

β-Laktam Antibiyotiklere Geç Reaksiyonların Tanısı

DIAGNOSIS OF NONIMMEDIATE REACTIONS TO β-LACTAM ANTIBIOTICS

A. ROMANO,^a M. BLANCA,^b M. J. TORRES,^b A. BIRCHER,^c W. ABERER,^d K. BROCKOW,^e W. J. PICHLER,^f P. DEMOLY,^g for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity*

^aOasi Maria SS, Troina, and C. I. Columbus, Rome, ITALY,

^bResearch Unit for Allergic Diseases, Carlos Haya Hospital, Malaga, SPAIN,

^cDepartment of Dermatology, Basel, SWITZERLAND,

^dDepartment of Environmental Dermatology, Graz, AUSTRIA,

^eKlinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Muenchen, GERMANY,

^fClinic for Rheumatology and Clinical Immunology/Allergology, Inselspital, Bern, SWITZERLAND,

^gMaladies Respiratoires-INSERM U454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, FRANCE

*ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity are given in Appendix.

© Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P, ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Diagnosis of nonimmediate reactions to β-lactam antibiotics. Allergy 2004;59:1153-1160.*

Özet

β-laktam tedavisi sırasında özellikle makülopapüller ve ürtikeryal döküntüler sık görülen geç (ilaç uygulamasından sonra 1 saatten daha geç ortaya çıkan) reaksiyonlardır. Çoğu geç reaksiyonun altında yatan mekanizma oldukça karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda yürütülen klinik ve immünohistolojik çalışmalar, bu arada kan ve cilt örneklerinden elde edilen özgül T-hücre klonlarının analizi, makülopapüller veya büllöz döküntüler ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz gibi bazı geç reaksiyonlarda tip 4 (hücre aracılı) patojenik mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Tamamı incelemede, hastanın öyküsü esastır; deri "patch" testi ve geç okunan intradermal test ise yararlıdır. İntradermal test "patch" testten daha sensitif fakat daha az spesifiktir. Allergolojik testlerin negatifliği halinde, provokasyon testlerine dikkat edilmeli ve şüpheli ajanlar dikkatle tatbik edilmelidir. İn vitro testlerden, lenfosit dönüşüm testi sorumlu ilacın tanınmasına katkıda bulunabilir. Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI)'nin ilaç duyarlılığı çalışma grubu ve Avrupa İlaç Allerji Birliği (ENDA) kapsamında, bu makalede β-laktamlara karşı ani olmayan reaksiyonların hastalardaki değerlendirme kriterlerini tanımladık.

Anahtar Kelimeler: β-laktamlar, intradermal testler, geç reaksiyonlar, "patch" test

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:123-131

β-laktamlar, özellikle penisilinler, birkaç çeşit allerjik reaksiyona neden olabilirler. Bunlar son ilaç tatbiki ile reaksiyon başlangıcı arasındaki süreye

Yazışma Adresi/Correspondence: Antonino ROMANO

Unità di Allergologia Complesso Integrato Columbus
via G. Moscati
31, I-00168 Rome, ITALY

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6

Abstract

Nonimmediate manifestations (i.e. occurring more than 1 h after drug administration), particularly maculopapular and urticarial eruptions, are common during β-lactam treatment. The mechanisms involved in most nonimmediate reactions seem to be heterogeneous and are not yet completely understood. However, clinical and immunohistological studies, as well as analysis of drug-specific T-cell clones obtained from the circulating blood and the skin, suggest that a type IV (cell-mediated) pathogenic mechanism may be involved in some nonimmediate reactions such as maculopapular or bullous rashes and acute generalized exanthematous pustulosis. In the diagnostic work-up, the patient's history is fundamental; patch testing is useful, together with delayed-reading intradermal testing. The latter appears to be somewhat more sensitive than patch testing, but also less specific. In case of negative allergologic tests, consideration should be given to provocation tests, and the careful administration of the suspect agents. With regard to in vitro tests, the lymphocyte transformation test may contribute to the identification of the responsible drug. Under the aegis of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) interest group on drug hypersensitivity and the European Network for Drug Allergy (ENDA), in this review we describe the general guidelines for evaluating subjects with nonimmediate reactions to β-lactams.

Key Words: β-lactams, intradermal tests, nonimmediate reactions, patch tests

göre, erken, ivmelenmiş veya geç olarak sınıflandırılabilir.¹ Bu terminoloji daha basite indirgenerek erken veya geç reaksiyonlardan söz edilebilir. Erken tip, ilacın verilmesinden sonraki ilk saat içinde görülürken; klinik olarak ürtiker ve/veya anjiyoödem, rinit, bronkospazm ve anafilaktik şok ile kendini gösterir.^{2,3} Geç reaksiyonlar, ilaç tatbikinden sonra 1 saatten daha geç ortaya çıkar. Belli başlı geç reak-

