


# OLGU SUNUMU: AZİTROMİSİN PROVOKASYONU ESNASINDA ANAFİLAKSİ

## CASE REPORT: ANAPHYLAXIS DURING AZITHROMYCIN PROVOCATION

Ayşe SÜLEYMAN<sup>1</sup> , Esra ÖZEK YÜCEL<sup>1</sup> , Sevgi SİPAHİ ÇİMEN<sup>1</sup> , Zeynep HIZLI DEMİRKALE<sup>1</sup> ,  
Cevdet ÖZDEMİR<sup>1,2</sup> , Zeynep TAMAY<sup>1</sup> , Nermin GÜLER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** A.S. 0000-0002-9190-6849; E.Y.Ö. 0000-0003-3712-2522; S.S.Ç. 0000-0003-3026-0906; Z.H.D. 0000-0001-6159-9895; C.Ö. 0000-0002-9284-4520; Z.T. 0000-0002-3200-5493; N.G. 0000-0002-9702-0491

**Cite this article as:** Suleyman A, Yucel Ozek E, Sipahi Cimen S, Hizli Demirkale Z, Ozdemir C, Tamay Z, et al. Case report: anaphylaxis during azithromycin provocation. J Ist Faculty Med 2021;84(2):278-80. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0098

### ÖZET

Klaritromisin ve azitromisin çocuklarda sık kullanılan oral makrolid antibiyotiklerdir. Makrolidler düşük alerjenitelerinden dolayı nispeten güvenli antibiyotiklerdir yine de hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilecekleri bilinmektedir. Azitromisin, klaritromisine kıyasla daha ağır reaksiyonlar yapabilmektedir. En sık reaksiyon makülopapüler döküntüdür ve makrolidlerle ilişkili anafilaksi son derece nadirdir. Bugüne kadar az sayıda makrolidlerle ilişkili anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Makrolid alerjilerinin tanısı için deri testleri yeterli değildir ve kesin tanı için oral provokasyon testi yapılması gerekmektedir. Burada amoksisilin-klavulanik asit ve klaritromisini tolere edemediği provokasyon testi ile gösterilmiş ve oral azitromisin provokasyon testi sırasında anafilaksi gelişen bir vakayı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Anafilaksi, azitromisin, ilaç alerjisi, ilaç provokasyon testi

### ABSTRACT

Clarithromycin and azithromycin are the most frequently prescribed oral macrolide antibiotics for children. Macrolides are relatively safe antibiotics due to their low allergenicity, but are nevertheless known to cause hypersensitivity reactions. Azithromycin appears to be responsible for severe reactions more often than clarithromycin. The most common reactions are maculopapular exanthems, and macrolide-induced anaphylaxis is exceptionally rare. Skin tests are not enough for the diagnosis of macrolide allergies, and oral provocation tests are necessary for a definite diagnosis. Here, we present a case of anaphylaxis during oral provocation with azithromycin, in which intolerance to amoxicillin-clavulanic acid and clarithromycin have been verified by provocation testing previously.

**Keywords:** Anaphylaxis, azithromycin, drug allergy, drug provocation test

### GİRİŞ

Makrolidlere karşı bildirilen reaksiyonlar daha çok ürtikeryal veya makülopapüler döküntü şeklindedir (1, 2). Makrolid alerjisi tanısında deri testlerinin güvenilirliği ve kullanılan iritan olmayan ilaç konsantrasyonları ile ilgili fikir birliği yoktur (3-6). Ancak kesin tanı için ilaç provokasyon testi (İPT) yapılması gerektiği görüşü ortaktır (7, 8). Azitromisinin, klaritromisine göre daha alerjenik olduğu

ve aralarında çapraz reaksiyon olabileceği bildirilmektedir (6).

Alerji polikliniğine ilaç alerji şüphesi ile başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünde birden fazla ilaç ile reaksiyon öyküsü vardır ancak doğrulanma oranı çok düşüktür (7).

Klaritromisin ve amoksisilin klavulonik asit ile pozitif ilaç provokasyon testi olması nedeniyle alternatif ilaç bulmak

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** draysesuleyman@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 09.12.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 15.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 25.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 04.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

için yapılan azitromisin provokasyon testinde anafilaksi gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta ilaç alerjisi şüphesi ile birimize yönlendirildi. Hastanın altı aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile oral yoldan klaritromisin kullandığı dönemde ilk uygulama dozundan 30 dakika sonra ürtikeryal döküntüsü gelişmesi nedeni ile tedavisi kesilmiş. Ayrıca, bir yaşında iken amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin ikinci gününde, son dozdan 30 dakika sonra makülopapüler döküntüsü olmuş ve ilaç kesilmiş. On dört aylık iken tekrar klaritromisin kullanılmış ve ilk dozdan 30 dakika sonra ürtikeryal döküntü tekrar gelişmiş, ürtikere rağmen setirizin eklenerek klaritromisin tedavisi bir haftaya tamamlanmış. Bu süreçte döküntüleri azalmış, ancak tamamen gerilememiş. Yirmi dört aylıkken tekrar oral amoksisilin-klavulanik asit kullanımı esnasında makülopapüler döküntüsü gelişmiş.

