

پنی سیلین که جزء داروهای بتالاکتام می باشد، در اواسط سال ۱۹۴۰ توسط فلمینگ کشف شد. تعداد آنتی بیوتیکهای بتالاکتام روز به روز بطور فزاینده ای افزایش می یابد. هم اکنون ۴۶ آنتی بیوتیک بتالاکتام در ایالات متحده مورد تایید قرار گرفته است. پنی سیلین اگر در دوزهای متوسط استفاده شود، عوارض سمی چندانی سوای آلرژی ندارد. در حقیقت سمیت اصلی آنتی بیوتیکهای بتالاکتام واکنشهای آلرژیک است. اولین مورد آنافیلاکسی به پنی سیلین در سال ۱۹۴۶ گزارش شد و اولین مرگ ناشی از حساسیت به پنی سیلین در سال ۱۹۴۹ بوقوع پیوست.

واکنشهای آلرژیک در ۴۰-۷ مورد از هر ۱۰۰۰ مورد افراد تحت درمان با پنی سیلین دیده می شود. واکنشهای آنافیلاکتیک در ۱۵-۴ مورد در هر صد هزار و مرگ و میر ناشی از آنافیلاکسی به بتالاکتام در یک نفر در هر ۱۰۰۰۰۰-۳۲۰۰۰ مورد تحت درمان پنی سیلین اتفاق می افتد (واکنشهای آنافیلاکتیک پنی سیلین ناشی هستند و در ۲/۰ درصد از ۱۰۰۰۰ رخ داده که ۰/۰۰۱ درصد از صد هزار مورد منجر به مرگ می گردد). مطالعات نشان داده اند که بیش از نیمی از واکنشهای دارویی آلرژیک در بیماران بستری مربوط به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام هستند. طیف وسیعی از واکنشهای ناشی از آنتی بیوتیکهای بتالاکتام گزارش شده است.

تقسیم بندی واکنشهای آلرژیک:

۱_ سیستم طبقه بندی ایمونوپاتولوژیک Gell & Coombs

۲_ سیستم تقسیم بندی Levine's براساس زمان شروع واکنش

۳_ تقسیم بندی براساس تظاهرات بالینی غالب

واکنشهای ایدیوپاتیک: بعضی از واکنشهای آنتی بیوتیکهای بتالاکتام پاتوژنز مشخصی ندارند و در تقسیم بندی Gell & coombs جای نمی گیرند. این واکنشها شامل کهیر، اگزانتهم ماکولوپاپولر،

واکنشهای حساسیت به نور، واکنشهای ثابت دارویی [1] و درماتیت اکسفولیاتیو هستند. شایعترین این واکنشها، راشهای ماکولوپاپولر هستند که در ۲-۳ درصد موارد دیده می شوند.

راشهای آمپی سیلین در افراد در ۵/۲-۹/۵ درصد افراد به ظاهر سالم روی می دهد. زمانی که در مبتلایان به عفونت E.B.V و سیتومگالوویروس یا در بیماران به ALL1 از آمپی سیلین یا آموکسی سیلین استفاده شود، در ۶۹-۱۰۰ درصد موارد این راشها ظاهر می شود. سایر واکنشهای با مکانیسم ناشناخته شامل سندرم استیونس-جانسون (بصورت راش (معمولاً اریتم مولتی فرم) بعلاوه درگیری ۲غشای مخاطی یا بیشتر)، سندرم Iyell و T.E.N (Toxic epidermal necrolysis) می باشند. واکنشهای پسودوآنافیلاکتیک بعد از تزریق عضلانی یا وریدی پنی سیلین پروکائین مشاهده شده است. بنظر می رسد که این واکنشها ترکیبی از عوارض توکسیک و آمبولیک باشند.

