

Penisiline Karşı Allerjik Reaksiyonlar *

Doç. Dr. Esin ONAT

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Kürsüsü

Penisilin allerjik reaksiyon gösteren ilâçların en başında gelmektedir. İlâcı kullananlar arasında aşırı hassasiyet gösteren şahıslar az bir oran teşkil etmekle beraber, allerjik reaksiyonların geniş çapta olması, penisilinlerin çok fazla kullanılışı ile ilgilidir. Son zamanlarda yayınlanan bazı bildirilerden anlaşıldığına göre, penisilin istihsalı 1961-1964 seneleri arasında iki misli artmış, buna mukabil aynı müddet içerisinde aspirinde yalnız % 25, vitaminlerde ise sadece % 5 oranında bir artış kaydedilmiştir. Penisilindeki bu artış yarı sentetik penisilinlerin ortaya çıkışı ile aşikâr olarak görülür. Yalnız ilerde bu yükselmenin aynı sür'atle devam edip etmeyeceği hususunda kesin bir hükme varmak imkânsızdır.

Penisilin bu derece fazla kullanılışı, bazı şahıslarda allerjik tezahürlerin ortaya çıkmasına sebep teşkil etmiştir. Son birkaç sene içerisinde yapılan birçok araştırmaların hedefi, penisilin allerjisi ve bu allerjinin biyokimyasal bünyesinin tetkiki olmuştur. Ayrıca allerjik reaksiyonların önlenmesi bakımından bu alanda kontrolün üzerinde ehemmiyetle durulmuştur.

Allerjik reaksiyon şekilleri:

Penisiline karşı en tehlikeli allerjik reaksiyon, anafaktik şoktur. Bu şok ilâcın kullanılmasını müteakip birkaç dakika içinde vukubulur. Solunum sıkıntısı, hipotansif şok ve vazomotor kollaps ile karakterize edilir, ve ekseriyetle ölümle ne-

ticelenir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan istatistikler senede 100-300 ölümün penisilin, allerjisine dayanan anafaksi neticesi olduğunu göstermiştir. Penisilin tedavisinin ilk senelerinde ağızdan penisilin alınışını müteakip anafaksi nadiren görülürdü. Fakat son senelerde ağızdan veya rektal-supposituvar yoluyla penisilin alan şahıslarda böyle vak'alara çok sık rastlanmaktadır.

Anafleksiden daha az tehlikeli olan ürtiker yaralar ve serum hastalıkları, penisilin allerjisinin tezahürleri olarak sık sık ortaya çıkmaktadır. Bunlar tedaviyi müteakip birkaç saatten başlayarak birkaç hafta sonraya kadar belirir ve umumiyetle vücuttan bütün penisilin elimine olduktan sonra belirtileri yok olur.