123

siyonlar, makülopapüler veya “morbiliform” ekzantemler olup özellikle amoksisilin veya ampisilin tedavisi sırasında görülürler.⁴⁻⁶ Buna ek olarak, β-laktamlar geç görülen ürtiker/anjiyoödem, ekfoliatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AJEP), Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz gibi daha ciddi büllöz ekzantemlere yol açabilirler.^{2,3} Bunun da ötesinde, kanda değişiklikler görülebilir ve belli β-laktamlar interstisyel nefrit, pnömonit, hepatit ve/veya vaskülit (serum hastalığı bulgularının varlığı/yokluğunda) dahi yol açabilir (Tablo 1). Cilt erüpsiyonları, visseral tutulum, kan değişiklikleri, ateş ve lenfadenopati, ilaç tarafından indüklenen hipersensitivite sendromu veya eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü (veya reaksiyonu) (DRESS) olarak adlandırılır.⁷

IgE antikorlarını içeren erken reaksiyonlar iyice araştırılmıştır, fakat geç dönem reaksiyonları heterojen gibi gözükmemektedir.⁸⁻¹⁷

Yakın zamanda elde edilen veriler, allerjik makülopapüler ekzantemlerin T-hücre aracılı hastalıklar olduğunu, sitotoksik ve IL-5 üreten, ilaca özgül CD4 T hücrelerin cilde göç etmesi ve perforin-bağımlı bir yolla ilacı MHC-sınıf II moleküller üzerinde sunan keratinositleri öldürmesi olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 1). Hem yüksek IL-5 üretimi, hem lokal kemokin üretimi (RANTES, eotaksin vb.) eozinofiliye katkıda bulunur.⁸⁻¹⁷

AJEP’te, T hücreleri (ve keratinositler) büyük miktarda IL-8 (CXCL8) salgırlar ki, bu da tipik nötrofililiyi açıklar (Tablo 1).¹⁸

Büllöz cilt hastalıklarında, ilaca özgül CD8 T hücreleri daha önemli bir rol oynarlar (Tablo 1). Etkilenen lezyonlarda geniş miktarlarda bulunurlar. Kandan izole edilebilirler; tutulmuş cilt ve “patch” testi lezyonlarından elde edilebilirler; sitotoksiktirler ve keratinositleri de öldürebilirler.^{14,19}

Bu ilaç tarafından indüklenen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğunda, dolaşımdaki CD4 ve CD8 T hücrelerinin üzerinde artmış oranda T hücre aktivasyon belirteci insan lökosit antijeni (HLA)-DR ve artmış oranda lenfosit ilişkili antijen (CLA) pozitif T hücreleri bulunur.^{12,20}

Bu makalede, β-laktamlara karşı geç allerjik reaksiyon gelişiminden şüphelenilen olgularda, değerlendirme ve tanı için genel ENDA/EAACI kriterlerini tanımladık.

Klinik değerlendirme

İlaçlara geç reaksiyonların tanısı şu kriterleri gerektirir: a) Hastalığın bir ilaç-aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanınması. Bu bazen zor olabilir, çünkü klinik bulgular heterojen olabilir; enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların belirtileri ile karışabilir. Bundan da öte, bu reaksiyonlara HIV, sitomegalovirüs, HHV-6 veya Epstein Barr gibi bazı virüs enfeksiyonları tarafından da zemin ha-

Tablo 1. β-laktamlara geç reaksiyonların patojenik mekanizmalar ve klinik semptomları [17, nolu kaynaktan adapte edilmiştir].

Genişleyen Coombs ve Gell sınıflaması	İmmün cevap tipi	Patolojik özellikleri	Klinik semptomlar†
Tip 2	IgG ve FcR*‡	FcR-bağımlı hücre tahribatı	Kan hücre diskrazi
Tip 3	IgG ve tam ya da FcR*‡	immünkompleks depozisyon	Vaskülit
Tip 4a	Th1 (IFN-γ)*	Monosit aktivasyonu	Egzema
Tip 4b	Th2 (IL-5 ve IL-4)*	Özenafilik inflamasyon	Makülopapüler ekzantam, büllöz ekzantam
Tip 4c	CTL (perforin ve granzim B; FasL)*	Hücrelerin CD4- ya da CD8 aracılı ölümü (ör keratinositler)	Makülopapüler ekzantam, büllöz ekzantam, püstüler ekzantem
Tip 4d	T hücreler (IL-8/CXCL8)*	Nötrofilik alımı ve aktivasyon	Püstüler ekzantem

* CTL: Citotoksik T hücreler; FasL: Faz ligand; FcR: Fc reseptör; IFN: İnterferon; Ig: İmmünglobulin; IL: İnterlökin; Th: T yardımcı.

† Sadece büyük reaksiyonlar gösterilmiştir. Makülopapüler ekzantemde, tip 4b ve 4c reaksiyonları eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir; püstüler ekzantemde, tip 4b, 4c ve 4d eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir; ve büllöz ekzantemde, tip 4c’li 4b ve/veya 4a eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. Genellikle bir tip dominanttır (makülopapüler ve büllöz ekzantemde tip 4c, püstüler ekzantemde tip 4d).

‡ Ek olarak, bazı sitokinlerin (ör IL-4, IL-5, IFN-γ) Ig-üretimi/açılmasında T hücre yardımı.

