



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Alerji ve İmmünoloji

30 Ocak 2019 Perşembe

Ar. Gör. Dr. Metin GÜRKAN



OLGU:2 YAŞ 3 AY

- ŞİKAYET:Ateş
- Hikaye:
- İlk gün ateş dışında şikayeti olmamış. Sonraki gün ateşinin devam etmesi ve ek olarak beslenmesinin azalması üzerine dış merkeze başvurmuş ,orada yapılan tetkiklerinde WBC:14900 NEU:9300 LY:3400 HGB:11,7 PLT:336000 CRP: 16.5 MG/L TİT:+3 LÖKOSİT saptanmış.



OLGU:2 YAŞ 3 AY

- İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hasta sonda ile idrar kültürü alınıp seftriakson intravenöz ilk dozu yapılmış.



OLGU:2 YAŞ 3 AY

- İlaç verildikten hemen sonra hapşırık ,gözlerde ve dudakalarda şişlik ardından tüm vücudunda kırmızı ciltten kabarık döküntüleri olmuş.Daha sonra stridor gelişmiş.

HASTANIN YAŞADIĞI SORUN?



ANAFİLAKSİ

Kutanöz-mukozal tutulumu	Ürtiker, ananjioödem, flaşing-kaşıntı, dil-dudak-uvula' da şişlik
Solunum tutulumu	Disipne, vizing-bronkospazm, stridor, PEF azalma, hipoksemi
Hipotansiyon veya eşdeğeri	Çocuklarda yaşa göre TA normalinin >%30 düşme, erişkinde ise <90 veya kendi TA >%30 düşme Eş değerleri hipotoni, senkop, inkontinans
Persistan GIS semptomları	Abdominal kramp, kusma

Bu sistemlerden iki veya daha fazlası tutulmasına anafilaksi denir
%10-20 olguda kutanoz-mukozal tutulum olmayabilir



- Fizik muayenesinde uvula ödemi ve stridoru olan hasta anaflaksi kabul edilip intra musküler adrenalin yapılmış.
- Prednol+avil yapılmış. 24 saat takibinde döküntüleri gerilemiş. Şişlikleri azalarak kaybolmuş. Solunum sistem muayenesi normal saptanmış. Hasta alerji açısından tarafımıza yollanmış.



ANAFLEKSİ TEDAVİ

- **GENEL YAKLAŞIM**

- **EPİNEFRİN: 0.01 mg/kg/doz, IM.** (max.0,3 mg)

- + Semptomlar düzelene kadar 5 dakikada tekrar

- + En iyi emilim uyluk anterolateral kısmından

- **Antihistamin**

- Difenhidramin: 5 mg/kg

- Ranitidin: 1 mg/kg

- **Metilprednizolon:** 1-2 mg/kg/gün.



■ KLİNİK DURUMA GÖRE

- Bronkospazm(epinefrine dirençli)
 - Nebülize salbutamol,aminofilin
- Hipotansiyon (Epinefrin ve sıvı tedavisine dirençli)
 - Dopamin: 2-20 µg/kg/dakika
- β-bloker kullanan hastalar:
 - Glukagon:20-30 µg/kg 5 dakikada infüzyon,



OLGU:2 YAŞ 3 AY

■ Özgeçmiş:

- 42 GH 3560 GR C/S İLE DOĞMUŞ.
- YDYBÜ yatış öyküsü yok
- Bilinen bir hastalığı yok.
- Bilinen ilaç ve gıda alerjisi yok

■ Soygeçmiş:

- Annesi 30 yaşında sağ-sağlıklı
- Babası 32 yaşında sağ-sağlıklı
- Akrabalık yok
- 1.Çocuk hastamız



OLGU:2 YAŞ 3 AY

FİZİK MUAYENE

- Bilinç açık, koopere, oryante
- Boy :87 cm (26.P -0,63 SDS) Kilo: 11 kg (14. P -1,07 SDS)
- Deri: ikter,siyanoz,döküntü yok
- BB:Orofarinx doğal,LAP yok
- SS:Solunum sesleri eşit ve doğal,ral ve ronkus yok
- KVS:S1-S2 normal,S3 yok,ek ses ve üfürüm yok
- GİS:Batın rahat, defans, hassasiyet yok,HSM yok
- GÜS:doğal, anomali yok
- Sinir Sistemi:doğal



OLGU:2 YAŞ 3 AY

Kültür Adı	Sonuç
5368174 - İdrar Kültürü (Orta Akım)	Mikroorganizma Üredi

Üreyen Mikroorganizma Adı : 100.000 CFU/ML Escherichia coli

Antibiyogram Adı	Sonuç
Ampicillin	Duyarlı (S)
Gentamicin	Duyarlı (S)
Cefuroxime Axetil	Duyarlı (S)
Cefuroxime	Duyarlı (S)

- Hastaya oral Nitrofurantoin başlanmıştı 7 güne tamamlanmış.
- ÜRİNER USG:normal



ÖN TANI ???



KLINİK TAKIP:

- 2 yıldır hiç antibiyotik kullanım öyküsü yok.
- Anaflaksiden 1.5 -2 saat öncesinde i.v. Parasetamol verilmiş
- Parasetamol oral provakasyon testi yapıldı . Sonuc: negatif saptandı.
- Sonrasında penisilin deri testi planlandı



PENİSİLİN RİSK FAKTÖRLERİ

- Yaş: En sık 20-49 yaşlar
- İlacın sık aralıklara kullanılması (kistik fibrozis)
- İlacın verilme yolu (**Parenteral** > oral)
- Genetik yatkınlık (HLA-DRA, HLA-DRB5)
- **Diğer alerjik hastalıkları (alerjik rinit, astım veya gıda alerjileri gibi):**

Reaksiyon riski artırmaz ancak bununla birlikte, duyarlı hale geldikten sonra, astımı olan hastalar (özellikle) ciddi reaksiyonlar ve anafilaksi için daha büyük risk taşırlar.