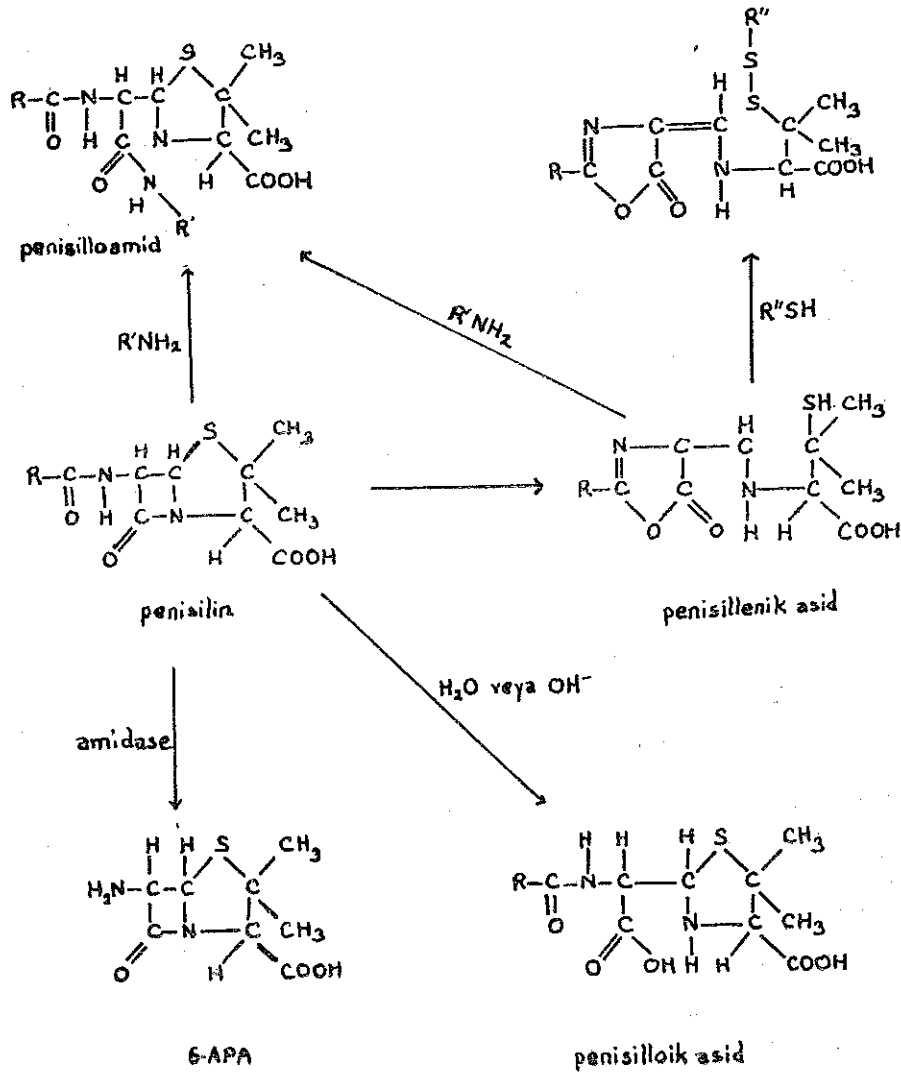
Penisilin, ayrıca eczacılıkla ilgili bazı şahıslarda ve diğer sağlık personelinde el ile dokunma neticesinde dermatit tipi bazı tezahürler gösterebilir. Allerjik reaksiyona hassas olan bu şahısların mümkün olduğu kadar penisilin temasından kaçınmaları gerekir.

Allerjik reaksiyonlar bir antikorun, kendisine özel olan bir antijene tesiri neticesinde meydana gelir. Şahsın umumiyetle bir yabancı protein veya değişikliğe uğramış vücut proteini olan antijene ilk defa maruz kalışı neticesinde antikor teşekkül eder. Umumiyetle ufak moleküllü maddeler (penisilin ve diğer ilâçlar) an-

* Journal of the American Pharmaceutical Association 28-30, January (1967).

tikor teşkil edemezler; antikorun husule gelmesi için evvelâ bir vücut proteini ile birleşmesi gerekir. Penisilin allerjisi üzerindeki son araştırmaların çoğu kimyasal reaksiyonların hünyesinin aydınlatılmasına hasredilmiştir. Bazı araştırmacılara göre, penisilin doğrudan doğruya proteinlerle birleşmez, ancak parçalanma ürünleri reaksiyona girer. Böyle olmakla beraber en yeni çalışmalar, penisilinün proteinlerle doğrudan doğruya reaksiyona girebileceğini açıklamaktadır. Şekil 1. penisilinün dekompozisyonunu ve ilâcın bulunduğu vasata göre teşekkül ürünleri göstermektedir:

buk teşekkül eder. Nötral pH da sulu vasatta penisillenik asid, penisilloik asid haline geçer, fakat amin veya tiyoalkol bileşiklerinin mevcudiyetinde penisilloamidler ve disülfürler teşekkül edebilir. Bu teşekkül, penisilinün birçok uygun amino veya tiyoalkol grubu ihtiva eden proteinlerle birleşme şeklini izah bakımından önemlidir. Diğer bir şekil, penisilinün proteindeki amino grupları ile aynı penisilloamid tipi bağ teşkil ederek doğrudan doğruya reaksiyona girişidir. Şekil 1. de görüldüğü gibi penisilin nötral veya alkali eriyikte penisilloik aside hidroliz olabilir. Penisilloik asid, sonra-



Şekil 1.