Tablo 2. Sık görülen geç reaksiyonlar deri testleri, yama testleri ve LTT ile tespit edilebilir. [53, nolu kaynaktan adapte edilmiştir; LTT için 66, nolu kaynağa bakınız].

Akut genel ekzantematoz püstülozis*
Kontakt dermatit
DRESS* (özenafille ilaç kaşıntısı ve sistemik semptomlar ya da kutanöz şiddetli hipersensitivite sendromu)
Eritema multiform*†
Ekzantematoz ya da makülopapüler ilaç erüpsiyonu
Sabit ilaç erüpsiyonu‡
Stevens-Johnson sendromu*†
Toksik epidermal nekrolizis*†
Gecikmiş ürtiker ve/veya anjiyoderma†

* Yama testleri (ve/veya LTT) ilk basamak inceleme olarak kullanıldı.

† Allergolojik testler genellikle negatiftir.

‡ Yama testleri önceden etkilenmiş bölgede uygulanabilir.

zırlanabilir.²¹ Fakat, çoğu ilaç allerjisinin tipik bir döküntüsü ve bazen eşlik eden eozinofili söz konusudur. b) Şüphelenilen ilacın tespiti. Sıklıkla, hasta allerjik reaksiyonu tetikleyebileceği bilinen farklı ilaçlara maruz kalmış olabilir.

Her durumda, hastanın öyküsü tanıyı doğrulamak için hastanın öyküsü gereklidir. ENDA anketi yararlı olabilir.²²

Sık görülen geç dönem hipersensitivite reaksiyonlarından in vivo ve in vitro testleri ile değerlendirilebilenler Tablo 2’de sıralanmıştır.

Cilt testleri

Cilt testleri için üç klasik yöntem vardır: Prick, intradermal ve patch (yama) testi. IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonları için, cilt testlerinden önce “prick” test yapılır. Eğer yanıtlar negatif ise o zaman intradermal testler yapılır.

1966’dan beri, yapılan çalışmalarda geç okunan intradermal testlerin, β-laktamlara karşı geç allerjik reaksiyonların (makülopapüler döküntüler, ürtiker ve/veya anjiyoödem, TEN, eritroderma, eritema multiforme ve jeneralize ekzema gibi) teşhisinde etkin bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür.^{1,15,23-43} Bazı makülopapüler döküntü olgularında, test edilen ciltten biyopsi alınmış ve orijinal lezyondaki tüberkülin tip geç aşırı duyarlılık deri reaksiyonunun hücre infiltrasyonuna histolojik olarak benzeyen özellikler saptanmıştır.^{9,23,29,33,43}

Diğerlerinde ise şüpheli β-laktamlarla uyarımlar gecikmiş intradermal test pozitifliğini doğrulamıştır.^{15,24,25,27-33,37,40}

Patch test pozitifliği, sistemik olarak verilen β-laktamlara gecikmiş cilt yanıtında bildirilmiştir.^{14,18,26-28,30-32,34-37,39-52} Bu bulgular, yukarıda tanımlananlara ek olarak AJEP katlantı yerleri döküntü ve IgA büllöz dermatozunu da kapsamaktadır.^{18,36,47,48,50,51}

İlginç bir bulgu olarak, β-laktama karşı büllöz yanıt veren 2 hastada patch test lezyonlarından T hücre saptanması infiltrasyon yapan T-hücreden yaklaşık 1/3’ünün ilaca özgül olduğu belirlenmiştir.⁵²

Ayrıca, β-laktamlara gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalara dair çalışmalar, değişik durumların intradermal ve patch testte geç yanıtlar (enjeksiyon sonrası saatler sonra) ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{26-28,30-32,34,36,37,40-43}

Prick ve intradermal testler

Prick ve intradermal testler için şu ticari preparatlar mevcuttur: a) Penisilol polilizin (PPL) (Allergopen, Reinbeck, Almanya). Orijinal solüsyonun %0.9 NaCl’deki 1 : 10 seyreltilmiş formu kullanılır. Sonuçlar negatif olduğunda, test seyreltilmemiş çözelti kullanılarak tekrarlanmalıdır (5×10^{-5} mmol/l); b) Minör belirleyici karışım (MDM), başta %0.9 NaCl içinde 1:100 oranında seyreltilir. Sonuçlar negatif olduğunda, test seyreltilmemiş çözeltiyle tekrarlanmalıdır (2×10^{-2} mmol/l), c) Benzilpenisilin (BP), %0.9 NaCl içinde seyreltilmeli ve 100 IU/mL ve 10.000 IU/mL konsantrasyonlarında verilmelidir, d) Ampisilin (AM) ve amoksisilin (AX), her ikisi de 1-2 ve 20-25 mg/mL konsantrasyonlarında, %0.9’luk NaCl’i ile seyreltildikten sonra.

Diğer şüphelenilen penisilinler (%0.9’luk NaCl içinde seyreltildikten sonra, 1 ve 20 mg/mL konsantrasyonlarında) veya sefalosporinler (%0.9’luk NaCl içinde 2 mg/mL konsantrasyonda) kullanılmalıdır. Haptenler taze olarak hazırlanmalı, normal izotonik negatif kontrol olarak kullanılmalıdır.