حساسیت مفرط به پنی سیلین :

پنی سیلین شایعترین علت واکنشهای شدید آلرژیک دارویی در کودکان می باشد. گزارشات نشان داده اند که آنافیلاکسی به دنبال مصرف دارو از راههای تزریقی، خوراکی، موضعی و استنشاقی بروز می کند؛ هر چند احتمال بروز آنافیلاکسی از راه تزریقی بیشتر از راههای دیگر است. تاکنون ۶ مورد مرگ و میر ناشی از پنی سیلین خوراکی گزارش شده است. جدیداً" معتقدند که شاید علت این تفاوت در بروز آنافیلاکسی در روش مصرف پنی سیلین، مربوط به دوز تجویزی باشد. در صورتی که پنی سیلین در دوزهای بالای خوراکی (مثلاً در درمان سوزاک) تجویز شود، میزان بروز واکنشهای آلرژیک هیچ تفاوتی با تزریق عضلانی پنی سیلین پروکائین با همان دوز ندارد. از طرفی بعلت تشخیص نادرست، ۸۵ درصد بیماران که به پنی سیلین واکنش نشان داده اند، ممکن است در صورت تجویز دارو بتوانند آن را تحمل نمایند.

پنی سیلین ترکیبی با وزن ملکولی کم است و تنها هنگامیکه با حاملی چون پروتئین، پلی ساکارید یا غشای سلولی ترکیب شود قادر به ایجاد واکنش ایمنی می باشد. متعاقب جذب پنی سیلین G، حلقه بتالاکتام باز شده، با پروتئینهای بافتی واکنش نشان داده و گروه بنزیل پنی سیلوئیل (B.P.O) تشکیل می

گردد. B.P.O بعنوان شاخص اصلی حساسیت آلرژیک شناخته شده است؛ زیرا ۹۵ درصد بنزیل پنی سیلین به این صورت واکنش ایجاد می کند. بقیه هاپتن های موجود که همانا شاخصهای فرعی هستند، Benzyl penicilloate-Benzyl penicillin که مجموعاً (MDM) Minor determinant Mixture نامیده می شوند، عامل ایجاد کننده ۵ درصد موارد واکنشهای زودرس می باشند. بنابراین برای پنی سیلین و دیگر آنتی بیوتیکهای بتالاکتام آنتی بادیهای IgE در برابر تعدادی از شاخصهای هاپتینی (اصلی و فرعی) ساخته می شوند.

واکنشهای آنافیلاکتیک پنی سیلین معمولاً به واسطه وجود IgE در برابر شاخصهای فرعی است؛ اگر چه بعضی از واکنشهای آنافیلاکتیک در بیمارانی که فقط آنتی بادی IgE اختصاصی دارند، اتفاق می افتد. واکنشهای کهیری تسریع شده و تاخیری معمولاً ناشی از IgE اختصاصی پنی سیلوئیل است (شاخص اصلی). IgE و IgM اختصاصی برای B.P.O موجب بروز کم خونی همولیتیک، بثورات ماکولوپاپولر و کهیر می شوند.

پاسخ ایمنی به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام در درصد کمی از بیماران مصرف کننده پنی سیلین روی می دهد و فقط در کسری از این بیماران تظاهر بالینی آلرژیک بتالاکتام حادث می شود. بروز پاسخ ایمنی به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام احتمالاً منشأ ژنتیکی دارد. نیمه عمر آنتی بادیهای IgE علیه بتالاکتام می تواند به کوتاهی ۱۰ روز تا بیشتر از ۱۰۰۰ روز باشد. قاعدتاً در فردی که پاسخ آنتی بادی IgE اختصاصی بتالاکتام به صورت مداوم دارد، خطر واکنشهای آلرژیک به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام بیشتر از کسانی است که آنتی بادی IgE آنها سریعاً ناپدید می شود.

بنظر می رسد که وجود سابقه اتوپی (رینیت آلرژیک، آسم یا درماتیت اتوپیک) عامل خطر غیر وابسته در شدت آلرژیک بتالاکتام باشد. اگر چه اشخاص اتوپیک (مخصوصاً آنهایی که آسم دارند) بیشتر در معرض واکنشهای شدید و کشنده ناشی از آنافیلاکسی هستند؛ اشخاصی با سابقه قبلی واکنش به پنی سیلین ۴-۶ برابر افراد بدون این سابقه در خطر واکنش آنافیلاکسی می باشند. به دلیل آنکه جدیدترین و کشنده ترین

واکنشهای آلرژیک به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام در افرادی که هرگز واکنش قبلی آلرژیک نداشته اند، دیده شده است، سابقه منفی آلرژی به بتالاکتام نباید نادیده گرفته شود.

