

## حساسیت نسبت به پنی سیلین و مسئولیت پزشکی

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۲، صفحه ۹۲، ۱۳۴۹

دکتر هوشنگ رشید یاسمی - دکتر صمد قضائی\*

### کیفیت آلرژی:

اگرچه در سال ۱۹۶۷ تجسسات دانشمندان منجر به کشف ناخالصیهایی در پنی سیلین گردید که مسئول حوادث آلرژیک شناخته شد ولی بعدها ثابت گردید که خود هسته پنی سیلین نیز آلرژی بوجود میآورد منتهی هرچه پنی سیلین خالصتر باشد آلرژی آن کمتر خواهد بود.

آلرژی پنی سیلینی بصورت تصادم آنتی ژن و آنتی کر عمل میکند. آنتی ژن عبارت از هاپتن های (Haptens) مشتق از هسته ۶ آمینو پنی سیلیک (6 aminopenicillique) یعنی آسید پنی سیلوئیک (acide Penicilloique) و بخصوص آسید پنی سیلنوئیک (acide penicillenoique) میباشد که در بدن با پروتئین ها توأم شده آنتی ژنهای مسئول واکنشهای ایمونولوژیک را بوجود میآورند. آنتی کرای حاصل در بدن بدو صورت عمل میکند: یا این آنتی-کرها در جریان خون وارد شده و واکنشهای آلرژیک هومرال از نوع آبی و سریع را بوجود میآورند که متأسفانه اغلب واکنشهای آلرژیک نسبت به پنی سیلین از این نوع است یا داخل سلولی باقی مانده (یا بعداً روی سلول تثبیت شده) و واکنشهایی از نوع نسجی و دیررس را ایجاد میکنند.

اگرچه آنتی کرای دسته دوم برعکس آنتی کرای نوع اول هنوز بخوبی شناخته نشده اند معذک ثابت شده که این آنتی کرای گاهی بتهائی و گاهی توأم با آنتی کرای نوع اول در بدن عمل میکند بدینقرار آلرژیک پنی سیلینی ممکن است بیکی از صور زیر تظاهر کند:

– یا فقط از نوع هومرال و زودرس باشد که متأسفانه شامل اکثر موارد بوده و غالباً فوق العاده خطرناک است.

– یا از نوع نسجی و دیررس باشد که کمتر از نوع اول دیده میشود.

– بالاخره ممکن است این دو نوع آلرژیک توأمأ عمل نمایند. نسبت کسانی که به پنی سیلین آلرژیک دارند بحسب مؤلفین مختلف متفاوتست و از ۳٪ درصد تا ۱۰ درصد ذکر شده است. بنظر میآید که این اختلاف مربوط بنوع بیمارانی باشد که از آنها آمار گرفته شده (بحسب اینکه تزریقات پنی سیلین در آن گروه ها فراوان بوده است یا نه).

بهر حال قدر مسلم آنست که آلرژیک پنی سیلینی ممکن است سبب شك و مرگ آبی شده و مسئولیت پزشك را بمیان بیاورد. يك آمار امریکائی برای هر ۱۹۰۰ دز پنی سیلین مصرف شده يك عارضه ذکر کرده و پنی سیلین را در ردیف اول داروهای خطرناك قرار داده است (در توبت دوم Coumadine با يك عارضه در برابر ۳۱۰۰ دز و در ردیف سوم Imipramine با يك عارضه در برابر ۴۶۰۰ دز یادآوری شده است).

### عوامل اتیولوژیک

نوع پنی سیلین: هسته آسید ۶ آمینو پنی سیلانیک 6 (Acide amino penicillanique) که در سال ۱۹۵۹ توسط Batchlor و Chain شناخته شده همانگونه که قدرت آنتی بیوتیکی پنی-سیلین را داراست عامل آلرژیک زای آن نیز محسوب میشود. این هسته در تمامی پنی سیلین ها موجود است و اختلاف آنها با همدیگر فقط از نظر کیفیت زنجیرهای طرفی شان میباشد بدین ترتیب تمامی پنی سیلین ها آلرژیک را هستند (پنی سیلین های نیمه صناعی- پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز- پنی سیلین های گسترده طیف - پنی سیلین های طویل الاثر که در دسته اخیر عاملی که سبب طولانی شدن اثر پنی سیلین میگردد مانند پروکائین خود میتواند مثل يك عامل حساسیت زای اضافی عمل نماید)

مقدار مصرفی: مقدار پنی سیلین مصرف شده چه برای بوجود-

\* آزمایشگاه پزشکی قانونی و طب کار - دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران

را به گروه تقسیم کرده است :

۱- واکنشهای آنی : که بفاصله ۲ تا ۲۰ دقیقه بعد از تجویز بروز میکند و عبارتند از :

- کهیر که ممکن است شدید یا خفیف - موضعی یا عمومی باشد غالباً تولید اریتم مارثینه میکند .