Patch test

Patch testler, Brockow ve ark.'nın önerilerine göre a) BP, b) AM, c) AX ve diğer şüpheli penisilin ve/veya sefalosporinler ile tatbik edilmelidir.⁵³ Petrolatum içinde %5'lik konsantrasyon uygun gibi görünmektedir, daha yüksek konsantrasyonlar da mümkündür, fakat daha sensitif değildir.

Parenteral formu olmayan ilaçların cilt testleri için (örneğin sadece tablet olanlar), çözelti hale gelip gelemeyeceğinden emin olunmalıdır. Daha sonra, %0.9'luk NaCl ile seyreltilip (cilt prick ve patch testi için) veya petrolatuma eklenmelidir (patch testi için). İlaçlar tartılmalı, aktif içeriğin konsantrasyonu belirlenmelidir ve mg ilaç/mL taşıyıcı türünden ifade edilmelidir. İntradermal testler için, steril solüsyonların kullanımı zorunludur.⁵³

Çapraz-reaktivite: Aminopenisilinlere karşı gecikmiş allerjide, β-laktam ana yapısı ve tüm molekül (ana yapı ve yan zincirin aminobenzil grubu) T hücreleri tarafından tanınır.^{54,55} Aminobenzil grup ana işlevi görmektedir, böyle aşırı duyarlılığı olan hastaların %70'inden fazlası, intradermal ve/veya patch testlerde BP'ye negatif yanıt geliştirmiştir.^{32,33,37,42,46} Bu demektir ki, yan zincirdeki değişiklikler tanımayı etkilemekte, fakat sefalosporin ana yapılan tarafından sunulan aynı yan zincirler tanınmamaktadır. Bu nedenle, sefalosporinler ve penisilinler arasında T hücre reaksiyonları için çapraz reaktivite çok seyrek meydana gelmektedir.

Skorlama: Prick test ve intradermal test okunması 20 dk. sonra yapılmalıdır ki, erken yanıtlar değerlendirilebilir.^{53,56} Gecikmiş yanıtların okunması, intradermal testler için önemlidir: Bu testler 48 ve 72 saat sonra uygulanmalıdır. Test ve pozitif yanıtlar arasındaki zaman dilimi değişebilir, bu nedenle hastalara 72. saatlik değerlendirmeden sonra görülebilecek pozitif yanıtları bildirmeleri tembihlenmelidir.

İntradermal teste geç yanıt, eritem ve döküntü/infiltrasyonun çapı ile dokümanite edilmeli, yapısal bir tanımlama (eritemli şişlik, sadece eritem, veziküllü veya vezikülsüz papülyasyonlu ekzema)

da yapılmalıdır. Çapı >5 mm'den fazla olan infiltrate bir eritem pozitif reaksiyon olarak kabul edilmelidir. Daha sonraki karşılaştırma ve araştırmalar için, fotodökümantasyon ve mümkünse histoloji önerilebilir.⁵³

Patch test okumaları, Avrupa Çevresel ve Kontakt Dermatit Araştırma Grubu patch test sınıflamasına göre yapılmalıdır ki bu da strip alındıktan 15 dk. ve 24 saat sonrasına karşılık gelmektedir.⁵⁷

Cilt testlerinin zaman içinde evrimi

β-laktamlar, özellikle aminopenisilinler ile ilgili bulgular göstermiştir ki, geç hipersensitivite uzun süren bir durum olabilir ve son advers reaksiyon ile allergolojik test arasında geçen süreden etkilenmemektedir.^{32,37,42} Bu erken reaksiyondan farklılık göstermektedir, çünkü bu durumda sorumlu tutulan ilaç kesildiğinde reaksiyon kaybolma eğilimindedir.⁵⁸⁻⁶¹

Sensitivite ve spesifisite

Pozitif cilt testleri olan hastalarda etik nedenlerle provokasyon testleri yapılmadığı için bu testlerin sensitivite ve spesifisitesi sınırlıdır. Spesifisiteyi sağlamak için, β-laktamlara tolerans gösteren olgular, tolere ettikleri ilaç için test edilebilirler. İntradermal testler ve patch testlerin geç okunmasının negatif prediktif değeri iyi gibi görünmektedir, çoğu test sonuçları negatif olan ve erken dönem olmayan yanıt veren hasta ilacı tolere etmektedir.

Önceleri β-laktamlara erken dönem olmayan yanıt veren olgular olarak sınıflandırılan gruplarda ilgili geniş serilerden oluşan sadece birkaç çalışma yapılmıştır.^{37,42,46} de Haan ve ark., aminopenisilinlere geç yanıt veren (terapi başlangıcından 24 saat veya daha sonra) 64 olguyu değerlendirmişler ve bunlarda BP pozitifliği %9.3 iken bu oran AM ve AX için %39.5 olarak bulunmuş.⁴⁶ Daha yakın zamanda yapılan bir çalışma, aminopenisilinlere erken dönem olmayan reaksiyon veren 241 hasta değerlendirilmiş ve patch testlerde BP pozitifliği %7.5, AM ve AX pozitifliği ise %37.3 oranında saptandı.⁴² Penisilin belirleyicileri (MDM ve BP) ile geç okunan intradermal testler %12 oranında pozitif yanıt verirken, AM ve AX

