1997  
Yazışma adresi: Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı Haseki-İstanbul  
Tel: (0 212) 588 20 99

nu desteklememektedir. Bununla birlikte besin allerjisinde olduğu gibi atopik kişilerde oral yolla verilen penisilin anaflaktik reaksiyona neden olabilir. Atopik kişilerde antijen topik olarak uygulandığında IgE antikorlarının oluşması daha fazladır (3,15).

Seks, ırk ve HLA fenotipleri penisilin allerjisinin sıklığını etkilememektedir (3).

#### *Klinik bulgular*

Anafilaktik reaksiyonlar genellikle hiçbir uyarıcı semptom vermeden aniden ortaya çıkar. Bazı hastalarda flaşing, taşikardi ve kaşıntı en erken belirtilerdir. Kaşıntı jeneralize olduğu gibi avuç içlerinde ayak tabanında ve uyluğun iç yüzlerinde lokalize tarzda olabilmektedir. Bu erken semptom ve bulguları takiben ürtiker ve anjiödem ortaya çıkar. Diğer semptomlar ve bulgular olmasa bile böyle bir başlangıç hemen daima anaflaksiye delalet eder. Anaflaksinin diğer semptom ve bulguları; bronşlarda ve üst solunum yollarında mukus sekresyonunda artma, nazal konjesyon, bronkospazm, larinks ödemi, karın şişkinliği, bulantı, kusma, abdominal kramplar, halsizlik, bitkinlik, aritmiler, senkop, hipotansiyon ve şoktur. Ayrıca oriyantasyon bozukluğu, hallüsinasyonlar, genital bölgede yanma, ağızda metalik tat, aşırı terleme ve idrar veya gaita inkontinansı olabilir. Ölüm nedeni sıklıkla kardiyovasküler kollaps ve larinks ödemine bağlı asfiksidir. Larinks ödemine genellikle boğazda düğümlenme hissi, ses kısıklığı ve nefes almada güçlük öncülük eder. Anafilaktik şoka bağlı hipotansiyon öncesinde de flaşing, ürtiker, baş ağrısı, bitkinlik ve senkop vardır. Reaksiyonların derecesi IgG antikorlarının miktarı ile verilen penisilin miktarına bağlıdır (16). Anafilaktik reaksiyonlar ilaç alımını takiben birkaç dakika sonra ortaya çıkar, 15-20 dakikada en şiddetli düzeye erişir ve hemen hemen bir saat içinde tamamlanır. Hayatı tehdit eden reaksiyonların bir saatten sonra ortaya çıkışı çok nadirdir. Ancak bazı hastalarda anafilaktik reaksiyonlar 8-24 saat içinde tekrar alevlenme gösterebilir (16,17). Bu nedenle hastaların 24 saat boyunca gözlem altında tutulması tavsiye edilmektedir. Anaflaksi sırasında miyokard infarktüsü veya inme gibi komplikasyonlar gelişebilir ve ölüm bu komplikasyonlar sonucu olabilir.

#### *Antijen olarak penisilin*

Allerjik reaksiyonlara neden olan çoğu ilaç gibi penisilin de düşük molekül ağırlıklı (356 dalton) bir

ilaçtır. Düşük molekül ağırlıklı olması nedeniyle antijenik değildir. Penisilin allerjisinde allerjik reaksiyonlardan penisilin bizzat kendisi değil metabolik parçalanma ürünleri sorumludur. Penisilinler in vivo metabolizmaları veya kullanılmadan önce in vitro parçalanmaları nedeniyle çok sayıda farklı antijenik determinantlar meydana getirirler. Bu antijenik determinantlar plazmada protein veya oligopeptidler gibi makromoleküllerle birleşerek haptent etkisi gösterirler. Böylece antijen olarak görev yapan haptent-protein kompleksine karşı oluşacak antikorlarla allerjik reaksiyonlar ortaya çıkar (18).