- خارش که معمولاً بثورات جلدی را بدنمال دارد .

- ورم آئریونوروتیک یا ادم دو کوئینک که بیشتر صورت را فرامیگیرد .

باید دانست که این تظاهرات جلدی ممکن است مقدمه شك آنافیلاکتیک باشند و بدینجهت باید بمنزله زنگ خطری تلقی شوند .

- شك آنافیلاکتیک : خطرناکترین عارضه این حساسیت است که در صورت فقدان درمان سریع ممکن است منجر بمرگ گردد - کلاپسوس شدیدی در ظرف چند دقیقه عارض میشود که غالباً با اکراتم عمومی همراه است - در مواردی که شك سبک باشد هیپوتانسیون خفیف بوده و علائم جلدی غلبه دارد .

- حمله نفس تنگی حاد توأم با کریزا اسپاسمودیک که بویژه نزد مبتلایان با سم زیاد دیده میشود .

۲- واکنشهای زودرس : بین ۲ تا ۴۸ ساعت بروز میکند بیشتر بشکل بثورات کهیری است گاهی ورم حنجره نیز دیده میشود - معمولاً اریترودرمی تب داری همراه بالو کوسیتوز و ائوزینوفیلی ظاهر میگردد - ممکن است بشکل اسکارلاتینی یا پورپورائی یا نوئوز نیز مشاهده شود .

۳- واکنشهای دیررس : بعد از روز سوم بروز میکند بیشتر بشکل بثورات جلدی است که با اختلالات عمومی نیز همراه است (مشابه بیماری سرم)

واکنشهای آنی غالباً بعلت وجود آنتی کرهای موجود در خون بروز کرده و از سایر واکنشها فراوانتر میباشدند . سایر واکنشها بعلت آلرژی نسجی بوجود میآیند - بعلاوه واکنشهای از قبیل تب تنها - عوارض عصبی - عوارض خونی ( آنمی همولیتیک - ترومبوسیتوپنی - سندرمهای خونریزی ) نیز ممکن است دیده شود که گاهی تشخیص آنها خالی از اشکال نیست .

### مسئولیت پزشک در درمان با پنی سیلین

#### تجویز پنی سیلین

امروزه قاطبه پزشکان از خطر آلرژی پنی سیلینی مطلع بوده و معتقدند که نباید این دارو بنا بعمادت و بطور مستمر برای هر نوع عفونتی تجویز شود - تشخیص علت عفونت بمنظور تجویز آنتی بیوتیک مناسب لازم میباشد . در مواردی مانند بیماری اسلریا سیفیلیس و پاره ای از استافیلوکوکسیها که پنی سیلین مؤثرترین

آوردن زمینه آلرژی و چه برای ایجاد واکنش ، اهمیت چندانی ندارد یعنی هر مقدار پنی سیلین میتواند زمینه آلرژی را آماده ساخته یاسبب واکنش گردد حتی بنظر بعضی ها ایجاد زمینه آلرژی بامقادیر کم و منقطع پنی سیلین بیشتر از مواردی است که پنی سیلین بطور مداوم و بامقدار زیاد مصرف شده باشد . فقط بنظر میآید که برای تولید آنمی همولیتیک لازم است که مقدار زیاد پنی سیلین از راه وریدی تزریق شده باشد .

راه تجویز پنی سیلین : تمامی طرق تجویز قادر بایجاد واکنش آلرژیک هستند چه تزریقی چه خوراکی و چه جلدی - اگرچه واکنشهای خطرناک بیشتر در صورت تزریق دیده شده ولی موارد شك کشنده بعد از خوردن قرص پنی سیلین یا مصرف شیاف آن نیز ذکر گردیده است . ورود پنی سیلین به بدن از راه پوست غالباً واکنش آلرژی از نوع نسجی مانند اکزما تولید میکند در حالیکه ورود از راه مخاطها ( قطره بینی یا چشم ) قادر بایجاد واکنش هومرال و شك آنافیلاکتیک کشنده میباشد - حمله شدید آسم در اثر آئروسول پنی سیلین زیاد دیده شده است .