için bu oran %39 idi. Fakat, aminopenisilin ilişkili makülopapüler döküntüsü olan 166 olgu dikkate alındığında, AM ve AX ile patch test ve geç okunan intradermal test sonuçları sırasıyla %52.4 ve %54.2 oranında pozitif. Ayrıca, allergolojik testleri negatif olan 64 hastadan biri dışındakiler, şüpheli aminopenisilin ile yapılan provokasyon testlerini tolere ettiler. Bu göstermektedir ki, sonuçların çoğu yalancı negatif değildir.⁴² Her ne kadar, pozitif test sonuçları olan hastalar, bu çalışmada yer almasa da, bu testlerin, yanlışlıkla “penisilin allerjili” olarak adlandırılan hastaların sayısını azaltabileceği düşünülmektedir.

Aynı çalışmada, patch testlerin ve penisilin belirleyicileri ile geç okunan intradermal testlerin spesifitesi %100 olarak bulundu. 30 sağlıklı olgu, daha önceden bu penisilinlerden bir veya birkaçı ile tedavi görmüş olup; bu olguların sonuçları da negatifti.⁴²

Sefalosporinler gibi diğer β-laktamlara dair geniş serileri içeren çalışmalar ve cilt testi sensitivitesine yönelik mutlak bilgi yoktur.

Genel olarak intradermal testler, patch testlerden biraz daha sensitif gibi görünmektedir.^{27,28,30,36,38,41-43} Bazı çalışmalarda geç intradermal test pozitifliği ve patch test negatifliği olan olgularda, uyarımla 9 hastadan 6'sında pozitif yanıt elde edildiği bildirilmiştir.^{30,37,42}

İlaç patch testlerinde yalancı negatif sonuçlar, ajanların epidermis içine yetersiz penetrasyonuna veya ilaç konsantrasyonunun düşüklüğüne bağlı olabilir.

Patch testlerin geç okunan intradermal testlerden daha spesifik olduğu sanılmaktadır, çünkü intradermal test sonuçları pozitif olan bazı hastalar (provokasyon) uyarım testlerinde negatif idiler.^{24,25,37,42} Buna karşın patch test sonuçları pozitif olan 33 olgu, pozitif oldukları ilaçla yapılan provokasyonlarda pozitif reaksiyon verdiler.^{31,32,40,49,62}

İn vitro testleri: Lenfosit transformasyon testi

Lenfosit transformasyon testi (LTT), T hücrelerinin ilaca karşı proliferatif yanıtını in vitro koşullar altında ölçer.⁶³⁻⁶⁶ Canlı hücrelere gereksinim gösterir (antikoagülan ile muamele edilmiş kan 24-

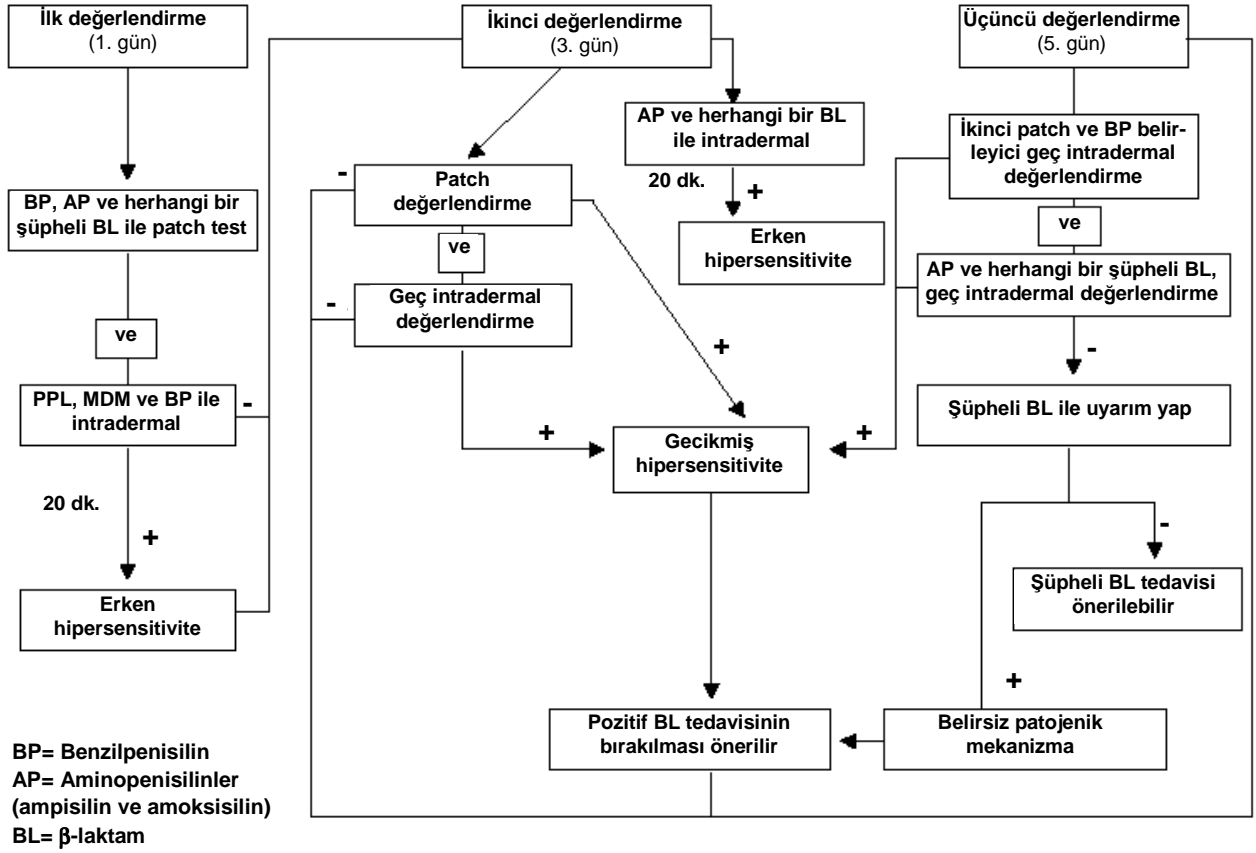
36 saat içinde çalışılmalıdır) ve çeşitli değişkenler ile bir hücre kültür sistemde ilaca özgü T hücrelerin proliferasyonunu (dolaşan ve izole mononükleer hücrelerin bileşimi, hücre kültürleri için optimal serum gereksinimleri gibi) gerektirdiği için biraz hantal ve zaman alıcıdır. Bazı araştırmacılar penisilinlere advers reaksiyon veren 78 hastayı LTT kullanarak değerlendirdiler ve %74'lük bir sensitivite-cilt testlerinden daha yüksek (%62) ve %85'lik bir spesifite buldular.⁶³ Diğer çalışmalar bu testin β-laktam allerjisinde sensitivitesini doğrulanmıştır.^{64,65}