Penisilin molekülü 6 aminopenisillanik asit ihtiva eden ve bütün penisilinlerde ortak olan bir çekirdek ile buna bağlı bir beta laktam ve bir tiazolidin halkasından oluşur. Penisilin majör metabolik parçalanma ürünü (% 95'i) beta laktam halkasından kaynaklanan penisilloil grubudur ve bu nedenle major determinant olarak adlandırılır (18). Bu antijenik determinant, lisin gibi bir doku proteininin beta laktam halkasıyla kimyasal reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Penisilin çok az bir kısmı muhtemelen % 5'inden azı doğal olarak kalır veya benzilpenisilloat, benzilpenilloat ve benzilpenisilloilamin gibi metabolitlere parçalanır. Bunlar da minör determinantlar olarak adlandırılmaktadırlar. Minör determinant olarak adlandırılmalarına karşın klinik önemleri büyüktür. Erken anaflaktik ve allerjik reaksiyonlar minör determinantlara karşı gelişen IgE antikorlarıyla oluşmaktadır (18-20) Majör determinantlara (penisilloil) karşı oluşan IgE antikorlarıyla anafilaktik reaksiyon son derece nadirdir. Bunun nedeni penisilloil grubuna karşı IgE antikorları ile birlikte IgG blokan antikorlarının da yapılmasıdır. IgG blokan antikorlarının penisilloile karşı afinitesi IgE antikorlarına kıyasla daha fazladır. Penisilloil için IgE antikorları ile yarışa girerek antijeni bağlar ve böylece anaflaksi önlenmiş olur. Anaflaksiden koruyan IgG blokan antikorlarının oluşabilmesi için nisbeten büyük ve fazla miktarlarda antijen gereklidir. Minör determinantların antijen olarak hem miktarları az, hem de yapıları daha küçüktür. Dolayısıyla yeterli miktarda IgG antikor oluşurma kapasiteleri yoktur. Ortamda IgE ile yarışacak yeterli miktarda IgG blokan antikor bulunmayınca meydana boş bulan IgE antikorları antijenle birleşerek anaflaksiye yolaçarlar (18,19).



## Penisilin allerjisi olan hastaya yaklaşım

Penisilin allerjisi hikayesi olan bir hasta ile karşılaştığında unutulmaması gereken en önemli nokta, her vakanın kendine özgü ve diğerlerinden farklı olduğudur. Dolayısıyla her vakaya kesin kurallarla yaklaşamaz. Öncelikle yapılması gereken penisilin allerjisinin doğruluğunu saptamaktır. Yanlış yere penisilin allerjisi tanısı konan kişilerin sayısı oldukça fazladır. Çoğu çalışmada (21-23) anamnezinde penisilin allerjisi hikayesi bulunan kişilerin ancak % 10-20'sinin penisiline karşı allerjik olduğu gösterilmiş ve kendisini antibiyotiklere karşı allerjik kabul eden çoğu kişiye bu ilaçların rahatlıkla verilebileceği görülmüştür (24-26). Ayrıca penisilin allerjisi olanların önemli bir kısmı zamanla hassasiyetini kaybedebilir. Allerjik reaksiyon tanımlayan ve deri testi pozitif olan hastaların ancak % 20-30'unun on yıldan daha uzun bir zaman zarfında pozitifliği koruduğu, geriye kalanların deri testinin negatif olduğu bildirilmiştir. Bu süre çocuklarda daha da az olabilmektedir (27). Bununla birlikte ömür boyu allerjik olunabileceği de unutulmamalıdır (28).

Görülüyor ki, yalnızca anamnezdeki penisilin allerjisi hikayesine güvenerek şahsı o anda penisiline karşı allerjik kabul etmek doğru değildir. Hikayede araştırılması gereken önemli noktalar şunlar olmalıdır; allerjik reaksiyon görüldüğünde hasta kaç yaşındadır, penisilin verilmesini gerektiren hastalık nedir, kullanılan penisilin tipi, verilmiş yolu, ilacın verilmesi ile reaksiyonun ortaya çıkışı arasında geçen süre, allerjik reaksiyonun tipi, derecesi ve belirtileri, allerjik reaksiyondan sonra tekrar penisilin alıp almadığı, aldıysa ilk reaksiyon hangi yaşta ikincisi hangi yaşta olmuştur. Bu sorulara alınan yanıtlarla penisilin allerjisi hakkında kısmen bir sonuca varılabilir, ancak hasta bu soruları yanıtlayamaz ve kendisinde penisilin allerjisi olduğunu ifade ederse onu penisiline karşı allerjik olarak kabul etmek gerekir. Anafilaksi, anjiödem ve ürtiker gibi reaksiyonlar penisilin allerjisinin kesin kanıtıdır. Buna karşılık makulopapüler döküntüleri değerlendirmek kolay değildir. Ampisilin gibi penisilinlerle meydana gelen makulopapüler döküntülerin sıklığı % 1-5 arasındadır. Bu değer enfeksiyöz mononükleoz ve sitomegalovirüs infeksiyonlarında çok daha fazla olup % 100'e ulaşmaktadır. Görüldüğü kadarıyla bu döküntülerde IgE'nin rolü yoktur (3,18). Benzil penisilloil ve minör deter-

