

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Alerji ve İmmunoloji BD.

Olgu Sunumu

25.01.2023

Uz. Dr. Nagihan İskender



OLGU



- 13,5 yaş , erkek
- 18.07.2022 augmentin ile
- 23.10.2020 de amoklavin ile **ilk dozdan 10-15 dakika sonra** tüm vucutta kızarıklık, kabarıklık, kaşıntılı döküntü olmuş.
- Döküntüye eşlik eden başka bulgusu yok.
- Döküntüler aynı gün içinde antihistaminik tedavisiyle geçmiş.
- Döküntü sonrası aile ilaca devam etmemiş.
- Hastanın sonrasında aynı gruptan ilaç kullanım öyküsü yok.

- Geçmiş ilaç kullanım bilgileri:
- Cefiksimi, Seftriaksonu ve Macrolu sorunsuz kullanmış.
- Ekim 2020 öncesinde çoklu Amoksisilin Klavunat kullanımı mevcut.

- **Özgeçmiş:**

Başka bilinen ilaç alerjisi öyküsü yok

Alerjik rinit , ev tozu akar alerjisi

Ev tozu akarı 1 (d.farinae): 12 mm

Ev tozu akarı 2 (d. pteronyssinus): 15 mm

- **Soygeçmiş:**

Ailede astım , ailede ilaç alerji öyküsü yok

- **Fizik muayenesi:**

Sistem bulguları doğal

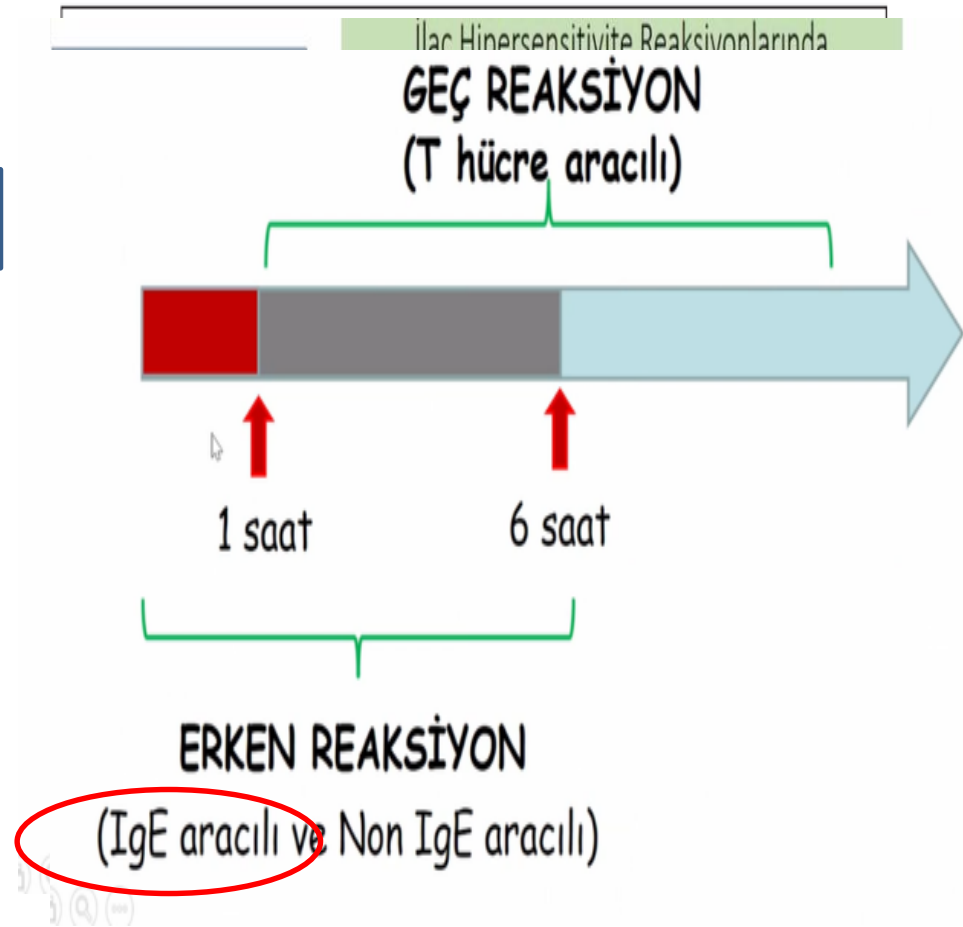
Ön Tanı

- Amoksisilin klavunata ikincil ilaç hipersensitivite reaksiyonu !!



Hastayı nasıl değerlendirelim ?

- Yakınma ve bulgular ilaç hipersensitivite reaksiyonu ile uyumlu mu ? **EVET**
- Reaksiyon zamanlaması: **Erken ? Geç ?**
- Daha önce duyarlanması var mı ? **EVET**
- Gell – Coombs sınıflamasına göre reaksiyon tipi?