یک بررسی Randomized نشان داد که تست پوستی روتین پنی سیلین در افراد دارای سابقه قبلی منفی ارزش ندارد. بنابراین تست پوستی فقط برای بیمارانی که آلرژی قبلی به بتالاکتام دارند، توصیه می گردد. عموماً آنتی بادیهیهای IgE اختصاصی بتالاکتام با گذشت زمان کاهش می یابند. Sullivan گزارش کرده که تستهای پوستی که در ساعات اول یا ۲ ماه بعد از واکنش آلرژیک انجام می گیرد، در ۹۰- ۸۰ درصد موارد مثبت است. بیمارانی که در پی مصرف داروهای بتالاکتام واکنشهای مشابه Serum Sickness دارند، غالباً پاسخ آنتی بادی مقاوم داشته و ممکن است برای چندین سال در معرض خطر باقی بمانند. علیرغم اینکه تصور می شود واکنشهای آلرژیک پنی سیلین در بچه ها (کودکان) و افراد مسن کمتر از سایرین اتفاق می افتد، در صورت بروز این واکنشها در افراد مسن خطر مرگ بالا است.

بحث:

چگونه افراد حساس به پنی سیلین را تشخیص دهیم؟ تقریباً ۲۰-۵ درصد بیماران سابقه قبلی واکنش به بتالاکتام دارند. برای پرهیز از تشخیص نادرست بیماران تحت عنوان "حساس به پنی سیلین"، حساسیت مفرط به پنی سیلین را می توان از طریق آزمونهای جلدی با شاخصهای اصلی و فرعی تشخیص داد.

شاخص اصلی (Penicilloyl) را می توان با تست پوستی که در بازار با نامهای تجارتي:

Penicilloyl-Polylysine=PPL

Milwackee, W1, Swartz pharma

Milkwaukee, PRE-PEN

در دسترس است، بررسی نمود. شاخصهای فرعی به شکل تجارتي در دسترس نیست و می توان آنها را از پنی سیلین G رقیق شده با سالین به غلظت 10000 u/ml تهیه نمود. این تست پوستی باید در ابتدا به روش آزمون خراش (prick puncture) بصورت Epicutaneous انجام شود. اگر بعد از ۱۵ دقیقه هیچ سفتی در محل تزریق (اندوراسیون) یا علامت سیستمیک ظاهر نشود، تزریق داخل جلدی (Intradermal) در روی ساعد (بطوری که محل تزریق ۳-۴ میلی متر برآمده گردد) انجام می شود. اندوراسیون بعد از ۱۵-۲۰ دقیقه خوانده می شود و اگر بیش از ۵ میلی متر باشد، تست مثبت تلقی می شود. انجام آزمون pre-pen با پنی سیلین G، ۹۵ درصد واکنش دهنده های احتمالی را مشخص خواهد کرد. آزمونهای جلدی، مشخص کننده واکنشهای بدون واسطه ایمونوگلوبولین نمی باشند. تست پوستی پنی سیلین باید با PPL [2] ، MDM [3]، یک کنترل مثبت (هیستامین) و یک کنترل منفی صورت گیرد. آنتی هیستامینها، ضدافسردگیهای سه حلقه ای (TCA) و داروهای آدرنرژیک نتیجه تست پوستی را مختل می کنند و باید حداقل ۴۸ ساعت قبل از انجام تست پوستی قطع شوند.

واکنشهای سیستمیک در تقریباً ۱ درصد موارد تست پوستی اتفاق می افتد که معمولاً خفیف هستند؛ اما می توانند خطرزا باشند. بنابراین باید تست جلدی در حضور پزشک و داروهای موردنیاز برای درمان آنافیلاکسی صورت گیرد. در مطالعات بی شماری که با PPL و تست پوستی شاخصهای فرعی (MDM) انجام شده است، فقط در ۷-۳۵ درصد بیمارانی که سابقه حساسیت به پنی سیلین را می دهند، تست پوستی مثبت بوده است؛ اگر چه در مطالعه دیگری تعداد موارد مثبت ۶۳ درصد گزارش شده است. عموماً با گذشت زمان حدوث واکنشهای آلرژیک، از شیوع تست پوستی مثبت پنی سیلین کاسته می شود؛ ولی بعضی از بیماران آنتی بادیهیهای مادام العمر دارند. بنابراین ۶۳-۶۵ درصد بیمارانی که سابقه آلرژی به پنی سیلین دارند و تست پوستی نیز این حساسیت را نشان می دهد، می توانند به سلامتی آنتی بیوتیک را دریافت کنند. در صورت سابقه منفی آلرژی به پنی سیلین میزان تست پوستی مثبت حدود ۲ درصد است.