minantlara karşı IgM aracılıklı deri belirtileri olduğu, penisilin sağaltımı sürdürülse bile IgG grubu blokan antikorların gelişmesi sonunda kendiliğinden kaybolabileceği değişik yayınlarda belirtilmektedir (29-31).

Penisilin allerjisi ile ayırıcı tanıya girecek bazı durumlar sözkonusu olabilir. Bunlar; injeksiyonu takiben ortaya çıkabilen vazovagal senkop ve anksiyete reaksiyonudur. Ayrıca prokain penisilin'in intramusküler injeksiyonu anafilaksi reaksiyonuna neden olabilir. Bu allerjik olmayan reaksiyon kazayla veya dikkatsizlik sonucu prokain'in injeksiyon sırasında damara verilmesinden dolayıdır. 1951'de Bachtelov, Horne ve Rogerson tarafından ilk kez sulu prokain penisilin G'ye karşı allerjik olmayan reaksiyonlar tanımlanmıştır (32). Karakteristik olarak, semptomlar injeksiyonu takiben bir iki dakika içinde gelişir. Baş dönmesi, kulak çınlaması, anksiyete hali ve ölüm korkusu, davranışlarını kontrol edememe, hiperventilasyon, görsel ve işitsel hallüsinasyonlar olabilir. Kan basıncı ve nabız sayısı artar. Senkop, grand mal epilepsi ve ani ölüm bildirilmiştir (32-37). İnsidansı yüzbin enjeksiyonda 1-3'tür (32). Ürtiker, wheezing, veya laringospazm gibi allerjik belirtiler yoktur. Reaksiyon kısa sürelidir, 15 dakika içinde kaybolur. Hastalar sonraki injeksiyonları veya diğer penisilin preparatlarını iyi tolere ederler. Prokain penisilin G suda çözünürlüğü 1:250 olan sulu bir süspansiyondur. İntravasküler injeksiyondan sonra erimeyen, büyüklüğü 5-100 mikron arasında değişen agregatlar akciğerlerde ve beyinde mikroembolilere neden olurlar. Ölüm verilen doza bağlıdır (32). Nekropside pulmoner damarlarda sayısız ufak embolilere raslanmıştır (32,33). Mikroembolizasyonun yanısıra bazı belirtiler prokain'in direkt toksik etkisinden kaynaklanmaktadır. Prokain penisilindeki prokain'in hemen hemen % 60'sı korjuge değildir, yaklaşık olarak 2.400.000 ünitelik penisilinde 60mg serbest prokain vardır. Prokain merkezi sinir sisteminde retiküler sistemin aktivasyonunu ve kortikal stimülasyonu inhibe eder (38). Prokain toksitesinin erken belirtileri; anksiyete, ölüm korkusu, ateş, taşikardi, kan basıncında yükselme, kısıma pupillerde dilatasyon ve görmeye işitme-ye bağlı hallüsinasyonlardır (32).