Meselâ penisillenik asid, asid vasatta nötral veya alkali vasattakinden daha çab-

dan proteinlerle reaksiyona girer. Muayyen enzimler (Penisilin amidase) in pe-

nisilindeki yan zinciri (R) kopararak 6-amino penisillanik asid (6-APA) i teşkil edebildiği bilinmektedir. 6-APA ve penisilloik asid, proteinle doğrudan doğruya reaksiyona girer ve antijeni tayin edecek olan diğer türevlere dönüşür.

Penisiline allerjisi olduğu bilinen hastaların serumlarında mevcut antikorların özellikleri üzerinde yapılan araştırmalar, bu reaksiyonlara sebep olabilecek en önemli strüktürün esas antijeni tayin eden penisilloamid grubuna ait olduğunu göstermektedir. Penisilloamiddeki amid grubu proteindeki lisin bakiyesinin ihtiva ettiği ε-amino grupları ile birleşir.

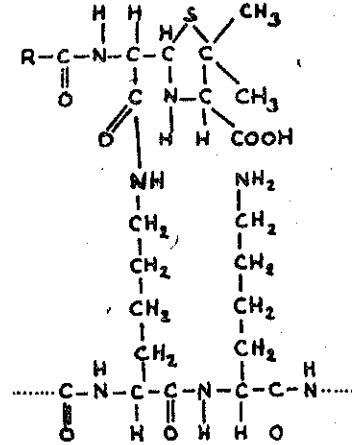
Allerjik şahsın penisilin kullanımından sonra, vücut proteini ile penisilin parçalanma ürünleri arasında bir bağ teşekkül eder ve bu bağa göre özel olan antikorlar gelişir. Penisilin kâfi müddet alınışı ve bunun neticesinde bir protein bağının teşekkülü üzerine allerjik belirtileri meydana getiren antijen-antikor reaksiyonu vukubulur. Bazı vak'alarda allerji belirtileri, penisilin ilk kullanılışını müteakip ortaya çıkar.

Allerjik reaksiyonların önlenmesi:

Penisilin allerjisini tamamen önlemek ancak ilâci hiç kullanmamakla mümkündür. Herhangibir ilâca karşı hassasiyeti olduğunu bilen bir şahıs her zaman bu hususta dikkatli davranmalıdır.

Penisilin allerjisinden şüphelenildiği vak'alarda hekim, mevcut birkaç test yardımı ile hakikati ortaya koyabilir. Bununla beraber bu testlerin teşhis için tam kesinlikle kullanılacağı iddia edilemez. Bütün testlerde negatif netice sadece hastanın penisiline karşı, testin pozitif olduğu duruma nazaran daha az reaksiyon kabiliyetinde olduğunu gösterir. Testler pozitif olduğu takdirde, hekimi penisilin tatbikinde daha dikkatli olması hususunda ikaz etmesi bakımından önemli bir değer taşır.

1. *Penisilloil-polilisin deri testi:* Antikorla reaksiyona giren, fakat antikor teşekkülünü durdurmamayan bileşikler ideal test maddeleridir. Penisilloil-polilisin (Şekil 2.) polilisinin alkali eriyiğinin penisi-



Penisilloil-polilisin

Şekil. 2

linle muamelesi suretile hazırlanır. Bu suretle polimer molekül için çeşitli sayıda penisilloil grupları ihtiva eden bir polimer teşekkül eder. Eriyik, penisilloil grubuna karşı antikoru bulunan bir şahsa deri içine enjekte edildiğinde görülebilen bir reaksiyon vukubulur. Eriyikteki penisilloil konsantrasyonu 10^{-5} molar olduğu halde, penisiline allerjisi olan şahıslar arasında yapılan test neticesinde, bu şahısların % 50 sinde müspet cevap alınmıştır.