Provokasyon testleri

Her ne kadar bazen etik nedenlerle tartışmalı olsa da, çoğu durumda da provokasyon veya uyarım testi, halihazırda ilaç ve geç istenmeyen reaksiyon arasında sebep-sonuç ilişkisini doğrulamak için en iyi araçtır. Şüpheli ajanın dikkatli bir şekilde verilmesi esasına dayanır.⁶⁷

Bazı çalışmalarda, β-laktam ilişkili deri döküntüleri-allergolojik değerlendirmelerde negatif sonuç gösterirken-şüpheli ilaçlarla provoke edilmiş; çoğu olgu provokasyon testlerini tolere etmiştir.^{27,32-34,37,42,65,68} Fakat bununla birlikte provokasyon testine erken olmayan deri erupsiyonlarıyla yanıt veren hastalarda, özellikle makülopapüler ve ürtikeryal döküntüler görüldü.^{27,33,42,65} Özgül olarak, Lague ve ark.'nın çalışmasında, β-laktamlara erken olmayan yanıt veren 19 hasta değerlendirilmiş ve intradermal testlerde negatif yanıt veren 12 olgu uyarıma reaksiyon vermişti.⁶⁵

β-laktamlara erken olmayan yanıtlar değerlendirilirken, yukarı adı geçen tüm testlerde negatif olan olgular, ek olarak şüpheli antibiyotik ile provokasyon testine tabi tutulurlar. Terapötik dozun yüzde biri başlangıç dozu olarak verilebilir. Negatif sonucu olan olgulara 3 gün ila 1 hafta kadar sonra (ilaç alımı ve adverse reaksiyon arasında geçen zamana bağlı olarak) onda birlik bir doz verilmelidir ve sonuç tekrar negatif gelirse, daha önce seçilen zaman dilimi kadar sonra tam doz verilir. Cilt testi pozitif olgular ilaca reaksiyon verirken, bu provokasyon test protokolü tek başına düşünülürse desensitizan değildir.³² Bu test, cilt



Şekil 1. β -laktamlara karşı geç reaksiyonların in vivo allergolojik incelenmesinin algoritması.

semptomlarının özellikle dikkatle inceleneceği bir özel merkezde, dikkatli klinik gözetim altında yapılmalıdır. Olumsuz bir reaksiyon halinde hasta zamanında değerlendirilmeli ve cilt lezyonları dikkatlice tanımlanmalıdır. Son doz tatbiki ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre kaydedilmelidir. Semptomların süresi kadar uygulanan tedavinin de kaydedilmesi önemlidir.