Penisilin allerjisi tanımlayan hastada infeksiyonun tedavisi için seçilecek ilaç, beta laktam olmayan antibiyotiklerdir. Ancak klinik seyir alternatif ilaçların

etkili olmadığını gösterdiğinde veya bu ilaçların kullanımını örneğin kronik renal yetersizlik gibi bir tablonun mevcudiyeti nedeniyle kullanılamıyorsa ve kabul edilemez yan etkiler ortaya çıkmışsa penisilin veya sefalosporin kullanımı gerekliliği söz konusudur. Bu durumda penisilin allerjisi varlığını kanıtlamak gerekir. Penisilin allerjisi penisiline özgü IgE antikorlarının tesbitiyle mümkündür ve günümüzde basit deri testleriyle saptanabilmektedir. Deri testi doktora penisilin veya alternatif tedavi seçimi hakkında yol gösterici olur. Eğer test pozitifse hastada allerjik reaksiyon riski yüksektir. Negatif ise çok azdır.

Deri testi yalnızca acilen tedaviye ihtiyacı olan, fakat uygun alternatif tedavinin mümkün olmadığı hastalarda tedaviden hemen önce yapılmalıdır (3,13,16). İkna etmek, merak gidermek amacıyla yapılmamalıdır. Deri testleri IgE'nin aracılık etmediği gecikmiş egzantem, ilaç ateşi, eksolyatif dermatit, hemolitik anemi veya interstisiyel nefrit gibi reaksiyonların oluşunu göstermede değerli değildir (3,13,16).

Penisilin deri testi sırasında hafif veya ciddi allerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Geçmişte prick deri testi sırasında fatal olmayan anaflaktik allerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir (3). Benzer şekilde intradermal penisilin testleri de fatal anaflaktik reaksiyonlara neden olabilir. Test solüsyonu olarak kullanılan ve ülkemiz dışında çoğu ülkede hazır preparat şeklinde bulunan penisilloil-polilizin (PPL) ile yapılan intradermal deri testine bağlı sistemik reaksiyonlar ve ölümlerle sonuçlanan anaflaktik reaksiyonlar görülmüştür. Ancak bu vakalarda injekte edilen PPL miktarı fazla veya konsantrasyonu oldukça yüksektir (2,3,39,40).

Riskine rağmen deri testi deneyimli kişilerce tekniğine uygun olarak yapıldığında çok güvenilir bir prosedürdür. Levine (41) 15 yıllık deneyimi sırasında deri testine bağlı ciddi hiçbir allerjik reaksiyon gelişmediğini ifade etmiştir. Aynı şekilde Sarti (42) penisilin deri testi uyguladığı 6764 hastanın hiç birinde deri testine bağlı allerjik reaksiyon tanımlamamıştır. Ayrıca bu 6764 hastanın deri testi negatif olan 6668'ine penisilin tedavisi uygulanmış ve hiçbirinde aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşmadığı ifade edilmiştir. Wedner (43), 1500'ü aşan deri testi uygulaması sonucunda deri testi negatif olan hastalardan yalnız

birinde penisilin tedavisi sırasında anaflaktik reaksiyon görüldüğünü bildirmiştir. Biz de ilk atağı tarafımızdan tedavi edilen 142 akut romatizmal ateş vakasında deri testine ait olumsuz bir etki görmedik. Bu 142 hastanın 21'inin anamnezinde penisilin allerjisi hikayesi vardı. Sekiz hasta penisilin testi yapıldığını ve buna göre allerjik kabul edildiğini ifade ederken 7 hasta penisilin uygulaması sırasında fenalık hissi, baş dönmesi, aşırı terleme bulantı ve kusma tanımladı. Geriye kalan 6 hastada da penisilin tedavisini takiben deri döküntülerinden yakındı. Penisilin allerjisi anamnezi veren 21 hastanın hepsine kristalize penisilin G ile deri testi uygulandı ve hiç birinde allerjik reaksiyon oluşmadı. Tedavileri sırasında da yan etki gözlenmedi. Kendi gözlemlerimiz de dahil olmak üzere bu sonuçlar deri testine bağlı yalancı negatifliğin son derece nadir olduğunun göstergesidir.