Gell – Coombs sınıflaması

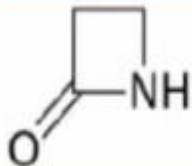
Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta (Bazı ilaçlarda duyarlanma süreci olmadan karbonhidrat yapılarına çapraz reaksiyondan kaynaklanan ilk dozda IgE aracılı olabilir)	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Non IgE Mast Hücre Aktivasyonu	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor İlk dozda reaksiyon olabilir.	Dakikalar içinde
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler -haftalar
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve bullöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-2 hafta Bazen ay	1-3 gün (14 güne dek)

Ön Tanı

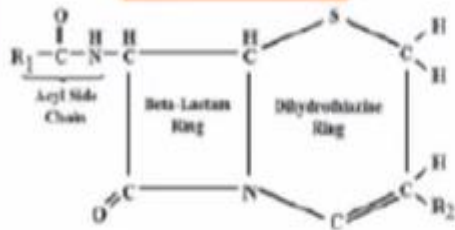
- Amoksisilin klavunata bağlı Tip 1 ilaç hipersensitivite reaksiyonu

A) Basic beta-lactam structures

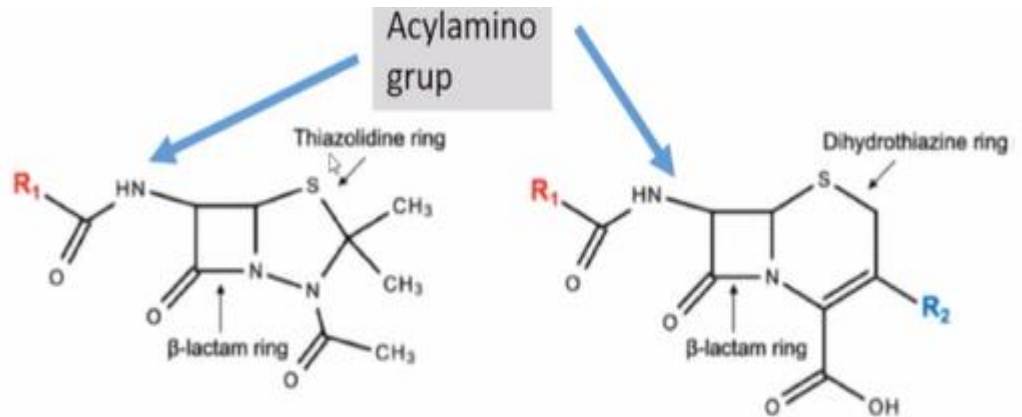
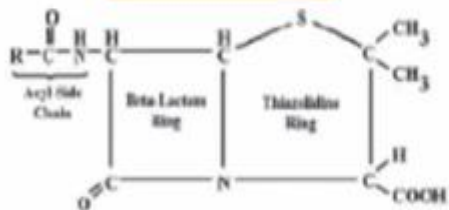
Beta-lactam ring



Cephalosporins

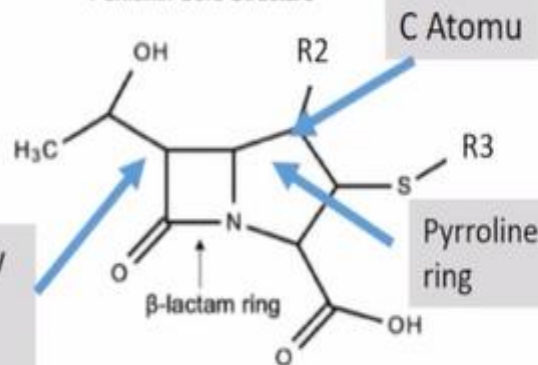


Penicillins

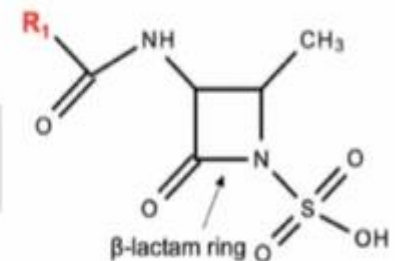


Penicillin Core Structure

Cephalosporin Core Structure

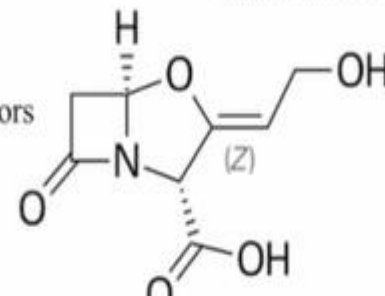


Carbapenem Core Structure



Monobactam Core Structure

Beta-lactamase inhibitors core structure



Beta Laktam Alerjisi

- Beta lactamlar global antibiyotik tüketiminin % 55 ini oluşturmakta.
- İlaça bağlı anafilaksi olgularının %42.6 sında etken beta lactam olarak saptanmış
- Ancak yapılan tanısal testler sonucunda penisilin alerjisi öyküsü olan hastaların %80-95 inin ilaç alerjisi olmadığı
- Fakat penisilin alerjisi etiketi ile sıklıkla daha geniş spektrumlu ve BL dışı antibiyotik kullanımı ile dirençli organizma ve ciddi yan etkiler

Torres MJ, Celik G, Whitaker P, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy: heterogeneity in practice. *Allergy*. 2019;74:1052-1062.