تجارب گسترده جهانی بر روی ۲۰۰۰۰ بیمار نشان داده که افراد دارای سابقه قبلی حساسیت به پنی سیلین، در صورت منفی بودن تست پوستی اینترا درمال با PPL و MDM می توانند مجدداً با پنی

سیلین یا آنتی بیوتیکهای مشابه آن تحت درمان قرار گیرند. در بیماری با تاریخچه قبلی آلرژی به پنی سیلین و تست پوستی PPL و MDM منفی در صورت تجویز پنی سیلین واکنش‌های با واسطه IgE در ۱۵-۲ درصد موارد رخ می دهد. چنین واکنش‌هایی تقریباً همیشه ملایم بوده و خودبخود کنترل می شوند. در ایالات متحده آنافیلاکسی به پنی سیلین دارای بیماران تست پوستی منفی گزارش نشده است. زمانی که بعد از تست پوستی منفی پنی سیلین داده شود، تقریباً در ۳-۱ درصد بیماران، کهیر یا دیگر واکنش‌های پوستی ملایم رخ می دهد. اگر شاخص اصلی پنی سیلین به تنهایی استفاده شود، تقریباً ۲۵-۱۰ درصد از تمامی واکنش‌ها نادیده گرفته می شود. اگر تنها از بنزیل پنی سیلین G به غلظت 10000 u/ml که نقش شاخص فرعی را ایفا می کند، استفاده شود، ۱۰-۵ درصد بیماران دارای حساسیت نادیده گرفته می شوند. به دلیل آنکه ممکن است تجویز مجدد آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام فرد با تاریخچه قبلی را حساس کند، در صورت وجود سابقه یک واکنش قبلی با واسطه IgE، قبل از هر دوره جدید آنتی بیوتیک بتالاکتام، تست مجدد بیمار توصیه می گردد. تعداد معدودی از بیماران علیرغم تست پوستی مثبت با دوزهای درمانی پنی سیلین درمان شده اند. احتمال خطر واکنش‌های آلرژیک فوری یا تسریع شده، از تقریباً ۱۰ درصد با سابقه منفی تا ۷۰-۵۰ درصد با سابقه مثبت متغیر است. بنابراین اگر تست‌های پوستی مثبت بودند، در صورت در دسترس بودن آنتی بیوتیک‌های دیگری که Cross reaction با پنی سیلین ندارند و به همان میزان موثر هستند، باید آنها را جایگزین پنی سیلین نمود. بیماران دارای سابقه درماتیت اکسفولیاتیو، سندرم استیونس جانسون یا سندرم lyell کنتراندیکاسیون مطلق برای تجویز پنی سیلین دارند و نباید تست پوستی هم در آنها انجام گیرد. تست‌های پوستی در واکنش‌های بدون واسطه IgE (شامل تب دارویی، Serum Sickness، تب دارویی، سیتوپنی، نفریت بینابینی، درماتیت تماسی یا اگزانتم ماکولوپاپولر) ارزشی از نظر پیشگیری ندارند.

در تقریباً ۳-۰/۶ درصد بیماران با سابقه حساسیت به پنی سیلین تفسیر تست‌های پوستی پنی سیلین امکان پذیر نمی باشد.

واکنشهای حساسیتی نوع II مثل آنمی همولیتیک، سیتوپنی و نفریت بینابینی، معمولاً بدنبال دوز بالا و درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیکهای بتالاکتام روی می دهد. در بیشتر این بیماران دوره درمانی کوتاه بتالاکتام با دوزهای متوسط قابل تحمل است. تست پوستی پنی سیلین جهت بررسی واکنشهای نوع I ارزشمند است؛ اما با این تست واکنشهای نوع II و III قابل پیش بینی و پیشگیری نیستند. اگر تستهای پوستی منفی بوده و تجویز آنتی بیوتیکهای بتالاکتام قویاً اندیکاسیون داشته باشد، تجویز دوز تدریجی با Observation دقیق را می توان مدنظر قرار داد. اگر سیتوپنی، آنمی همولیتیک، هماچوری و پروتئینوری رخ دهد، درمان باید متوقف گردیده و دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید تجویز شود.