- Başka bir ilaca allerji
- Beta adrenerjik blokör kullanımı
- Daha önceden penisilinle karşılaşma
Sistemik, topikal, gıdalarla

İrk, cins ve penisillum mantarına duyarlılık

RİSK FAKTÖRLERİ DEĞİLDİR



KLINİK

- Sistemik anaflaksi
- Ürtiker ve anjioödem
- Ürtikeryal olmayan deri döküntüleri
- immün aracılıklı sitopeniler
- İmmün kompleks reaksiyonları
- Stevens Johnson Sendromu
- Eksfoliatif dermatit
- Interstisiyel nefrit
- Eozinofili
- Ates
- Ampisilin-amoksisilin döküntüleri



BAŞLANGIÇ ZAMANINA GÖRE SINIFLAMA

- Ani tip: İlk 60 dakikada
- Geç: >1 saat

Hafif kutaneöz reaksiyonlar

Akselere serum hastalığı

Eksfoliyatif dermatit*

İnterstisiyel nefrit*

Stevens Johnson Sendromu*

Serum hastalığı

İlaç ateşi

*: Bu reaksiyonların görüldüğü vakalara kesinlikle penisilin verilmez ve deri testi de önerilmez.

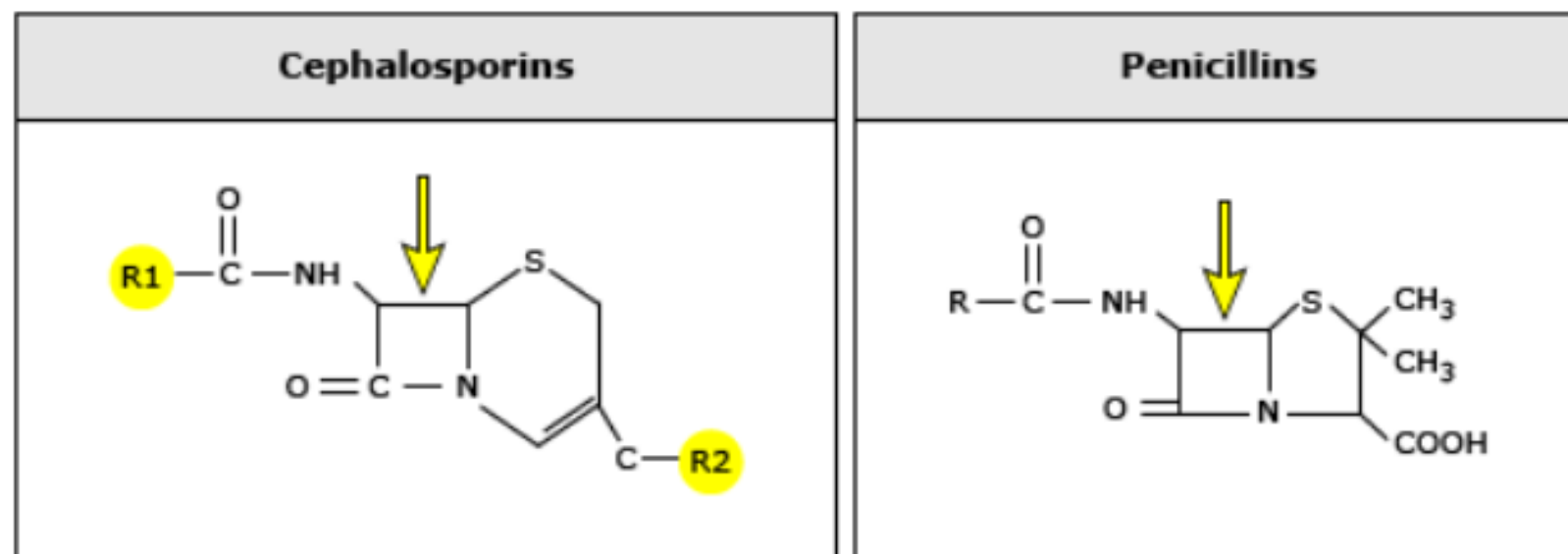


İLAÇ ALLERJİLERİNİN IMMUNOPATOLOJİK SINIFLAMASI

- **Tip I** Erken tip hipersensitivite, IgE aracılıklı
Anafilaksi, ürtiker, anjioödem, bazı döküntüler
- **Tip II** Sitotoksik reaksiyonlar, IgG ve IgM aracılıklı
Sitopeniler, bazı vaskulitler, bazı organ infl.
- **Tip III** İmmun kompleks reaksiyonları, IgG ve IgM aracılıklı
Serum hastalığı, bazı vaskulitler
- **Tip IV** Lenfosit aracılıklı, Kontakt dermatit, bazı döküntüler, bazı organ inflamasyonları



Comparison of cephalosporin and penicillin structures



Cephalosporins and penicillins share a four-membered beta-lactam ring (arrows). Cephalosporins have a six-membered dihydrothiazine ring, while penicillins have a five-membered thiazolidine ring. The R1, and to a lesser extent, the R2 side groups on cephalosporins are important in generating allergenic epitopes.