Suspected Reactions May Be a Prevalent Allergy in

Isil Eser Simsir
Division of Pediatric

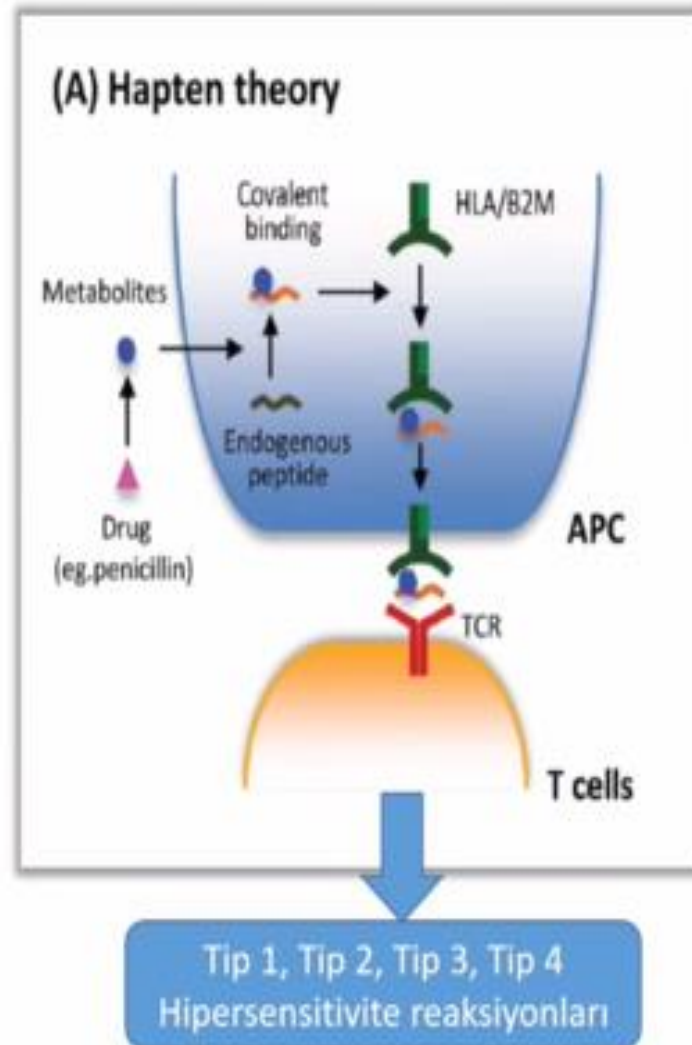
BL alerjisi şüpheli hastaların

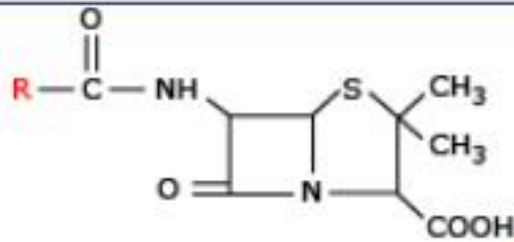
- 1.Tanının mutlaka testlerle doğrulanması veya ekarte edilmesi
- 2.Alerji tanısı kesinleşmiş hastalarda çapraz reaktif ilaçların belirlenmesi ve kısıtlanacak BL sayısının belirlenmesi

Betalan

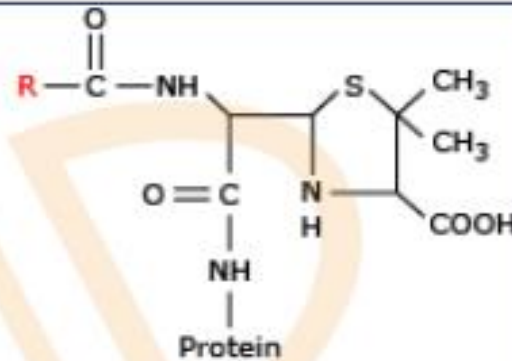
AKILCI İLAÇ KULLANIMI İÇİN ÖNEMLİDİR

Betalaktamlar küçük molekül ağırlıklı ilaçlar olup normalde immün uyarım yapamazlar. Protein yapılarına bağlanarak immünojen hale gelirler (HAPTEN YAPI)

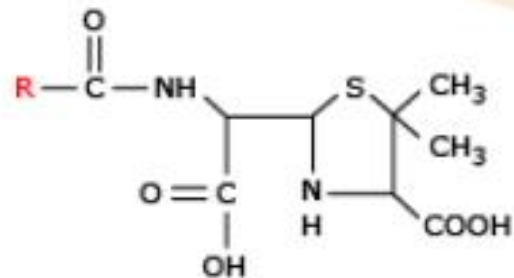




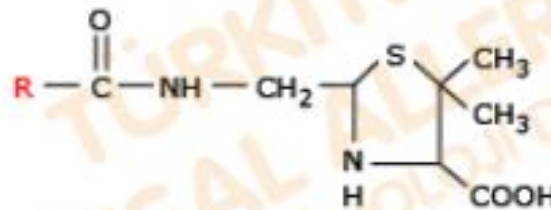
Penicillins



Penicilloyl
(major antigenic determinant)



Penicilloate
(minor antigenic determinant)



Penilloate
(minor antigenic determinant)