#### وضع بیمار

سن - بنظر میآید مؤثر باشد - آمار نشان میدهد که بین کسانی که نسبت به پنی سیلین آلرژی دارند تعداد افرادی که بین ۲۰ تا ۵۰ سال سن دارند از سایرین بیشتر است . البته این آلرژی در تمامی سنین دیده میشود . موارد مرگ در اثر آلرژی پنی سیلین حتی نزد نوزادان نیز ذکر شده است .

زمینه آلرژی - اهمیت زیادی دارد - نسبت کسانی که زمینه آلرژی دارند و به پنی سیلین عکس العمل نشان میدهند سه برابر بیشتر از افراد عادی است بعلاوه بنظر بعضی ها این افراد واکنش شدیدی تری نیز نشان میدهند - انجمله مبتلایان با سم آمادگی بیشتری دارند همچنین کسانی که یک نوبت آلرژی خفیفی نسبت به پنی سیلین نشان داده باشند در دفعات بعد واکنش شدیدتری نشان خواهند داد .

#### حساس شدن بیمار نسبت به پنی سیلین :

حساس شدن بیمار نسبت به پنی سیلین ممکن است بر اثر درمانهای قبلی با پنی سیلین یا ورود این ماده ببدن بطور نامعلوم باشد - مانند مصرف شیر گاوی که تحت معالجه با پنی سیلین بوده یا تزریق واکسن ویروسی که در تهیه آن پنی سیلین بکار رفته است یا بالاخره استفاده از یک ماده غذایی که در تهیه آن از پنی سیلین استفاده شده است ( با توجه بمصرف روزافزون پنی سیلین در صنایع غذایی ) :

#### تظاهرات بالینی

Levine واکنشهای آلرژیک ناشی از حساسیت نسبت به پنی سیلین



ودر صورت وجود آلرژی ممکن است باعث بروز واکنشهای خطرناک و کشنده بشوند.

- تست De weck - این دانشمند توانسته است با تثبیت یک پلی پپتید صناعی با نام Polylysine روی هاپتن Benzyl penicilloil یک مشتق غیر آنتی ژنی بدست بیاورد که در موقع انجام دادن تستهای مربوطه خطری برای شخص نداشته باشد - حوادث ناشی از این تست نادر و خوش خیم میباشد. نتیجه این تست نزد کسانی که حوادث آلرژیک نسبت به پنی سیلین بروز داده باشند ۳۵ تا ۷۵ درصد مثبت است.

تستهای خارج از بدن (In vitro)

این تستها که کوچکترین خطری برای بیمار ندارند از نظر پراتیک مشکلتزر بوده وجود سرویسهای آماده ای را ایجاد میکند و عبارتند از :

- تجسس آنتی کرهای hemagglutinants : وان ارسدل Van Arsdel نشان داده است که بین نتایج حاصل از تست De weck و مقدار آنتی کرهای هم آگلوتینان تطابق وجود دارد. از ۲۹ بیماری که نسبت به پنی سیلین آلرژی نشان داده بودند ۱۷ نفر دارای آنتی کرهای هم آگلوتینان بوده اند - این آنتی کرها از نوع ایمونو گلوبولین های IgG و IgM میباشد که گروه اول در بروز واکنشهای زودرس و گروه دوم در واکنشهای دیررس دخالت دارند.

- تست Shelly : در این تست از Degranulation بازوفیل های خرگوش بعنوان شاهد واکنش آنتی ژن آنتی کرا استفاده میشود - در ۶۰ مورد آلرژی نسبت به پنی سیلین که این تست بکار رفته فقط ۱۰ مورد جواب نادرست بدست آمده است بدین ترتیب این تست حساسترین و مطمئن ترین تست های شناسایی آلرژی پنی سیلین است ولی انجام آن احتیاج به آزمایشگاههای اختصاصی و تکنیسین های ورزیده دارد.

- تست ترانسفورماسیون لنفوبلاستیک (Transformation lymphoblastique) نیز در این مورد بکار رفته ولی احتیاج به آزمایشگاههای اختصاصی دارد.