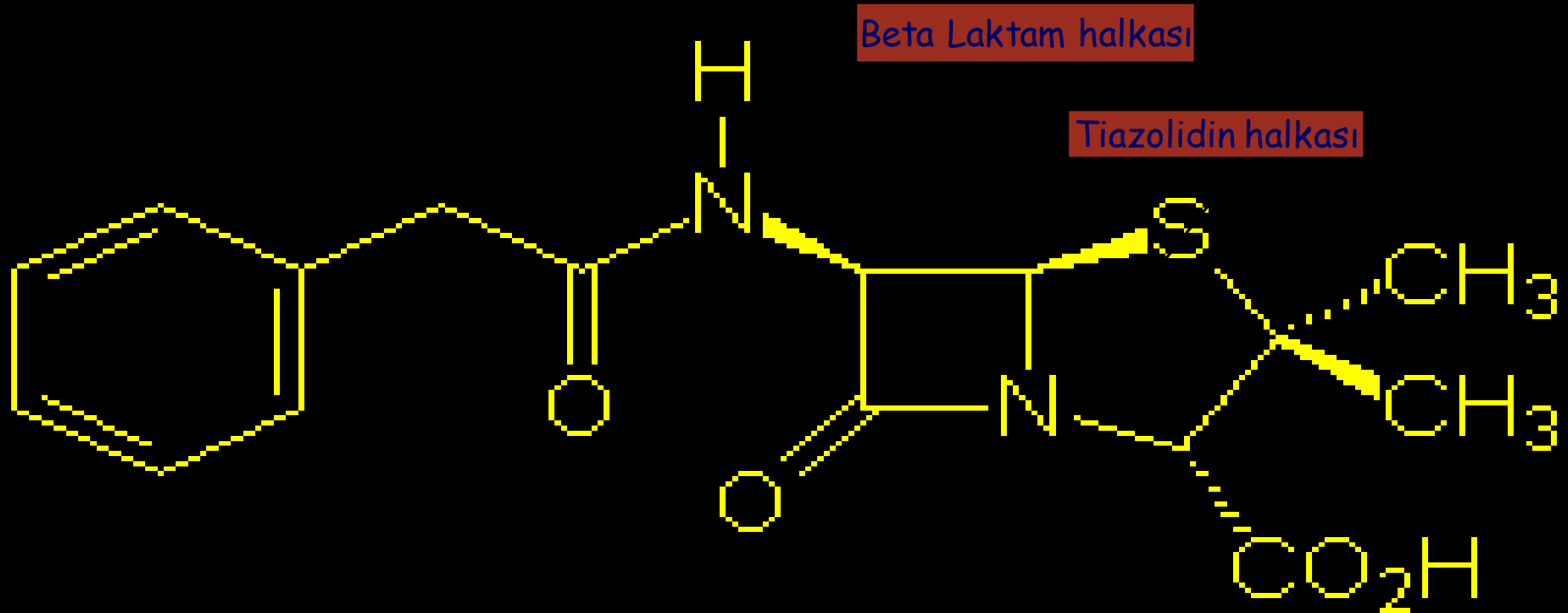
R: side chain group.

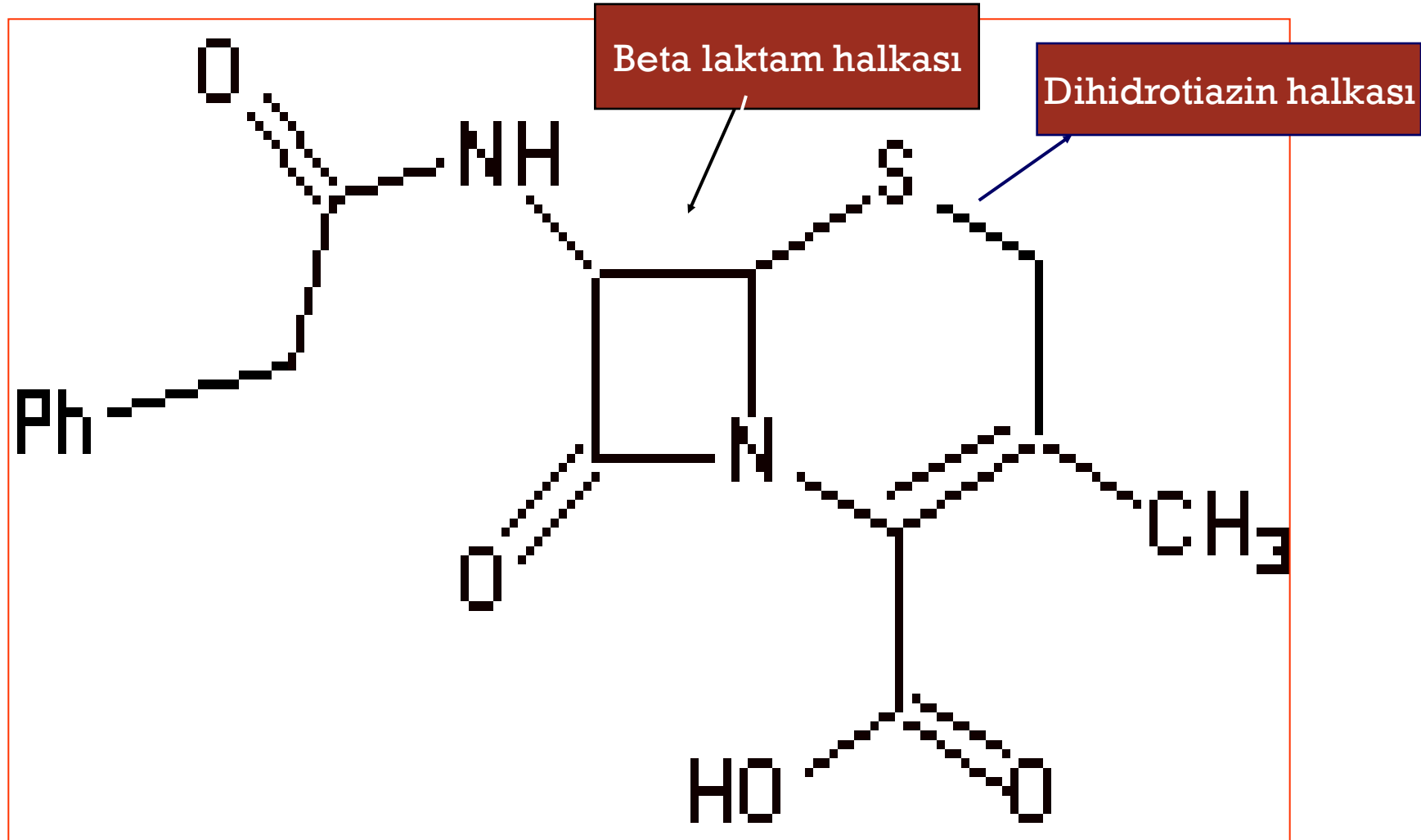
Courtesy of Antonino Romano, MD.