2. *Penisilin deri testi:* Bazı şahıslarda penisilloil-polilisin ile beklenen netice elde edilememektedir. Penisiline karşı reaksiyonu olanlardan bazılarının penisilloil-polilisin'e karşı hassasiyet göstermedikleri vakidir. Umumiyetle çok az miktarda (20 ünite civarında) penisilin deri içine enjekte edilir. Çok az miktarda penisilin kullanıldığı hallerde dahi bazı hafif anaflaktik tehlikenin mevcut olduğu belirtilmektedir. Son senelerde yapılan araştırmalara göre en iyi neticelerin peni-

silin ve penisilinin parçalanma mahsul-
lerinin birlikte test reaktifi olarak kulla-
nıldığı hallerde elde edildiği ortaya kon-
muştur.

3. *Hemaglutinasyon testi:* Kırmızı
kan hücreleri penisilinle muamele edildi-
ğinde penisilin bünyelerine girer ve peni-
siline karşı antikor mevcudiyetinde aglu-
tinize olur. Bu suretle penisiline karşı al-
lerjik olması muhtemel hastaların kanları
bu teste tabi tutulabilir. Penisilin tedavi-
si gören hemen hemen bütün şahıslarda
pozitif reaksiyon vermekle beraber, bu
test için de bazı istisnalar mevcuttur.

Yeni penisilinler :

6-APA in tecrid edilmesini müteakip
1959 da birçok yeni penisilinler kullanı-
maya başlanmıştır. Bunlar sadece (Şekil
1. R) yan zincirde değişiklik gösteren bi-
leşiklerdir. Fakat hepsinin ilk kullanılan
penisilinlere nazaran üstünlükleri vardır.
Allerjik reaksiyonlar yeni penisilinler
için de mevzuubahis olacağına göre bazı
hususların aydınlatılması gerekir. Penisi-
lin G alındıktan sonra kullanılan yeni pe-
nisilinlerin proteinle antijen teşkil edip
etmediği ve yeni penisilinlerin hiç penisi-
lin G kullanmamış hastalarda allerji hu-
sule getirip getirmediği hususlarına he-
nüz tam kesinlikle cevap vermek müm-
kün değildir. Yalnız bütün yeni penisi-
linlerin allerjik reaksiyonlar gösterdiği
aşıkârdır. Hepsi de penisiline aşırı hassa-
siyeti olan şahıslarda kuvvetli tehlike gös-
teren ilaç olarak düşünülmektedir. Bu-
nunla beraber, benzil penisiline karşı al-
lerjik reaksiyon gösteren bazı hastalara
yeni penisilinler tatbik edildiği zaman
allerjik belirtilerin görülmediği bazı vak'-
alar da mevcuttur.

Allerjik reaksiyonlar karşısında ec- zacının rolü:

Eczacı, hasta ile olan yakın teması
ve ikna edici durumu sayesinde penisilin
allerjisinin önlenmesi hususunda yardım-
cı olabilir. Yine eczacı, ekseriyetle bir has-
tanın derdini söyleyeceği tek insandır;

meselâ kaşıntı veya vücuttaki kızallıklar
ki bunlar herhangi bir ilâcın reaksiyonu
neticesinde olabilir. Hekim bu durumdan
hiç haberdar olmayabilir ve müteakip
günlerde ilâcın kullanılmasını şiddetle
tavsiye ederek kötü neticelere yol açabi-
bilir. Eczacının bu gibi hallerde mes'uliyeti
sadece hekimi haberdar etmekten daha
ileri gidecektir. Hasta şiddetli tehlikeye
karşı ikaz edilecek ve ilâcın reaksiyonu-
nun tamamını hekime anlatması için
kendisine nasihat verilecektir.