Altı aylıkken başlayan hışıltı şikayeti olan hastaya iki yaşından itibaren düzenli flutikazon propionat 200 mcg/gün kullanması önerilmiş. Ablasında bir kez oral amoksisilin-klavulanik asit kullanımı sonrası döküntü olmuş, ancak daha sonraki kullanımında herhangi bir reaksiyon gözlenmemiş. Hastanın iki teyzesinde de ağrı kesicilere ve adını bilmedikleri antibiyotiklere karşı ilaç alerjisi öyküsü varmış.

Geliş muayenesinde; ateş; 36,8°C, solunum sayısı; 14/dk, kalp tepe atımı 85/dk, arteriyel tansiyonu; 98/56 mm/Hg. Tartı:15kg (50p), boy: 98 cm (50-75p) idi. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

## LABORATUVAR TESTLERİ

Hastanın standart alerji deri testi negatifti. Kan sayımında hemoglobin: 12 g/dL, lökosit: 8770 /mm<sup>3</sup>, trombosit; 434.500/mm<sup>3</sup>, total eozinofil: 400/mm<sup>3</sup>. Eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/ saat, immunoglobulin (Ig) E: 272 IU/ml, IgG: 987 mg/dl, IgA:112 mg/dl, IgM: 95 mg/dl idi. Serum triptaz düzeyi: 1,3 ng/ml (normal) olarak saptandı.

### Deri testleri

Hastaya Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (*European Network for Drug Allergy*) rehberine göre ilaç alerjisi için testler yapıldı. Önce deri delme testi (DDT), negatif ise intradermal test (İDT) yapıldı (8).

Hastaya sırası ile benzil penisilin ve sefuroksim sodyum ile deri testleri yapıldı ve her ikisi de negatif saptandı. Klaritromisin deri testi için DDT 50 mg/ml konsantrasyonda, İDT: 0,5 mg/L ve 0,05 mg/L (1:1000) konsantrasyonlarında yapıldı. Hastada yapılan tüm testler negatif saptandı.

## İlaç provokasyon testleri

İlaç provokasyon testleri (İPT) hastane şartlarında, monitörize edilerek yapıldı. Hasta test tamamlandıktan sonra iki saat daha gözlemlendi, reaksiyon olmaması durumunda evde beş gün daha kullanması söylendi.

Provokasyon testleri bir hafta ara ile önce penisilin V, daha sonra sefuroksim aksetil ile yapıldı. Her ikisi de negatif sonuçlandı. Bu testlerden bir hafta sonra oral amoksisilin-klavulanik asit ile iki ay sonra da klaritromisin ile İPT yapıldı. Oral amoksisilin-klavulanik asit ile test esnasında reaksiyon gelişmedi, ancak evde uygulamanın ikinci gününde son dozdan üç saat sonra ürtiker ve anjiyödem gelişmesi nedeni ile ilacın kesildiği öğrenildi.

Klaritromisin ile İPT esnasında ikinci dozdan yirmi dakika sonra ürtikeryal plakları gelişmesi nedeni ile test kesildi ve hastaya oral setirizin verildi.

Klaritromisin ile çapraz reaksiyon olasılığı nedeniyle sekiz hafta sonra azitromisin ile İPT yapıldı. Test esnasında ilk dozdan 10 dakika sonra ürtikeryal döküntü, öksürük, hırıltılı solunum ve nefes darlığı gelişmesi nedeni ile anafilaksi tanısı konuldu. Hastaya 0,15 mg intramusküler adrenalin yapıldı. Hasta 12 saat hastanede izlendi, bifazik reaksiyon gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Makrolidlere bağılı anafilaksi daha çok vaka sunumu şeklindedir. Ben-Shoshan ve arkadaşları astım, besin alerjisi ve atopik dermatit öyküsü olan, dört yaşındaki bir hastada oral klaritromisine bağılı ağır anafilaksi bildirmiştir. Bu hasta daha önce klaritromisini tolere edebiliyorken, tedavinin dördüncü gününde, son dozdan bir saat sonra anafilaksi gelişmiş ve dört kez adrenalin ihtiyacı olmuş. Anafilaksi tablosunun ağır seyretmesi hastanın eşlik eden astımı olması ile ilişkilendirilmiş (9).