**%95 major antijenik
determinant**
penicilloyl polylysine

%5 minör determinant

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimindeki risk faktörleri

Tablo 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri

	Risk Faktörleri
İlaç ilişkili faktörler	Protein reaktivitesi: hapten ilaç, prohapten ilaç Pi mekanizması kullanan ilaçlar, makromolekül Metabolik ürünler/sitotoksosite Yüksek doz , uzun süreli veya sık tekrarlayan tedaviler Kros-reaktif epitoplara maruziyet(örn hayvansal ürünlerle) Intravenöz veya topikal uygulama Aynı anda çok sayıda ilaç kullanımı
Birey ilişkili faktörler	Aynı veya çapraz-reaktif bir ilaca karşı daha önce reaksiyon öyküsü Çoklu ilaç alerjisi sendromu Ailede ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü Kadın cinsiyet(erişkinlerde) Atopi (IgE-aracılı BL reaksiyonlar,RKM ve NSAİİ reaksiyonları)
İmmünogenetik ve Farmakogenetik faktörler	Bazı HLA klas I (B and A) allel tipleri; -Asya ırklarında HLA B*1502 ve karbamazepin ilişkili SJS/TEN, -Beyaz ırk ve Japonlarda HLA A* 3101 ve karbamazepin ilişkili aşırı duyarlılık/SJS-TEN -Beyaz ırkta HLA B*5701 ve abacavir ilişkili aşırı duyarlılık -Değişik toplumlarda HLA B*5801 ve allopurinol ilişkili SJS/TEN İmmünogenetik polimorfizmler İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmleri
Eşlik eden hastalıklar	Enfeksiyonlar:Epstein-Barr virus , HIV enfeksiyonları Mycoplasma enfeksiyonu, Herpes virüs reaktivasyonları Kronik hastalıklar(Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler) Uzun süreli veya tekrarlayan ilaç/antibiyotik tedavisi kürleri gereken hastalık varlığı (örn, kistik fibrozis, kronik sinüzit, immün yetmezlikler)

Sorunun çözümü :

- İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştiğinde sorunu çözmek için yöntemler:
- Akut sorunun çözümü
- Tanısal testler

DPT / intradermal test/OPT
- Hastanın kullanabileceği emniyetli alternatif bir ilaç bulmak
- Desentizasyon

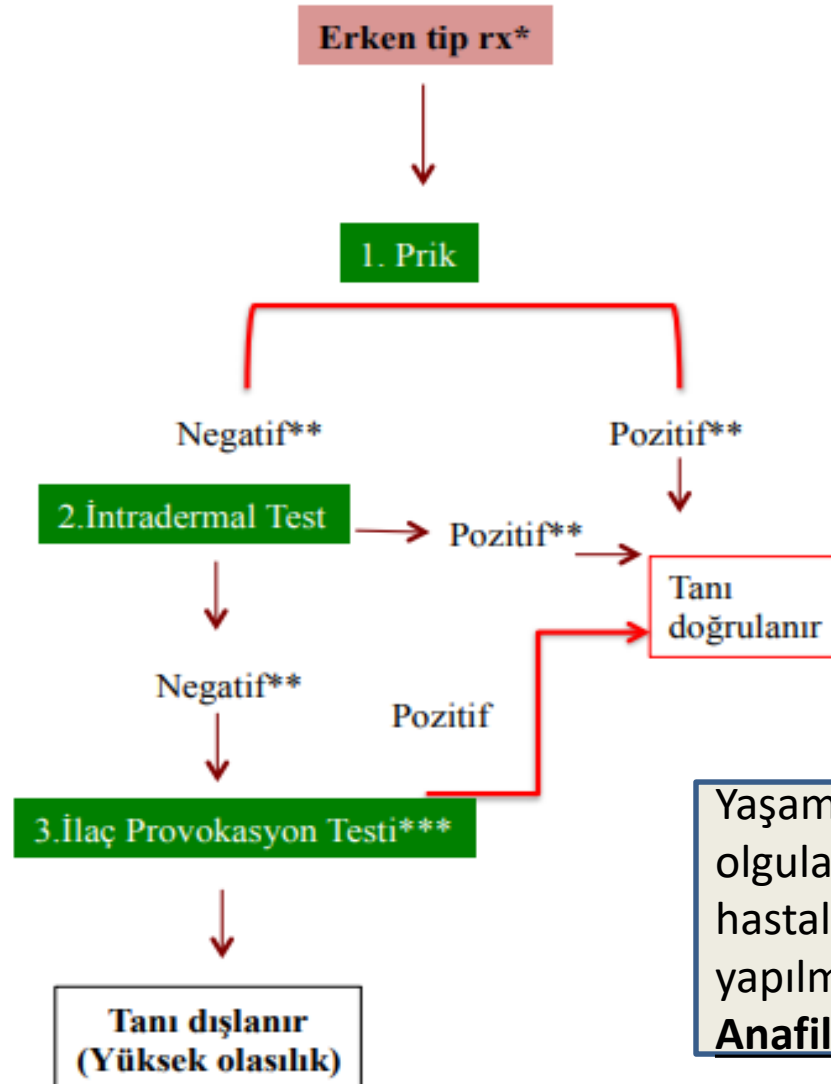
1. Alternatif ilacın yokluğu
 2. Alternatif ilaçta düşük etki ve/veya yüksek toksisite

Tanısal Testler

- Reaksiyondan 4-6 hafta sonra
- Kesilecek ilaçlara dikkat !!!

	Erken Tip Reaksiyon Testleri (deri prik testi ve intradermal test)	Geç Tip Reaksiyon Testleri (yama testi ve intradermal testte geç okuma)
H1 antihistaminikler, İmipramin, fenotiyazin	5 gün	Gerekmez
β -adrenerjik ilaçlar	5 gün	Gerekmez
Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavi (>10 mg)	3 hafta	3 hafta
Kısa süreli yüksek doz (> 50 mg) sistemik steroid tedavi	1 hafta	1 hafta
Kısa süreli (< 50 mg) sistemik steroid tedavi	3 gün	3 gün
Test alanında topikal steroid tedavisi	7 gün	2 hafta

Tanısal testler



Yaşamsal risk taşıyan olgularda veya yüksek riskli hastalarda provakasyon testi yapılmaz.