Graphic 69298 Version 11.0



PENICILLIN

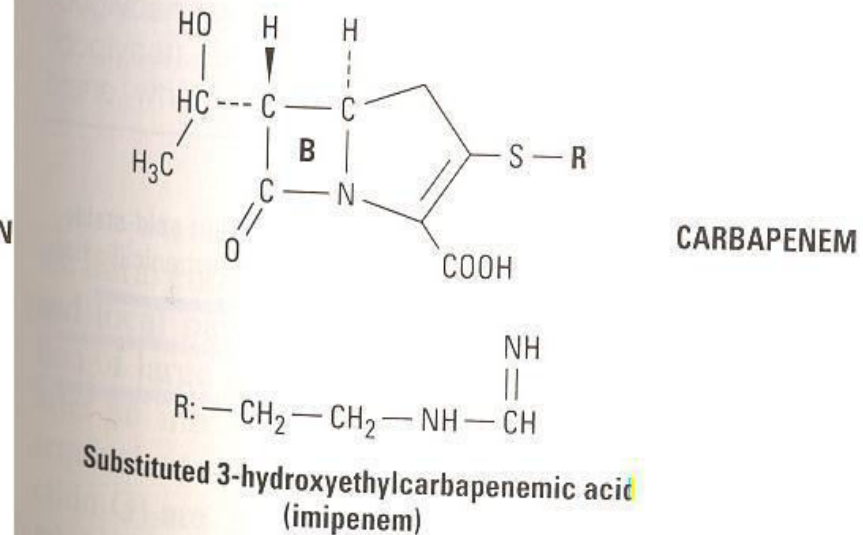
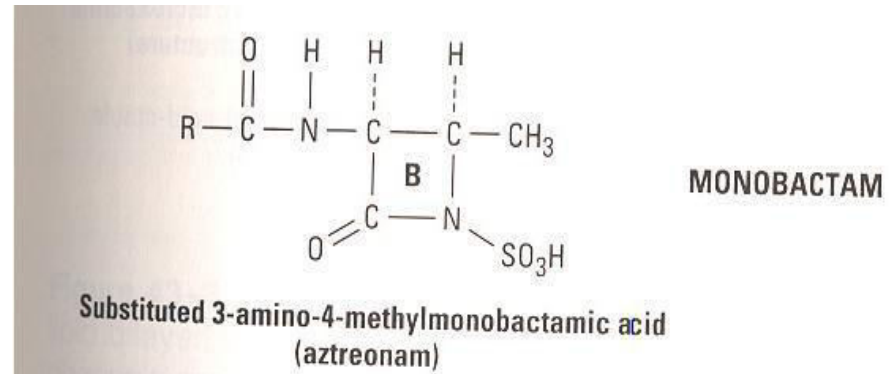
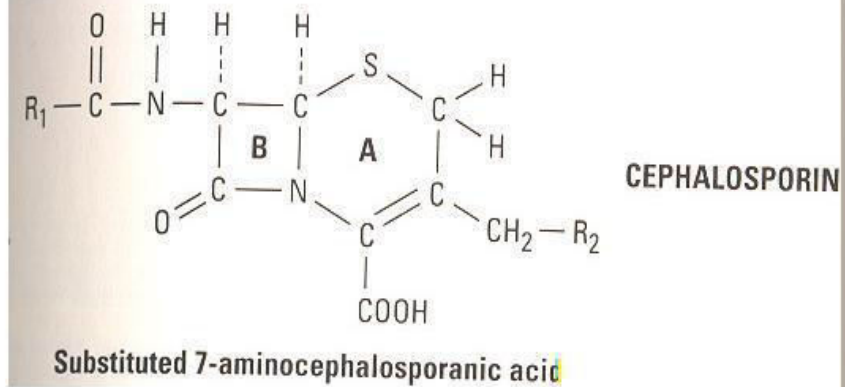
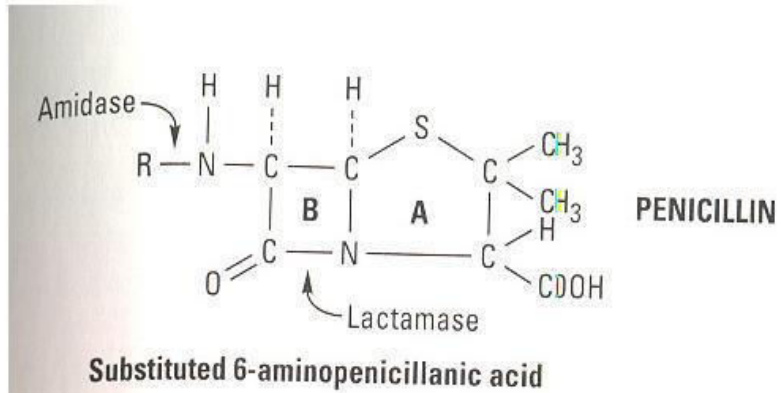




Sefalosporin



ÇAPRAZ REAKSIYONLAR



KLİNİK TANI

- Detaylı öykü
- Deri testleri / serolojik testler
- Provokasyon



ÖYKÜ

- Tepki kaç yaşında ortaya çıkmıştır ?
- Hasta hangi antibiyotiği, ne yolla almıştır ?
- Hasta antibiyotiği hangi neden ile alıyordu ?
- Hastanın başka ilaçlar alıyor muydu ?
- Klinik belirtiler ilaç alımından ne kadar süre sonra ortaya çıkmıştır ?
- Klinik belirtilerin özellikleri nelerdir ?
- Hasta tepkiden önce veya sonra beta-laktam antibiyotikler almış mı ?
- Allerjik reaksiyon tanısını kim koymuştur ?
- Allerjik reaksiyon için uygulanan tedavi nedir ?