Penisilin gibi özel bir ilâca karşı has-
sasiyeti bilinen şahısların bu durumlarını
bildiren kartlarını yanlarında taşımaları
birçok memleketlerde başarı ile tatbik edi-
len usullerdendir. Bu kartların taşınması-
nın faydalarını da hastalara anlatmak yi-
ne eczacıyı ilgilendirir.

İlâca hassasiyeti olan hastalar bazı
memleketlerde eczacılar tarafından tutu-
lan özel defterlerde kayıtlıdır. Bu kayıtlar
ilâç allerjisinden korunma bakımında
çok faydalı olmaktadır.

Penisilini gerekli olmayan vak'alar-
da da istisnasız kullanma temayülü var-
dır. Bu temayül allerjik reaksiyonların
artışı ile biraz azalmıştır. Allerjik teza-
hürlerin yanısıra bir de ilâca alışkanlık
husule gelmektedir ki bu alışkanlık ile-
ride penisilin tedavisini icap ettiren hal-
lerde kendisini göstermekte ve ilâcı tesir-
siz hale getirmektedir.

Penisilinin ayrıca imalât sırasında
diğer ilâçlara bulaşması son senelerde dik-
kati çeken hususlardan biri olmuştur. Bu
bakımdan parenteral ilâçlarda maksima
tek doz için 0.05 üniteden daha az peni-
siline ve ağızdan alınan ilâçlarda maksima
tek doz için 0.5 üniteden daha az pe-
nisiline müsamaha edilmektedir. Bu mik-
tardan aşımının allerjiye hassasiyet gös-
teren şahıslarda ciddi tehlikeye sebep ola-
cağı aşıkârdır.

0.5 ünite penisilin takriben 0.3 mik-
rogramdır ve bu miktar çıplak gözle gö-
rülebilir. Böylece penisilinli preparatların
hazırlandığı kaplar dikkatle temizlenme-

diği takdirde, aynı kaplarda hazırlanan diğer preparatların penisilinle bulaşması mümkündür.

Netice olarak, tedavide çok kullanılan penisilinın allerjik tezahürlerine engel olmak başta eczacının yüklendiği vicdani mes'uliyetler bakımından görevleri arasındadır. Bu hususta gösterilen azami titizlik, ilâcın nisbeten tehlikesiz kullanılmasını sağlayabilir. Aksi halde her gün artan değişik menfi tezahürler ilâcın tatbikini imkânsız kılacaktır.

SUMMARY

Penicillin is one of the major cause of drug hypersensitivity reactions. The types of the allergic reactions to penicillin are anaphlactic schock which is the most serious type, and urticarial lesions and serum sickness.

Allergic reactions are mediated by interaction of an antibody with an antigen to which it is specific. Penicillin can not directly form antibody. First it must combine chemically with a body protein. Penicillin decompose and the following degradation products: penicillenic acid,

penicilloic acid and 6-aminopenicillanic acid may conjugate directly with protein, and as a result of this antibodies are developed which are specific for this conjugate. Then antigen-antibody reaction occurs resulting in symptoms of allergy.

There are following value tests for penicillin allergy: penicilloyl-polylysine skin test, penicillin skin test and hemagglutination test. The value of the tests is that in those cases in which a positive result is obtained, the physician is warned to exercise great care administering penicillin.

The pharmacist has a great responsibility on these subjects. He must warn the patient about this danger and advise him to give the complete history of the drug reaction to a physician.

On the other hand the pharmacist must be very careful in preparing the prescriptions. Utensils used in preparing penicillin prescriptions must be cleaned well. Unless they are not cleaned, the other prescriptions prepared with the same utensils may contain penicillin contamination. Thus it may be dangerous for the allergic patients.