Anafilaksi, DRESS; SJS, TEN

Penisilin deri testinde kullanılan alerjenik determinantlar



TANISAL TESTLER

DERİ PRİK TESTİ

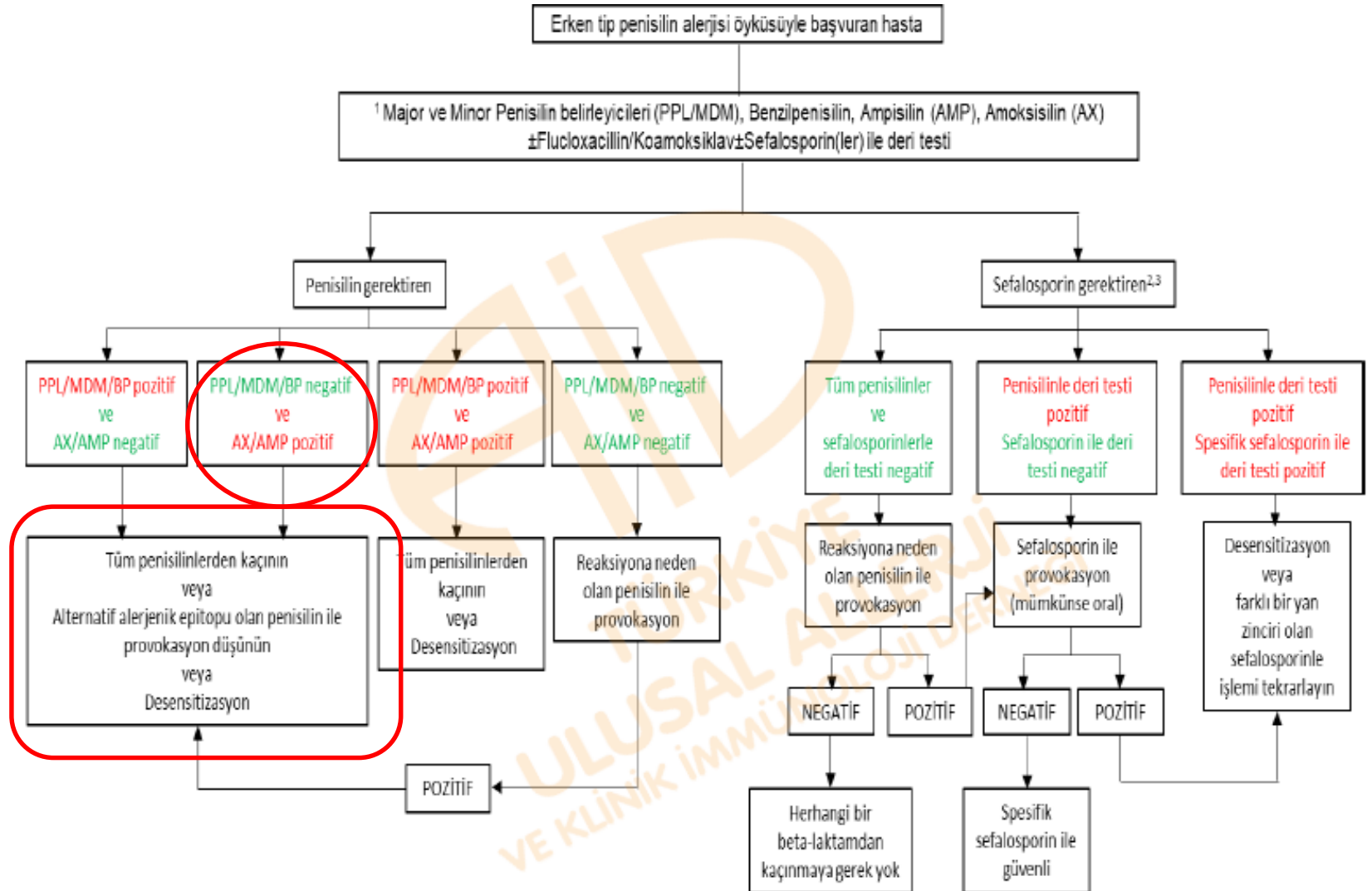


HİSTAMİN: 4 MM
NEGATİF KONTROL:NEGATİF
MAJOR D. PRİK: NEGATİF
MİNÖR D. PRİK:NEGATİF
PEN.G – PRİK:NEGATİF
AMOXİCİLİN PRİK :5 MM
AMPİSİLİN PRİK :5 MM
CLAVULANİK PRİK: NEGATİF
SEFTRİAXON PRİK:NEGATİF

İNTRADERMAL TESTLER:



MAJOR D.- 1/100 ID : NEGATİF
MAJOR D.- 1/10 ID :NEGATİF
MAJOR D.- 1/1 ID:NEGATİF
MİNÖR D. - 1/100 ID:NEGATİF
MİNÖR D. - 1/10 ID :NEGATİF
MİNÖR D. - 1/1 ID:NEGATİF
PEN.G - 1/100 ID:NEGATİF
PEN.G - 1/10 ID:NEGATİF
PEN.G - 1/1 ID:NEGATİF
SEFTRİAXON -1/1 ID:NEGATİF
AMOKSİSİLİN:YAPILMADI



ALTERNATİF İLAÇ SEÇİMİ

RİSK SINIFLAMASI

High-risk patients^a

Immediate reactions

- o Anaphylaxis
- o Hypotension
- o Laryngeal edema
- o Bronchospasm
- o Urticaria and/or angioedema
- o Generalized erythema