KLİNİK TANI

- Detaylı öykü
- Deri testleri / serolojik testler
- Provokasyon



TANI YÖNTEMLERİ

İn vivo testler

1. Prik ve intradermal deri testi (tip 1)
2. Yama testi
3. Oral provakasyon testi

İn vitro testler

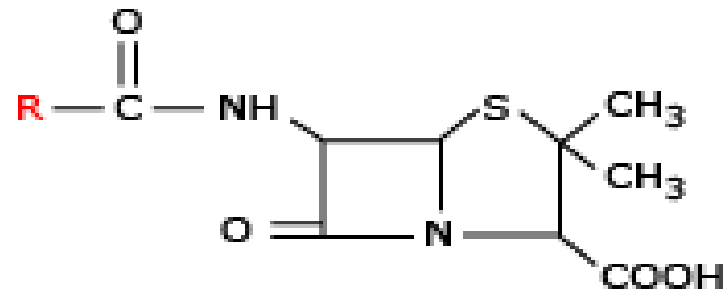
1. RAST (penisiloile karşı özgül IgE)
2. İmmuno CAP
3. Bazofil aktivasyon testi
4. Lenfosit aktivasyon testi
(CAST-ELİSA)
5. Lenfosit transformasyon testi



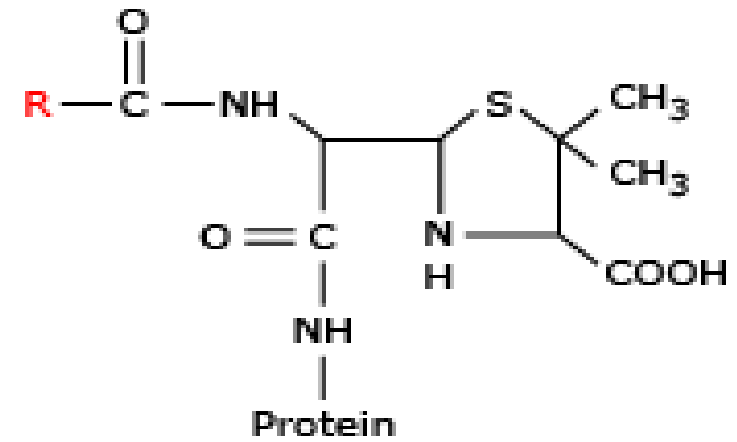
PENİSİLİN DERİ TESTİ KİMLERE YAPILMALIDIR ?

- Penisiline reaksiyon öyküsü pozitif
+
- Penisilin kullanılması mutlak gerekli
+
- Penisiline uygun alternatif yok
- Penisiline reaksiyon öyküsü var fakat öykü güvenilir değil.

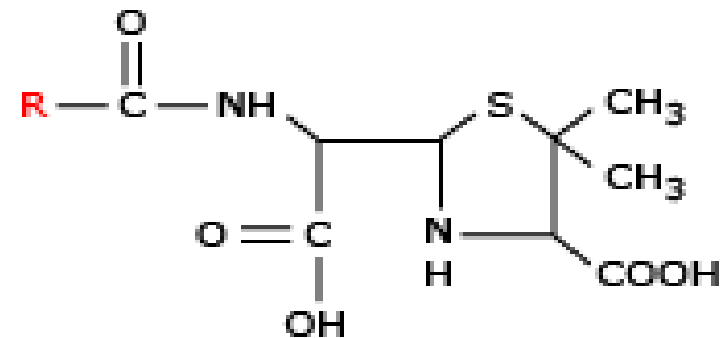




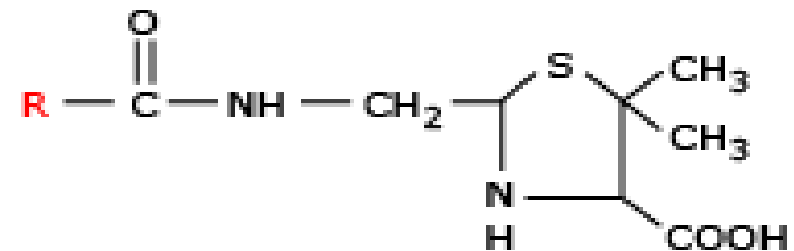
Penicillins



Penicilloyl
(major antigenic determinant)



Penicilloate
(minor antigenic determinant)



Penilloate
(minor antigenic determinant)



PENISILIN ALERJISINDE DERİ TESTLERİ

- Sırasıyla

- PPL*,
- MDM *,
- Penisilin G,

Sensitivite

~%50

- AXO,
- AMP,
- şüpheli ilaçla yapılır

%43

%33

- ✓ β laktam grubu ilaç bilinmiyorsa
- ✓ AXO, AMP alerjiklerde yan zincir alerjisini ayırt etmek için sırayla tümü yapılmalıdır.
%70 sensitif

Spesifite her bir haptin için %97-99.

*Diater Lab, Madrid, İspanya.



β -LAKTAM ANTİBİYOTİK DERİ TESTİ

Deri Test Solüsyonu

Metod *

- PPL Pre-Pen $6 \times 10^{-5} M$
- Penisilin G 10.000 Ü/ml
- Penisiloat 0.01M
- Peniloat 0.01 M

Direk prik, negatif ise,
İntradermal test, 1:100 dilüsyon ile başla,
X10 dilüsyon ile arttır.