Penisilin deri testi yapılmadan önce doktor hastasına ve hastanın ailesine penisilin deri testinin neden yapılması gerektiğini anlatmalıdır. Faydalarını, gerek deri testi sırasında gerek penisilin verilmesi sırasındaki riskleri belirtmelidir. Allerjik reaksiyonun belirtileri hakkında hastayı bilgilendirmelidir (kaşıntı, deri döküntüleri, ürtiker, rinit, wheezing, solunum güçlüğü, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, hafif şuur kaybı ve şok). Bundan maksat hastayı korkutmak değil eğitmektir. Hasta veya hasta yakınları ile yapılan konuşmalar, deri testi uygulamasına yolaçan klinik durum ve penisilin verilmesi nedeni mutlaka hasta kartlarına işlenmeli ve işlem öncesinde hastanın rızası olduğuna dair bir belge alınmalıdır.

Penisilin deri testi yapılmadan önce de mutlaka alınması gereken bazı tedbirler vardır. Öncelikle damar yolu açık tutulmalı ve bu iş için geniş çaplı iğneler kullanılmalı veya intravenöz katater yerleştirilmelidir. Anaflaksi tedavisi için gerekli her türlü araç ve gereçlerle birlikte doktor ve ilaçlar odada hazır bulundurulmalıdır. Doktor 30 dakikadan önce odayı terketmemelidir.

İdeal olarak deri testi öncesi hasta 24-72 saat boyunca antihistaminik almamalıdır. Bu ilaçlar reaksiyonun ortaya çıkışını engelleyebilir. Aynı nedenle hasta epinefrin gibi bir sempatomimetik ilacı da almamış olmalıdır. Kortikosteroidler deri testini etkilememektedir.

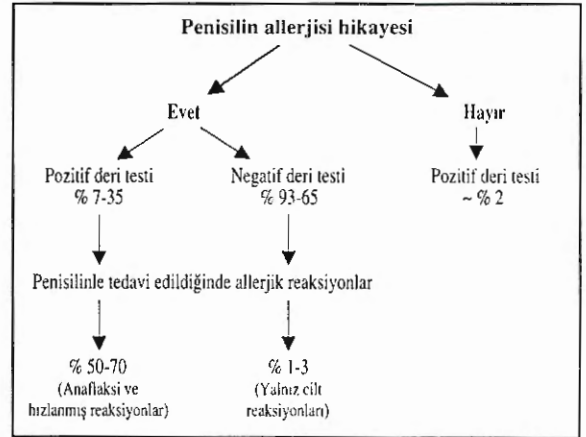
Penisilin deri testinin penisilin major ve minör determinantlarını içeren hazır preparatlarla yapılması önerilir. Bu amaçla PPL (major determinant içerir) ve minör determinant mikstür hazır preparatları kullanılmaktadır (44). Bu preparatlar ülkemizde mevcut değildir. Minör determinant mikstür yerine taze kristalize penisilin G solüsyonu kullanılabilir. Kristalize penisilin G benzilpenilloat, benzilpenisilloat ve benzilpenisilloilamin gibi minör determinantların hepsini içermediği için kimilerine göre % 5-10 oranında (45-47), kimilerine göre de % 3 dolaylarında (21) allerjik hastayı yakalayamama ihtimali vardır ve hastalar anafilaktik reaksiyon riski taşıyan hastalar olabilir. Ayrıca kullanılan kristalize penisilin G solüsyonunun mutlaka taze olması gerekir, eski solüsyonlar içinde penilloat ve penisilloat miktarı çok azdır (48). Ülkemizde sıklıkla karşılaşılan yanlış bir uygulama vardır. Deri testi solüsyonu olarak prokain penisilin veya benzatin penisilin G kullanılmaktadır. Özellikle prokaine karşı gelişen reaksiyonlar nedeniyle çoğu kişi penisilin allerjisi bulunmadığı halde allerjik kabul edilmektedir. Bu nedenle penisilin deri testinin kristalize penisilin G ile yapılması gerekir.

#### Tavsiye edilen deri testi uygulama yöntemi (31,49,50)

1) Kristalize penisilin G solüsyonu 1000 Ü/ml olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırılır, 6 saat oda ısısında bekletilir. 2) Ön kolun iç yüzüne bir damla penisilin solüsyonu damlatılır, iğne ucuyla damla içinden geçilerek iğne deriye ufak ufak batırılır veya deri çizilir. Bu sırada deriyi kanatmamak gerekir. 3) 15-20 dakika sonra reaksiyon okunur, 3 mm'den fazla endürasyon varsa test pozitifdir. Kaşıntı olması testin pozitif olduğunun diğer bir delilidir. 4) Negatif olduğunda intradermal test uygulanır. Hazırlanmış kristalize penisilin G solüsyonundan 0.02 ml (20 Ü) intradermal olarak verilir. 15-20 dakika sonra 5mm'yi geçen endürasyon varsa test pozitif yoksa negatifdir.