Nonimmediate reactions

- o Stevens-Johnson syndrome
- o Toxic epidermal necrolysis
- o Drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms
- o Generalized bullous fixed drug eruption
- o Acute generalized exanthematous pustulosis
- o Linear IgA bullous dermatosis
- o Severe maculopapular exanthema (MPE) ①>
- o Systemic vasculitis/Serum-sickness-like reaction
- o Specific organ manifestations ②
- o Drug-induced autoimmune diseases ③

Low-risk patients^b

Immediate reactions

- o Isolated generalized pruritus that did not require treatment
- o Isolated gastrointestinal symptoms (eg, nausea, diarrhea, vomiting)
- o Local urticaria to parenteral administration

Nonimmediate reactions

- o Contact dermatitis
- o Systemic contact dermatitis
- o Local infiltrated reaction to intramuscular administration
- o Palmar exfoliative exanthema
- o Fixed drug eruption
- o Delayed-appearing urticaria
- o Mild ①/moderate ② MPE (especially in children)
- o Symmetric drug-related intertriginous flexural exanthema

Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken olmayan reaksiyon
Yüksek Riskli Bireyler

- SJS/TEN
- DRESS
- Eritema multiforme
- Jeneralize bülöz fiks ilaç erupsiyonu
- AGEP
- Linear IgA bülöz dermatitis
- Ağır MPE ①
- Sistemik vaskülit/serum hastalığı
- Serum hastalığı benzeri reaksiyon
- Spesifik organ belirti-bulguları ②
- İlaçla tetiklenen otoimmün hastalıklar ③



Penisilin ve sefalosporin kullanımından kaçınma;
BL dışı antibiyotik kullanımı

VEYA

Test yapılarak karbapenem veya aztreonam *

VEYA

Test yapılarak penisilinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinlerle reaksiyonu olanlara sorumlu sefalosporinin yan zincirinden farklı yan zincirli penisilin *

Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken reaksiyon
Yüksek Riskli Bireyler

- Anafilaksi
- Hipotansiyon
- Laringeal ödem
- Bronkospazm
- Ürtiker ve/veya anjiyoödem
- Eritem
- Mast hücre bozuklukları

VEYA

Mukozal tutulum, deri soyulması veya organ tutulumu olmaksızın bilinmeyen reaksiyon



Sorumlu BL grubunun tümünden kaçınma ;

VEYA

Test yapılarak penisilinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinlerle reaksiyonu olanlara sorumlu sefalosporinin yan zincirinden farklı yan zincirli penisilin *

VEYA

Test yapılarak karbapenem veya aztreonam *

VEYA

BL dışı antibiyotik kullanımı

Penisilin ve/veya sefalosporinlerle erken veya erken olmayan reaksiyon
Düşük Riskli Bireyler

- Erken olmayan reaksiyonlar*
- Kontakt dermatit
 - Lokal reaksiyon (IM)
 - Palmar ekfoliyatif ekzantem
 - Fiks ilaç erupsiyonu
 - Ürtikaryal erupsiyon
 - Hafif ④/Orta ⑤ MPE
 - Eritem
 - SDRIFE

- Erken reaksiyonlar*
- Kaşınma
 - Gastrointestinal semptomlar
 - Lokal reaksiyon (IM)



Penisilinle reaksiyonu olanlara 3./4. kuşak sefalosporin veya sefalosporinle reaksiyonu olanlara yan zinciri farklı penisilin

VEYA

Karbapenem veya aztreonam

VEYA

BL dışı antibiyotik kullanımı

Alerji uzmanı yok ya da test yapılamayan acil ilaç gereksimi olan hasta yönetimi:

Nonimmediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects



Avoid using penicillins and cephalosporins;
use non-BL antibiotics by microbial coverage
OR
Use carbapenems or aztreonam^a by graded
challenge^b, after careful risk benefit analysis
in SJS/TEN
OR
Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-
generation cephalosporins in subjects who
reacted to penicillins^b or penicillins with side
chains different from those of the responsible
cephalosporins in subjects who reacted to
cephalosporins^b, very carefully in SJS/TEN

Immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects



Avoid using the entire class of the respon-
sible BL;
OR
Use by graded challenge third-/fourth-/
fifth-generation cephalosporins in
subjects who reacted to penicillins^c or
penicillins with side chains different
from those of the responsible cepha-
losporins in subjects who reacted to
cephalosporins^c
OR
Use carbapenems or aztreonam^a by graded
challenge^c
OR
Use non-BL antibiotics by microbial
coverage

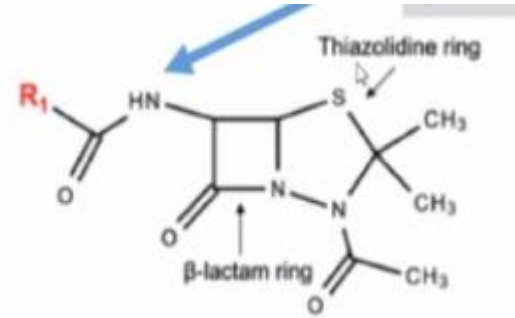
Nonimmediate or immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins Low-risk subjects