- Ampisilin 1-25 mg/ml
- Amoksisilin 1-25 mg/ml
- Sefalosporinler 3 mg/ml
- Aztreonam 3 mg/ml
- İmipenem 1 mg/ml

Direk prik, negatif ise,
İntradermal test, 1:100 dilüsyon ile başla,
X10 dilüsyon ile arttır.



İLAÇLARIN KESİLME SÜRELERİ

İLAÇ	Ani tip reaksiyon	Geçikmiş tip reak.
H1 antihistaminikler	5 gün ¹	gerekmez
siproheptadin β-adrenerjik ilaçlar	5 gün	gerekmez
Uzun süreli sistemik KS(> 10mg/gün	3 hafta	3 hafta
Kısa süreli yüksek doz(>50 mg) sist.KS	1 hafta	1 hafta
Kısa süreli (<50 mg) sist.KS	3 gün	3 gün
topikal KS	7 gün	2 hafta
imipramin	5 gün	gerekmez
fenotiyazin	5 gün	gerekmez

ENDA, Brockow K, et al. Allergy 2002



PRICK TEST



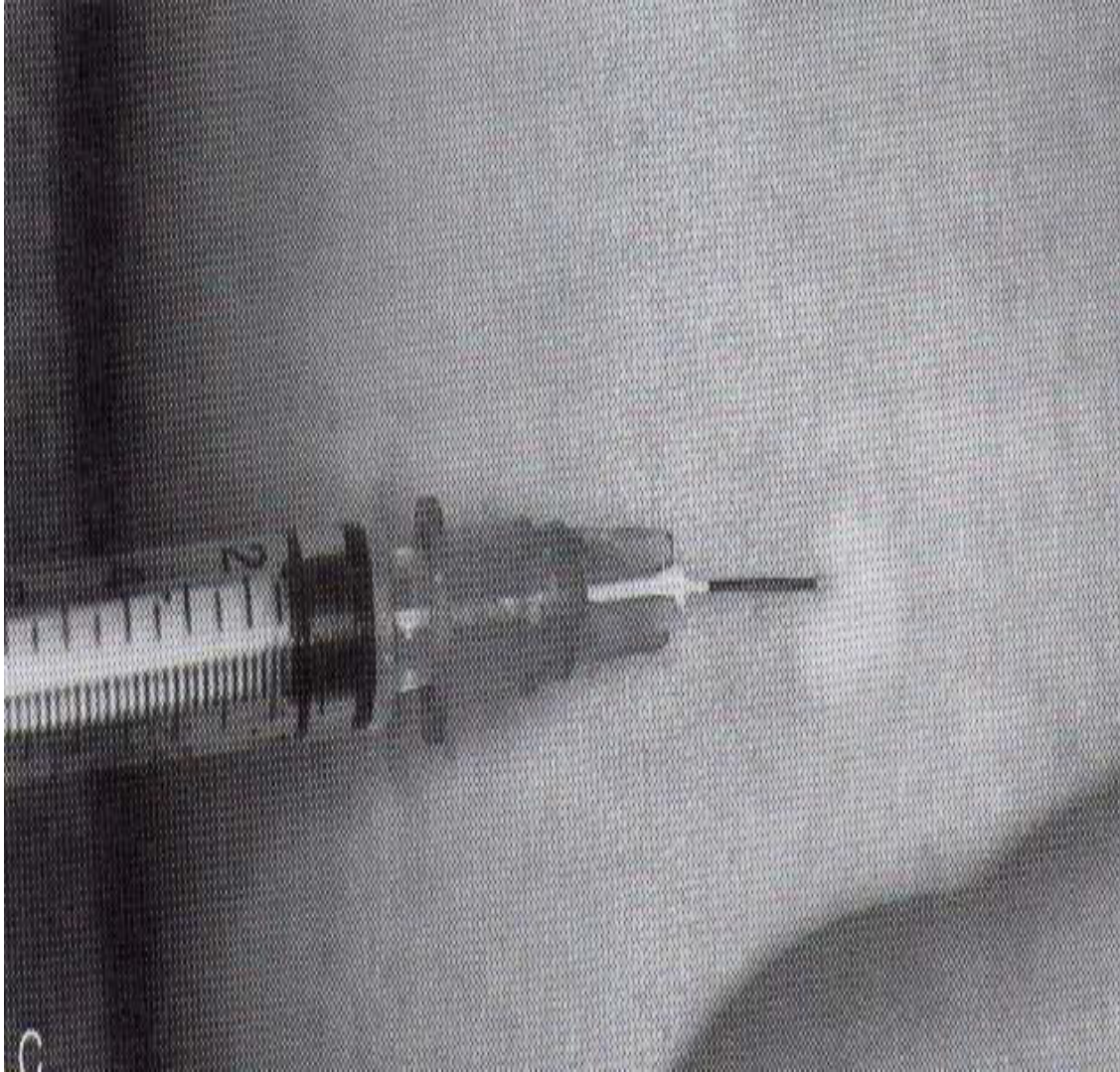
- *Negatif kontrol:* Serum fizyolojik
- *Pozitif kontrol:*
Histamin(10mg/ml)

Değerlendirme:

- 20. dakikada oluşan eritemin eşlik ettiği endurasyon çapı
- Allerjen uygulama yerinde ödem plağının ortalama çapının negatif kontrolün ödem çapına göre 3 mm' nin üstünde olması ve buna eritemin eşlik etmesi



İNTRADERMAL TEST



- Negatif kontrol: Serum fizyolojik
- Pozitif kontrol: Histamin(1 mg/ml)
- 0.02-0.05 ml , 3 mm'lik kabarıklık oluşturacak şekilde ID verilir.
- **Erken değerlendirme(20.dak):**

İnjesiyon alanının(bleb) ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış göstermesi ve eritemin eşlik etmesi
- **Geç değerlendirme(24.,48.ve 96. saat):**
 - a)Palpabl endrasyonla birlikte eritem varlığı(Barbaud A,2009) V
 - b)Endre eritem çapının 5mm'den fazla olması(ENDA,2004)
 - c)Fotodokmantasyon



hasta **ENDA**
GUIDELINE göre
değerlendirilir.