بطوریکه ملاحظه میشود متأسفانه در حال حاضر تست پاراکلینیکی بی خطر که از نظر پراتیک آسان بوده و در مطب قابل اجرا باشد وجود ندارد چون اپیدرمو تست فقط مشخص آلرژی نسجی است. تستهای اسکاریفیکاسیون و انترادرمو راکسیون خالی از خطر نبوده تستهای خارج از بدن مانند تست Shelly و تجسس آنتی کرهای هم آگلوتینان آزمایشگاههای مجهز و افراد ورزیده ای را لازم دارند و در نتیجه دیستاز سیستماتیک آلرژی پنی سیلینی در مطب توصیه

داروی شناخته شده آنها میباشد پزشک نمیتواند بیمار را از این دارو محروم سازد ولی لازم است قبل از تجویز آن اطلاعات کافی از زمینه بیمار بدست آورده و تدابیر لازم بمنظور مقابله با هر پیش آمد احتمالی را اتخاذ نماید.

کسب اطلاع از زمینه بیمار با انجام تحقیقات از او و استفاده از تستهای مربوطه عملی است :

#### تحقیقات از بیمار

۱- آیا به بیمار قبلاً پنی سیلین تجویز شده است یا نه؟ در صورت تجویز قبلی حتی چندین سال پیش امکان بروز حساسیت وجود خواهد داشت چون ممکن است تزیقات قبلی بعنوان حساس کننده بکار رفته باشد.

در صورت فقدان تجویز قبلی بنظر خود بیمار اگر چه قاعداً خطر آلرژی نباید وجود داشته باشد ولی عملاً این خطر باز وجود دارد چون امکان تماس بدن با پنی سیلین بدون اطلاع خود بیمار بصورت قطره و پماد و غیره حتی واکسیناسیون (با بعضی از واکنشهای ویروسی که در تهیه آنها برای جلوگیری از رشد میکروبهای معمولی پنی سیلین بکار رفته است) باقی بوده در نتیجه اطمینان از فقدان آلرژی میسر نیست. منتهی احتمال بروز واکنش آلرژی از حالت اول کمتر است.

۲- آیا بیمار در موقع تجویز قبلی پنی سیلین علائم آلرژی نشان داده است یا نه ؟

در صورتیکه بیمار موقع تجویز قبلی علائم خفیف آلرژی نشان داده باشد احتمال بروز واکنش شدید، بهنگام بکار بردن مجدد آن فوق العاده زیاد بوده و انصراف از تجویز دارو بطور قطع ضروری خواهد بود.

۳- آیا بیمار بطور کلی شخص آلرژیک میباشد یا نه ؟ در صورتیکه بیمار زمینه آلرژیک داشته باشد نمیتوان بطور حتم قبول کرد که نسبت به پنی سیلین نیز حساسیت نشان خواهد داد شاید به این ماده حساسیتی نداشته باشد منتهی نباید فراموش کرد که واکنشهای آلرژیک نزد اشخاصی که زمینه آلرژی دارند بطور کلی شدیدتر و فراوانتر از افراد معمولی است.

#### انجام تستهای مربوطه

تستهای که بمنظور شناختن حساسیت شخص نسبت به پنی سیلین انجام میگردد بدو نوعند :

تستهای جلدی و تستهای خارج از بدن (in vitro)

تستهای جلدی :

- اپیدرمو تست با پنی سیلین فقط معرف آلرژی تماسی و نسجی است. - در حالیکه اسکاریفیکاسیون ( Scratch test ) و انترادرمو راکسیون وجود آنتی کرهای موجود در خون را نشان داده

نمیشود بلکه در موارد لزوم صلاح است بیمار بر روی سهای مخصوص بیمارستانی برای انجام تستهای مربوط راهنمایی شود.

#### اتخاذ تدابیر لازم

همانگونه که مشاهده شد تجویز پنی سیلین به شکل و از هر راهی ممکن است باعث ایجاد آلرژی شود و عملاً سئوالات از بیمار و یا انجام تستهای لازم در حال حاضر تضمین قطعی نمیدهد. پس بهترین روش اینست که پنی سیلین در مواردی که واقعاً اندیکاسیون دارد بکار رود، بویژه از تجویز آن بطور منقطع یا بشکل قطره

و پماد و غیره اجتناب شود. در موارد اندیکاسیون واقعی هم مانند بیماری اسلر اگر امکان آلرژی وجود داشته باشد با مطلع ساختن کسان بیمار از خطرات ممکن - دارو را بطریقه دسانسیبیلزاسیون و بایکار بردن مقادیر رو بتراید همراه با آنتی هیستامینیکها و کورتیکواستروئیدها باید بکار برد و در هر حال همیشه برای مقابله با هر خطر احتمالی آمادگی داشته داروهای لازم برای درمان شك آنافیلاکتیک را از قبیل کورتیکواستروئیدها - آدرنالین و غیره همیشه در اختیار داشت.

\*\*\*