Makrolid alerjisinin değerlendirildiği bir çalışmada testleri tamamlanabilen 66 hastanın üçünde (%4,5) azitromisin ile anafilaksi olduğu bildirilmiş, bir hastada intravenöz azitromisinin ikinci dozunda anafilaksi geliştiği belirtilmiştir. Bu hastada klaritromisin ile de anafilaksi öyküsü mevcut olduğu, diğer hastalardan birinde oral azitromisinin ilk dozundan, diğerinde ise ikinci dozundan sonra anafilaksi geliştiği bildirmiştir. Bu çalışmada azitromisin 1:10000 konsantrasyonda intravenöz ilaç formunu kullanarak deri delme ve İDT yapılmış. Üç hastanın ikisinde deri delme testlerinde zayıf pozitiflik, diğer hastada ise sadece İDT’de pozitiflik saptanmış. Yazarlar azitromisin ile deri testi deneyimleri az olduğu için tüm hastalara deri delme testi sonucundan bağımsız İDT yaptıklarını ve bu hastalara İPT yapılmadığını belirtmişlerdir (6). Klaritromisin için ise bizim kullandığımız konsantrasyonlarda deri testleri yapılmış.

Klinik olarak hastamızın beta laktam bir antibiyotik ve makrolid grubu bir antibiyotik ile reaksiyonu olmasına rağmen immunolojik mekanizmalarla ilgisi gösterilemedi. Azitromisin ülkemizde intravenöz formu olmaması nedeni ile deri testi yapılamadı, klaritromisinin ise intravenöz preparatı ile yapılan deri testinde pozitiflik saptanmadı. Klaritromisin deri testleri standart değildir, kullanılan maksimum iritatan olmayan konsantrasyonu belirlenmemiştir (10). Bu nedenle hastada klaritromisin deri testinin negatif sonuçlandığı düşünülmüştür. Hastada gelişen reaksiyonun non immunolojik mekanizmalarla olması ya da doğal ilacın reaksiyon yapmayıp reaksiyona yol açan antijenik determinantın klaritromisin metabolitlerden biri ile olması da mümkündür.

İlaça bağılı anafilaksi çocuklarda beta laktam grubu antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağılı bildirilmektedir. Anafilaksi genellikle daha önceden duyarlaşmış olan hastada tekrar karşılaşma sonucu oluşur (11). Daha önce kullanmadığı halde bu hastada azitromisin ile anafilaksi gelişmesi, klaritromisin ve azitromisin arasındaki moleküler benzerlikten kaynaklanan çapraz reaksiyona bağlanmıştır.

Sonuç olarak, bu vaka azitromisinin çocuklarda nadir de olsa anafilaksiye neden olabileceğini, klaritromisin ve azitromisin arasında çapraz reaksiyon olabileceğini, klaritromisin ve azitromisin alerjisi tanısının konulabilmesi için hastane şartlarında deneyimli personel ve uygun ekipman varlığında İPT yapılması gerektiğini göstermektedir.

---

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Veri Toplama- A.S., S.S.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- A.S., A.Ö.Y., Z.H.D.; Yazı Taslağı- A.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.G., C.Ö., Z.T.; Son Onay ve Sorumluluk- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Süpervizyon- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Data Acquisition- A.S., S.S.Ç.; Data Analysis/Interpretation- A.S., A.Ö.Y., Z.H.D.; Drafting Manuscript-A.S.; Critical Revision of Manuscript- N.G., C.Ö., Z.T.; Final Approval and Accountability- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Supervision- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Kuruvilla M. Macrolide Allergy. İn: Khan DA, Banerji A editors. Drug Allergy Testing. St. Louis, Missouri; Elsevier; 2018.p.128-36. [CrossRef]
2. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1):121-6. [CrossRef]
3. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: an extensive review. Pediatr Allergy Immunol 2014;25(6):534-43. [CrossRef]
4. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104(5):417-9. [CrossRef]
5. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yılmaz EA, Sekerel BE. Testing for clarithromycin hypersensitivity: a diagnostic challenge in childhood. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(2):330-2.e1. [CrossRef]
6. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1):121-6. [CrossRef]
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014;69(4):420-37. [CrossRef]
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer WL. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/ EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68(6):702-12. [CrossRef]
9. Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN. Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child. Allergy 2009;64(6):962-3. [CrossRef]
10. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Organ J 2013;6(1):18. [CrossRef]
11. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol 2019;30(3):269-76. [CrossRef]