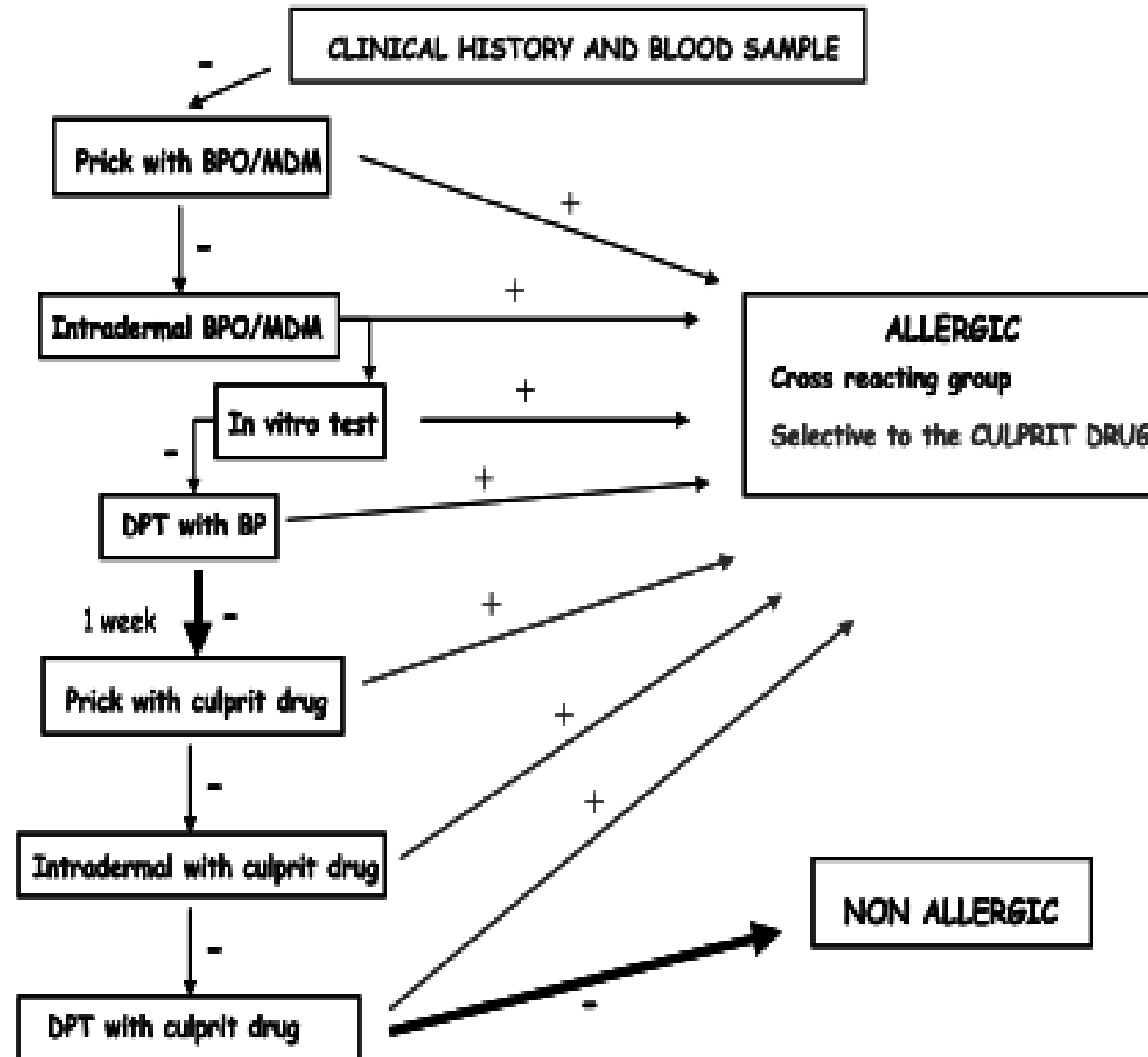


Figure 3. Long algorithm.



■ OLGUMUZDA

- PPL,MDM,BP ile prikt ve ID test : negatif

Penisilin V ile oral provokasyon: reaksiyon gözlenmedi

Seftriakson: 1/100 ID: 25X20 mm

- Alternatif ilaç bulmak amaçlı amoksisilin (seftriakson ile benzer yan zincir içermiyor) ile deri testlerine alınmış, negatif bulunması üzerine provakosyona alınmış ve tolere etmiş.



İLAÇ DERİ TESTİ EMNİYETİ

İlaç antijenleriyle prick ve İD sonrası sistemik reaksiyon

Tüm yapılanlarda:

% 1.3

Testi pozitif bulunan ve öncesinde anafilaksi öyküsü olanlar için:

%8.8-11

J Allergy Clin Immunol 2006;117;466-8



Risk/yarar analizi yapılmalıdır

- Gerekli acil önlemler alınmalıdır, damar yolu açık olmalıdır
- Anafilaksi öyküsü olan hastada ; Prick teste yüksek sulandırma (en az 1/1000 dilüsyon) ile başlanıp negatifse bir sonraki basamağa geçilmelidir, IDT daha risklidir.