Pozitif deri testi erken veya hızlanmış reaksiyon oluşma riskinin yüksek olduğunu gösterir. Levine ve Zolov (44) % 73, Solley ve ark. (46) % 50, Van Dellen (51) % 40 olarak bildirmiştir. Anamnezinde penisilin allerjisi hikayesi olan fakat deri testi negatif olan kişilere tedavi dozunda penisilin verildiğinde IgE'nin aracılık ettiği reaksiyonlar çok nadir olarak

ortaya çıkar (% 1-3) ve hemen daima hafif cilt reaksiyonları şeklindedir (Şekil 1) (13).



Şekil 1. Pozitif ve negatif deri testi ve allerjik reaksiyon prevalansı (17)

Anamnezinde penisilin allerjisi hikayesi olan fakat deri testi negatif olan kişiler penisilin tedavisini takiben veya penisilin tedavisi sırasında penisiline karşı yeniden hassaslaşabilirler. Bu hassasiyet oral penisilinden ziyade yüksek doz parenteral penisilin tedavisi alanlarda görülmüştür. Bu nedenle bu tip kişilerde tekrar penisilin tedavisine ihtiyaç duyulduğunda tedavi öncesi deri testi yapılması tavsiye edilmektedir (43).

Yapılan çalışmalarda benzilpenisilin major ve minör determinantlarıyla bütün penisilinlere karşı hassasiyetin saptanamadığı gösterilmiştir (13,52,53). Örneğin ampicillin/amoksisillin verilecekse, ilacın dilüe edilmiş dozlarıyla (20 mikrogram / ml) ilave test yapılmalıdır (13) ve negatif deri testi olan hasta ilk dozu hekim kontrolünde almalıdır.

Penisilin deri testi ile yapılan ve geniş hasta grubunu içeren çalışmalarda herhangi bir nedene bağlı allerji anamnezi vermeyen hastaların % 2-10'unda penisilin deri testinin pozitif bulunmasına ve ayrıca penisiline bağlı anafilaktik ölümlerin büyük çoğunluğunda allerji anamnezi bulunmamasına (21,22,44,54,55) rağmen, günümüzde çoğu hekim eğer anamnezde allerji anamnezi yoksa penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikleri direkt olarak uygulamaktadır. Risk altındaki bu hastaları penisilin deri testi ile saptamak mümkün olduğu halde rutin olarak her hastaya deri testi yapıp yapılmaması konusunda hala fikir birliği yoktur. Özellikle gelişmekte olan ve romatizmal ateş



insidansının çok yüksek olduğu ülkelerde deri testinin getireceği mali külfet de dikkate alındığında allerji anamnezi olmayan kişilerde direkt olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Monirul İslam ve ark. (56) Bengaldeş'te akut romatizmal ateş nedeniyle benzatin penisilin G profilaksisinde olan 2935 hastanın 56 (% 1.91)'inde raş ve urtiker tarzında aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğini fakat 16974 penisilin injeksiyonu yapılan bu 2935 hastanın hiçbirinde anaflaktik tipte allerjik reaksiyon gelişmediğini bildirmişlerdir. Bu hastaların hiçbirine tedavi öncesi deri testi yapılmamıştır.