Ciddi reaksiyonların, örneğin hipersensitivite sendromu, SJS, AJEP veya TEN halinde, ilaç provokasyon testinden kaçınılmalıdır.⁶⁷

Yüksek riskli hastalar

Ciddi cilt reaksiyonlarından (örneğin TEN, ciddi büllöz döküntüler, AJEP, SJS) veya sistemik reaksiyonlardan (örneğin DRESS) yakınan hastaların değerlendirilmesinde, patch testler değerlendirmenin ilk basamağı olarak kullanılmalı, pozitif

sonuç durumunda, intradermal test yapmaktan kaçınılmalıdır. Patch test negatifliği halinde, intradermal test yapılabilmesi için ilaç, en yüksek dilüsyon ile ilk başta test edilmelidir.⁵³ Provokasyon testleri yapılmamalıdır.⁶⁷

Çocuklarda tanısal değerlendirme

Çocuklarda, allerjik yanıtın gerçek bir göstergesi sayılabilecek β -laktam ilişkili geç cilt döküntüleri, özellikle makülopapüler döküntülerin görülme yüzdesi yetişkinlere göre anlamlı olarak düşüktür. Gerçekte, çocuklarda bu gibi bulgulara aslında enfeksiyonun kendisi tarafından yol açıldığı sanılmaktadır.⁶⁹ Her durumda geç okunan intradermal testler ve patch testleri içeren tanısal protokol, bu reaksiyonların çoğunun doğasının aydınlatılmasında yararlı olabilir. Eğer izin alınabilirse, kalan şüpheler provokasyon testleri ile aşılabilir.³⁴

Tanımsal algoritma

Şekil 1'de görüldüğü üzere, in vivo olarak β-laktamlara karşı geç reaksiyonların değerlendirilmesinde allergolojik inceleme algoritması sunduk. Buna göre, cilt testleri ve patch testler ortak reaktan paneli kullanılarak birleştirilmiş-penisilin belirleyiciler (PPL, MDM ve BP), iki en sık kullanılan aminopenisilin (AM ve AX) ve şüphelenilen β-laktam da buna dahil edilmiştir. Seçilmiş olgularda, zikredilenlerin sonuncusu ile provokasyon testleri yapılması önerilebilir.

Seçici aşırı duyarlılığın tanımlanması

Pozitif testlerin belirlenmesi için, β-laktamlarla ve kistik fibrozis gibi bazı özel durumlarda, tüm grubun hariç tutulması, yarardan çok zarar verebilir. Çünkü tedavi edilmemiş enfeksiyonlar veya daha toksik bir ilacın tercih edilmesinden dolayı potansiyel olumsuz sonuçlar doğabilir. Herhangi bir diğer negatif β-laktama karşı tolerabilite, ilk seferde 1/10'luk doz verilmesi ve negatif yanıt halinde, 3 gün ile 1 hafta kadar sonra full dozu verilmesi ile değerlendirilebilir.

Sonuç

Patch testler, geç okunan intradermal testler ve LTT, β-laktamlara geç yanıtların değerlendirilmesinde yararlı araçlardır. Bu yanıtlar, özellikle makülopapüler, püstüler veya büllöz döküntüler şeklinde olabilir; iç organ tutulumu buna eşlik edebilir. İntradermal testlerin patch testten daha sensitif olduğu sanılmaktadır. Fakat ona kıyasla daha az spesifiktir.

Pozitif reaksiyon durumunda, β-laktam terapisi verilmemelidir. Allergolojik sonuçları negatif olan, hafif semptomlu hastalar provokasyon testleri yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Saxon A. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Int Med* 1987;107:204-15.
3. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515-840.

4. Shapiro S, Slone D, Siskind V, Lewis GP, Jick H. Drug rash with ampicillin and other penicillins. *Lancet* 1969;2:969-72.
5. Collaborative Study Group. Prospective study of ampicillin rash. *Br Med J* 1973;1:7-9.
6. Cohen AD, Friger M, Sarov B, Halevy S. Which intercurrent infections are associated with maculopapular cutaneous drug reactions? A case-control study. *Int J Dermatol* 2001;40:41-4.
7. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J-C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS). *Semin Cut Med Surg* 1996;15:250-7.
8. Hertl M, Geisel J, Boecker C, Merk HF. Selective generation of CD8+ T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactam antibiotics. *Br J Dermatol* 1993;128:619-26.
9. Barbaud AM, Béné MC, Schmutz JL, Ehlinger A, Weber M, Faure GC. Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. *Arch Dermatol* 1997;133:481-6.
10. Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP, Hari Y, von Greysz S. Role of T cells in drug allergies. *Allergy* 1998;53:225-32.
11. González FJ, Leyva L, Posadas S, Luque I, Blanca M, Santamaría L, et al. Participation of T lymphocytes in cutaneous allergic reactions to drugs. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):3-6.
12. Blanca M, Posadas S, Torres MJ, Leyva L, Mayorga C, Gonzalez L, et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy* 2000;55:998-1004.
13. Yawalkar N, Egli F, Hari Y, Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847-55.
14. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398-408.
15. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:155-61.
16. Pichler WJ, Yawalkar N, Schmid S, Hebling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002;57:884-93.
17. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
18. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JPH, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41.
19. Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993;101:794-9.
20. Gonzalez FJ, Carvajal MJ, Leyva L, Juarez C, Blanca M, Santamaria LF. Expression of the cutaneous lymphocyte-associated antigen in circulating T cells in drug-allergic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:345-7.