Use full-dose third-/fourth-/fifth-generation
cephalosporins in subjects who reacted to
penicillins or full dose penicillins with side
chains different from those of the responsi
cephalosporins in subjects who reacted to
cephalosporins
OR
Use full-dose carbapenems or aztreonam^a
OR
Use non-BL antibiotics by microbial coverage

Betalaktamlar arası çapraz reaksiyon

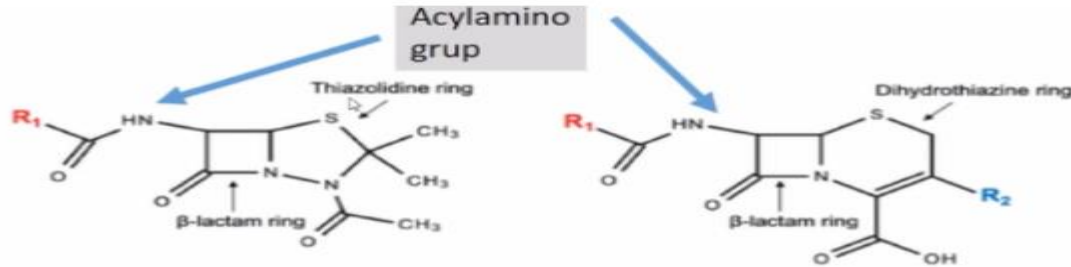
- **PENİSİLİNLER:**



- **Ortak BL halkasına alerji** : tüm betalaktamlara duyarlı (%1)
- **Ortak Thiazolidine halkasına alerji**: tüm penisilinlere duyarlı (nonselektif penisilin reaksiyonu %14-60)
- **Ortak /Benzer R1 yan zincir (ve/veya BL halka parçası)**: R1 zincir aynı veya benzer olan penisilinlere duyarlılık (selektif Reaksiyonlar %40-80)

Betalaktamlar arası çapraz reaksiyon

- Penisilin ve sefolosprinler arası çapraz reaksiyon



- **Ortak BL halkası:** Nonselektif reaksiyonlar (çok nadir)
- **Benzer veya aynı R1 yan zincirler:** selektif reaksiyonlar (APXAS)
- **Bağımsız Eş Duyarlılık (çoklu ilaç alerjisi):** ortak alerjik yapılara dayanmayan
- **Benzer 3 boyutlu bioisosterik Özellik:** Penisilin G ve Cepholatın
- 1. generasyon çapraz reaksiyon: %2,5-8,7
- 2. generasyon ile çapraz reaksiyon: %1
- 3. generasyon ile çapraz reaksiyon: %0,45

Betalaktamlar arası çapraz reaksiyon

- **Sefalosporinler arası çapraz reaksiyon**
- BL halkasına alerji: çok nadir
- Sıklıkla R1 (%90) ve R2(%1-5) yan zincir ortaklığına bağlı alerjik reaksiyonlar

Grup A (R1 pozisyonunda methoxyimino grup)

ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime,
cefepime, cefodizime, ve ceftazidime
Bunlardan en az biri veya fazlasına pozitif (% 70)

Olguların yarısı tek bir SEF +

Grup B (R1 pozisyonunda amino grup=aminocephalosporinler)

cefaclor, cephalixin, cefadroxil, ve cefatrizine
Bunlardan en az biri veya fazlasına pozitif. (% 10)