Shepherd (16) allerji anamnezi olan hastalara ilaç hangi yoldan verilmek isteniyorsa o yoldan test dozunda verilmesini (5 mg veya 5000 U) ve hastanın ilk tedavi dozu verilmeden önce bir saat gözlem altında tutulmasını tavsiye etmektedir. Eğer bu allerji penisiline karşı ise ve deri testi pozitifse tavsiyesi hastanın alternatif antibiyotik ile tedavi edilmesi veya alternatif tedavi mümkün değilse desensitizasyon yöntemiyle penisilin uygulanmasıdır. Sonuç olarak şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar ve gözlemler ışığında pratik uygulamada tutulacak yol şöyle özetlenebilir: a) Hasta allerjik bünyeye sahip olduğunu veya penisiline karşı allerjisi olduğunu tanımlıyorsa alternatif antibiyotik tedavi uygulanmalıdır. b) Tedavide penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklerden başka seçenek yoksa, penisilin allerjisinin varlığını doğrulamak gerekir ve deri testi yapılmalıdır. c) Deri testi pozitifse anaflaktik reaksiyon riski, yüksektir desensitizasyon yöntemiyle penisilin tedavisi uygulanmalıdır. d) Deri testinin negatif olması tedavi sırasında mutlak sürette anaflaktik reaksiyon gelişmeyeceğini göstermez. e) Deri testi sırasında da anaflaktik reaksiyonlar olabileceği unutulmamalıdır. Ancak deneyimli kişilerce ve tekniğine uygun olarak yapılırsa güvenlidir. f) Hasta deri testinin riski ve penisilin allerjisi hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Öneş Ü: Allerjik Hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T. (eds) Pediatri. Nobel Tıp Kitabevi, 1989; p. 550-553
2. 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 Organ 1968; 38: 159-188
3. Erffmeyer JE: Adverse reactions to penicillin. Ann Allergy 1981; 47: 288-300

4. Miles AM, Bain B: Penicillin anaphylaxis: a review of sensitization, treatment and prevention. J Assoc Acad Minor Phys 1992; 3: 50-6
5. Delage C, Irey NS: Anaphylactic deaths. A clinicopathologic study of 43 cases. J Forensic Sci 1972; 17: 525-40
6. Rosenthal A: Follow-up study of fatal penicillin reactions. JAMA 1958; 167: 1118-21
7. James LP, Austin KF: Fatal systemic anaphylaxis in man. N Engl J Med 1964; 270: 597-603
8. Parker CW: Drug allergy. N Engl J Med 1975; 292: 732-35
9. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, et al: Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered  $\beta$ -lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 275-82
10. Mason LH: A case of fatal shock following oral penicillin. Can Med Assoc J 1957; 76: 958-59
11. Levine MI, Perri L, Anthony JJ: A fatal anaphylactic reaction to oral penicillin. J Allergy Clin Immunol 1960; 31: 487-91
12. Spark RP: Fatal anaphylaxis to oral penicillin. Am J Clin Pathol 1971; 56: 407-11
13. Weiss ME: Drug allergy. Med Clin N Am 1992; 76: 857-882
14. Blanca M: Allergic reactions to penicillins. A changing world?. Allergy 1995; 50: 777-82
15. Golbert J, Patterson R, Pruzansky JJ: Systemic reactions to ingested antigens. J Allergy 1969; 44: 96-107
16. Shepherd GM: Allergy to  $\beta$  lactam antibiotics. Immunol Allergy Clin N Am 1991; 11: 611-633
17. Atkinson TP, Kaliner MA: Anaphylaxis. Med Clin N Am 1992; 76: 841-855
18. Levine BB: Immunologic mechanisms of penicillin allergy: A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. N Engl J Med 1966; 275: 1115-25
19. Levine BB, Redmond Ap, Fellner MJ, Et al: Penicillin allergy and the heterogenous immune response of man to benzyl penicillin. J Clin Invest 1966; 45: 1895
20. Levine BB: Antigenicity and cross reactivity of penicillins and cephalosporins. J Infect Dis 1973; 128 (Suppl): 364-66
21. Green GR, Rosenbulum A: Report of the penicillin study group-American Academy of Allergy. J Allergy Clin Immunol 1971; 48: 331
22. Van Arsdell PP, Martonick GJ, Johnson LE, et al: The value of skin testing for penicillin allergy diagnosis. West J Med 1986; 144: 311-14
23. Song DD, Evans R III, Shepherd GM, et al: Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 191
24. Boguniewicz M: Advers reactions to antibiotics: is the

patient really allergic? Drug Saf 1995; 13: 273-80

25. **Preston SL:** Accuracy of penicillin allergy reporting. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 79-84

26. **Kerr JR:** Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. Br J Clin Pract 1994; 48: 5-7