21. Haverkos HV, Amsel Z, Drotman P. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis* 1991;13:697-704.
22. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999;54:999-1003.
23. Redmond AP, Levine BB. Delayed skin reactions to benzylpenicillin in man. *Int Arch Allergy* 1968;33:193-206.
24. Fellner MJ. An immunologic study of selected penicillin reactions involving the skin. *Arch Derm* 1968;97:503-19.
25. Fellner MJ, Ball EH, Allyn B, Baer RL. Delayed hypersensitivity to penicillin. *J Am Med Assoc* 1969;210:2061-2.
26. Tagami H, Tatsuta K, Iwatski K, Yamada M. Delayed hypersensitivity in ampicillin-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1983;119:910-3.
27. Aihara M, Ikezawa Z. Evaluation of the skin test reactions with delayed type rash induced by penicillins and cephalosporins. *J Dermatol* 1987;14:440-8.
28. Osawa J, Naito S, Ahiara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990;17:235-9.
29. Vega JM, Blanca M, Carmona MJ, Garcia J, Claros A, Juarez C, et al. Delayed allergic reactions to betalactams. *Allergy* 1991;46:154-7.
30. López Serrano C, Vilas F, Cabañas R, Contreras J. Delayed hypersensitivity to b-lactams. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4:315-9.
31. Martin JA, Alonso MD, Lázaro M, Parra F, Compaired JA, Alvarez-Cuesta E. Delayed allergic reaction to cefonicid. *Ann Allergy* 1994;72:341-2.
32. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-8.
33. Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: Prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563-567.
34. Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513-7.
35. Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, Assalve D, Hansel K, Paraffini S, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermat* 1997;37:151-4.
36. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit M-A, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
37. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
38. Alonso Gómez A, Barranco Sanz P, Cabañas R, López-Serrano MC. Erythema multiforme from betalactams with positive cutaneous tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:401-2.
39. Rosso R, Mattiacci G, Bernardi ML, Guazzi V, Zaffiro A, Bellegrandi S, et al. Very delayed reactions to b-lactam antibiotics. *Contact Dermat* 2000;42:293-5.
40. Romano A, Torres MJ, Di Fonso M, Leyva L, Andriolo M, Pettinato R, et al. Delayed hypersensitivity to cefazolin: report on a case involving lymphocyte transformation studies with different cephalosporins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:238-42.
41. Phillips E, Knowles SR, Weber EA, Blackburn D. Cephalexin tolerated despite delayed aminopenicillin reactions. *Allergy* 2001;56:790.
42. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, DiFonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169-74.
43. Torres MJ, Sánchez-Sabate E, Álvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004;59:219-24.
44. Voorhorst R, Sparreboom S. The use of stereoisomers in patch testing. *Ann Allergy* 1980;45:100-3.
45. Bruynzeel DP, Von Blomberg-van der Flier M, Schepers RJ, van Ketel WG, de Haan P. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica* 1985;171:429-34.
46. de Haan P, Bruynzeel DP, Van Ketel WG. Onset of penicillin rashes: Relation between type of penicillin administered and type of immune reactivity. *Allergy* 1986;41:75-8.
47. Gebhardt M, Lustig A, Bocker T, Wollina U. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): Manifestation of drug allergy to propicillin. *Contact Dermat* 1995;33:204-5.
48. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet M-L, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermat* 1996;35:234-6.
49. Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:257-66.
50. Wakelin SH, Sidhu S, Orton DI, Shaw S. Amoxicillin-induced flexural exanthem. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:71-3.
51. Yawalkar N, Reimers A, Hari Y, Hunziker Th, Gerber H, Müller U, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis associated with ceftriaxone and metronidazole-specific T cells. *Dermatology* 1999;199:25-30.
52. Yawalkar N, Hari Y, Frutig K, Egli F, Wendland T, Braathen L, et al. T cells isolated from positive epicutaneous test reactions to amoxicillin and ceftriaxone are drug specific and cytotoxic. *J Invest Dermatol* 2000;115:647-52.
53. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.

54. Padovan E, Mauri-Hellweg D, Pichler WJ, Weltzien HU. T cell recognition of penicillin G: Structural features determining antigenic specificity. *Eur J Immunol* 1996;26:42-8.
55. Mauri-Hellweg D, Zanni M, Frei E, Bettens F, Brander C, Mauri D, et al. Cross-reactivity of T cell lines and clones to β-lactam antibiotics. *J Immunol* 1996;157:1071-9.
56. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
57. Fischer T, Maibach HI. Patch testing in allergic contact dermatitis: An update. *Sem Dermatol* 1986;5:214-24.
58. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:339-45.
59. Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: Anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980;55:857-60.
60. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz JS, Yiecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
61. Blanca M, Torres MJ, Garcya JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.
62. Stejskal VDM, Olin RG, Forsbeck M. The lymphocyte transformation test for diagnosis of drug-induced occupational allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:411-26.
63. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: Sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.
64. Schnyder B, Pichler WJ. Skin and laboratory tests in amoxicillin-and penicillin-induced morbilliform skin eruption. *Clin Exp Allergy* 2000;30:590-5.
65. Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to β-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
66. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug allergy hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.
67. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
68. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, VanArsdel PP Jr. Reactions associated with ampicillin therapy. *Jama* 1972;220:1098-100.
69. Romano A. Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs* 2000;2:101-12.

Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.
Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.
To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.