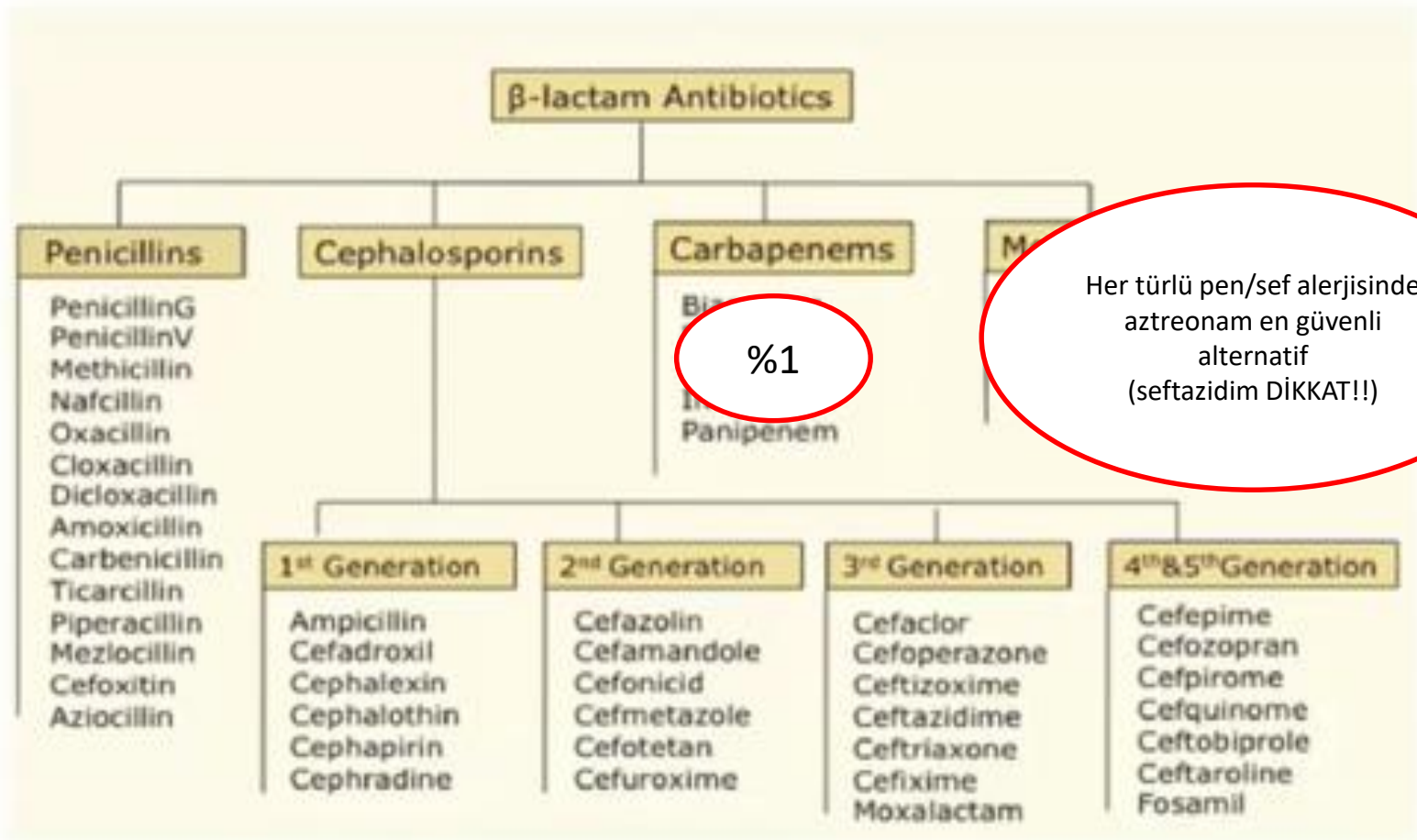
Olguların % 70 i tek bir SEF +

Grup C: yukarıdaki gruplar dışında kalıp ortaklık gösteren (cefamandole, cefoperazone, ve cefotetan için R2 benzerliği) veya hiç göstermeyen (cefazoline, ceftibuten) SEF ler (% 7)

Olguların % 90 ı tek bir SEF +

Grup D: Farklı gruplara ait ancak klinik ÇR veren SEF ler (Bağımsız eş duyarlılık durumu veya 3 boyut yapısı benzerliği) (% 9)

BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLERDE ÇAPRAZ REAKSİYON



[illegible]

AMPİSİLİNLE BENZER YAPIDA OLAN BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

R1 yan zinciri aynı

Cefalexin

Cefaklor

R1 in halka yapısı aynı
(R1') :

Piperacilline

R1 yapısı benzer
(r1)

Cefadroxil

Cefatirizine

Cefprozil

Cefonisid

Cefamandole

Cefaromid

R1 halka yapısı benzer (r1')

Cefoperazone

Penisilin G/V

Amoksisilin

R1: aynı
r1: R1 e benzer
R1': R1 halka yapısı aynı
R1'': R1 yandal zincir kısmı
aynı
r1': R1 in sadece halka
yapısı benzerse
r1'': R1 in sadece yandal
zincir kısmı benzerse

AMOKSİSİLİNLE BENZER YAPIDA OLAN BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

R1 yan zinciri aynı

Cefadroxil
Cefprozil
Cefatirizine

R1 in halka yapısı aynı

(R1') :

Cefoperazone

R1 yapısı benzer (r1):

Cefalexin
Cefaklor
Cefonisid
Cefamandole
Ceforamide

R1 halka yapısı benzer

(r1')

Penisilin G/V
Ampisilin
Piperacilline

Penisilinler ve Sefalosporinler arasında R1 Yan Zincire göre Çapraz Reaksiyon Risk Skorları Haritası

Cephalosporins		Penicillins						
		Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Amoxicillin	Clavulanic	Pivmecillinam	Ticarcillin
1 st	Cefadroxil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephalexin	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefazolin	0,176	0,110	0,099	0,088	0,078	0,032	0,088
	Cefradine	0,344	0,200	0,517	0,371	0,155	0,082	0,263
	Cephalothin	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
	Cefatrizine	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephalexidine	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
2 nd	Cefaclor	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefoxitin	0,330	0,245	0,211	0,180	0,148	0,043	0,180
	Cefprozil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cefuroxime	0,304	0,220	0,274	0,248	0,320	0,044	0,228
	Cefamandole	0,592	0,333	0,714	0,485	0,208	0,043	0,412
3 rd	Cefixime	0,110	0,110	0,098	0,157	0,219	0,084	0,138
	Cefotaxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Ceftazidime	0,092	0,087	0,092	0,142	0,198	0,064	0,127
	Ceftriaxone	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefnodoxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefdinir	0,147	0,083	0,143	0,156	0,207	0,047	0,238
	Ceftibuten	0,167	0,127	0,148	0,165	0,237	0,079	0,165
4 th	Cefepime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182

No-similarity

0.000

Identical

Picard M, J Allergy Clin Immunol Pract. 2019

- Alternatif ilaç:
- Cefdinir: Cempes
- Cefuroxim : Zinnat
- Cefixim:Suprax ile OPT

Kazanımlar

- Döküntüleri değerlendirmek önemli; ilaç erupsiyonu ? Viral enanitem ?
- Aynı anda serumlara farklı ilaçlarla kokteyl tarzı tedavilerden kaçın.
- İlaç alerjilerinde tanının en önemli basamağı anamnez.
- Şüpheli ilaç reaksiyonlarında mutlaka alerji polikliniğine yönlendirin.



- TEŞEKKÜRLER