27. **Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A:** Penicillin allergy: a rare paediatric condition? Arch Dis Child 1988; 63: 1342-46

28. **Finke S, Grieco MH, Connell JT, et al:** Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. Am J Med 1965; 38: 71

29. **Gorbach, Bartlett, Blacklow:** Infectious Diseases. Saunders Co, USA, 1992, p. 168

30. **Goodman and Gilman:** The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw-Hill, USA 1996, p. 1087

31. **Aktuğlu Y:** Klinikte Antibiyotik Kullanımı. Cerrahpaşa Tıp Fak Yayını, İstanbul, 1989, p. 103

32. **Galpin JE, Chow AW, Yoshikawa TT, Guze LB:** Pseudoanaphylactic reactions from inadvertent infusion of procaine penicillin G. Ann Intern Med 1974; 81: 358-359

33. **Bell RC:** Sudden death following injection of procaine penicillin. Lancet 1954; 1: 13-17

34. **Tompsett R:** Pseudoanaphylactic reactions to procaine penicillin G. Arch Intern Med 1967; 120: 565-67

35. **Utley PM, Lucas JB, Billings TE:** Acute psychotic reactions to aqueous procaine penicillin. South Med J 1966; 59: 1271-74

36. **Downham TF, Ramos DP:** Non-allergic adverse reactions to aqueous procaine penicillin. Mich Med 1973; 72: 223-27

37. **Bell RC, Rannie I, Wynne NA:** Adverse reactions to procaine penicillin in cats and man. Lancet 1954; 2: 62-66

38. **Moore DC, Bridenbough LD:** Oxygen, the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. JAMA 1960; 174: 842-47

39. **Ettinger E, Kaye D:** Systemic manifestations after a skin test with penicilloyl-polylysine. N Engl J Med 1964; 271: 1105-8

40. **Resnik SS, Shelley WB:** Penicilloyl-polylysine skin test: anaphylaxis in absence of penicillin sensitivity. JAMA 1966; 196: 152-54

41. **Wide L:** Clinical significance of measurement of reaginic (IgE) antibody by RAST. Clin Allergy 1973; 3 (Suppl): 583-87

42. **Sarti W:** Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6764 patients in an outpatient clinic. Ann Allergy 1985; 55: 157-61

43. **Wedner HJ:** Drug allergy prevention and treatment. Immunol Allergy Clin N Am 1991; 11: 679-693

44. **Levine BB, Zolov DM:** Prediction of penicillin allergy by immunological tests. J Allergy Clin Immunol 1969; 43: 231-44

45. **Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al:** Skin testing to detect penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 171-80

46. **Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG:** Penicillin allergy: Clinical experience with a battery of skin test reagents. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 238-44

47. **Blais MS, deShazo RD:** Drug allergy. Pediatr Clin N Am 1988; 35: 1131-47

48. **Ressler C, Neag PM, Mendelson M:** A liquid chromatographic study of stability of the minor determinants of penicillin allergy: A stable determinant mixture skin test preparation. J Pharm Sci 1985; 74: 448-54

49. **Reese RE, Betts RF:** A Practical Approach to Infectious Diseases. Little-Brown, USA, 1991, p. 804

50. **Yalçın I:** Antimikrobiklere karşı allerjik reaksiyonlar. A. Yalman (ed). Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri. İstanbul, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1993 p. 164-171

51. **Van Dellen RG:** Skin testing for penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 171-72

52. **Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al:** Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins: Study of the incidence in subjects allergic to betalactams. Clin Exp Allergy 1990; 20: 475-81

53. **Bondaruk J, Curcio Vonlanthen V, Schneider CH:** Basic aspects related to penicillin allergy skin testing: on the variability of the hapten-parotope interaction. Allergy 1995; 50: 671-76

54. **Song DD:** Penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 589-93

55. **Warrington RJ, Simons FEL, Ho HW, et al:** Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: The Manitoba experience. Can Med Assoc J 1978; 118: 787-91

56. **İslam MM, Hague S, Mahmud RS, Rouf MA:** Continuity of penicillin prophylaxis in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. European Heart Journal 1994; (Abstract) 15: 611, p.3260