روشهای Solid-phase-immunoassay مثل RAST [4] جهت ردیابی آنتی بادیهای IgE سرم در برابر شاخصهای اصلی انجام گرفته، ولی در حال حاضر انجام این تست جهت تشخیص آنتی بادیهای IgE در برابر شاخصهای فرعی مقدور نیست. بعلاوه صرف وقت زیاد، گران بودن و حساسیت کمتر این تست جهت مشخص نمودن شاخصهای ماژور و غیرعملی بودن آن جهت شاخصهای فرعی، استفاده از این روش و روشهای مشابه به مطالعات invitro برای مصارف کلینیکی محدود شده است.

روش پیشنهادی تست پنی سیلین در ایران :

ابتدا ویال پنی سیلین G کریستال ۵۰۰ هزار مول واحد را در ۳ سی سی آب مقطر حل کرده (۱) سی سی از این محلول حاوی ۱۰۰۰۰۰ u/ml پنی سیلین G می باشد) و ۱ سی سی از این محلول را با ۱۰ سی سی آب مقطر رقیق نمائید. هر میلی لیتر از این محلول آماده تست ۱۰۰۰۰ u/ml پنی سیلین G دارد. ابتدا یک قطره از این محلول را بصورت خراش روی پوست قرار داده و پس از گذشت ۳۰-۲۰ دقیقه اگر نتیجه منفی بود، ۰/۰۲ سی سی از این محلول را با سرنگ انسولین ۱۰۰ واحدی کشیده و بصورت اینترادرمال تزریق می کنید. در صورت منفی بودن تست جلدی پس از ۳۰-۲۰ دقیقه (با تأیید پزشک) پنی سیلین تزریق گردد. لازم به ذکر است که کودکان زیر ۱۲ سال نیاز به انجام تست پوستی ندارند.

واکنشهای متقاطع میان آنتی بیوتیکهای بتالاکتام :

سفالوسپورین ها: بعد از اینکه سفالوسپورین مورد استفاده بالینی قرار گرفت، واکنشهای آلرژیک در بیماران حساس به پنی سیلین با مصرف این دارو گزارش شد و بحث در مورد واکنش متقاطع بین پنی سیلین و سفالوسپورین بالا گرفت. شیوع بالینی واکنش متقاطع بین پنی سیلین و سفالوسپورین احتمالاً " کم است، اما موارد نادری از این واکنش متقاطع آنافیلاکتیک که مهلک بوده، اتفاق افتاده است. خطر تجویز سفالوسپورین نسل اول به بیماران دارای تست پوستی مثبت به پنی سیلین، کمتر از میزان تجویز خود پنی سیلین بوده؛ اما هنوز هم در حدی بوده است که قابل چشم پوشی نیست.

آنتی بادیهای نسل دوم و سوم سفالوسپورین غالباً بر علیه زنجیره جانبی است تا ساختمان حلقوی و بنابراین واکنش متقاطع با پنی سیلین در آنها کمتر از سفالوسپورینهای نسل اول می باشد. بیماران دارای تست پوستی مثبت پنی سیلین بهتر است سفالوسپورین دریافت نکنند مگر اینکه داروی جایگزین مطلوبی وجود نداشته باشد که در این حالت نیز استفاده از سفالوسپورین باید با احتیاط کامل صورت گیرد (۱) .

ولی از سوی دیگر برخی صاحب نظران معتقدند که مصرف سفالوسپورین ها در بیماران حساس به پنی سیلین خطر زیادی نداشته و تست پوستی پنی سیلین نیز نمی تواند خطر احتمالی را پیش بینی کند (۵).

منابع:

1 _ Mandell benneti dolin: Infectious disease: 1995 4th edition.

2 _ Behrman-Kliegman-Arvin: Nelson textbook of pediatrics: 1996, 15th editon

3 _ Hassisons: principles of internal medicine: 1994, 14th editon.

۴ _ دکتر بیژن جهانگیری، فارماکولوژی پزشکی گات جلد ۲ سال ۱۳۷۱ چاپ اول.

- 6- Fixeddrug reactions
- 7- Acute lymphocytic leukemia
- 8-Penicilloyo Polylysine
- 9- Minor Determinant Mixture
- 10- Radio Allergo Sorbent Test
- 11 - Acute Rheumatic Fever