- Gecikmiş ilaç reaksiyonu SJS,TEN,DRESS gibi bir tabloysa
Öncelikle yama testi yapılır

Yama testlerine rutinde kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda başlanır

Test basamakları arasındaki süre uzatılır

İntradermal test önerilmez



ÇAPRAZ REAKSIYONLAR

Pensilinler ve sefalosporinler arasında çapraz duyarlılığın tam oranı bilinmiyor. Sefalosporin ve/veya penisillin allerjisi olan 1170 çocuk arasında yapılan bir çalışmada çapraz reaksiyon oranı %0.3-23.9 arasında değişmiş.(1 kuşak jenerasyonla çapraz reaksiyon fazla saptanmış.)

pediatr allergy immunol 2005;16:341-7

1980 öncesi yapılan çalışmalarda çapraz reaksiyon oranı yüksek bulunmuş(penisilin ile kontaminasyon,deri testi yada in vitro testlerle kanıtlanmamış penisilin allerjisi)

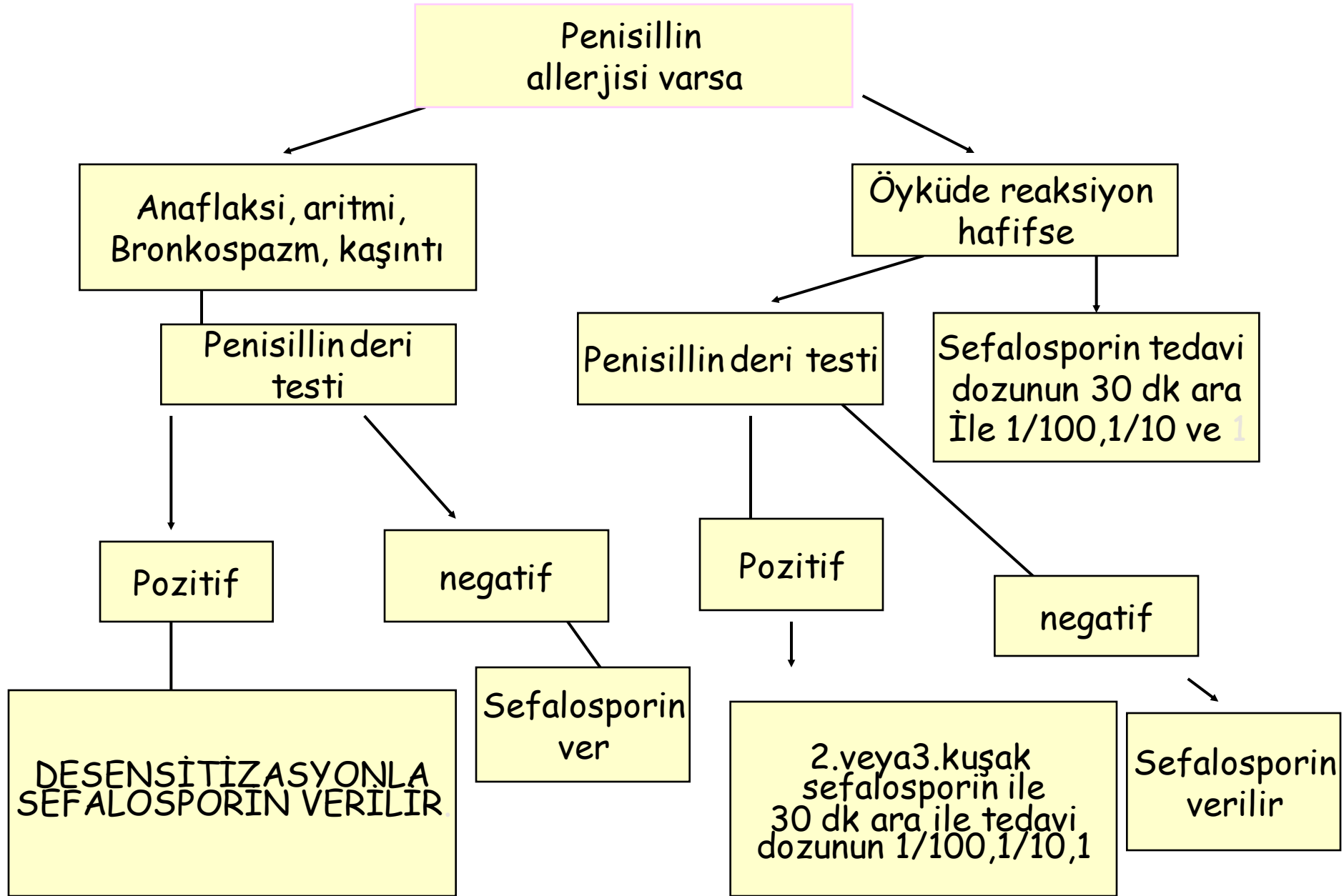


PENISILIN - SEFALOSPORIN

- Sefalosprinlere allerjik reaksiyon: % 1 - 10
- Sefalosprinlerle anaflaksi: % 0.02
- Penisilin allerjisi olanlarda özellikle 2. ve 3. jenerasyon sefalosporinlere artmış reaksiyon riski yoktur. (?)
- Penisilin deri testleri sefalosporin allerjisi tanısı için güvenilir degildir
- Anne S. et al. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74:167-70



PENİSİLLİN ALLERJİLİ HASTADA SEFALOSPORİN KULLANIMI



- PENİSİLİN DERİ TESTİ MEVCUT DEĞİLSE:

- Hastanın reaksiyon öyküsü

10 yıldan uzun süre geçmiş ve/veya IgE aracılıklı reaksiyon düşündürmüyor ilaç verilir.

10 yıl içinde oluşmuş ve IgE aracılıklı düşündürüyorsa kademeli challenge ile verilir.

Anaflaksi yaşamışsa desensitizasyonla verilir.

Klinik stabilite

Verilme yolu

değerlendirilerek karar verilir.



- Karbapenemlerle diğer beta laktamların çapraz reaksiyon olasılığı çok düşük
 - Penisillin deri testi (+) 112 hasta
 - 111'inde imipenemle deri testi (-)
 - 111 hastanın hepsi provokasyonu tolere etmiş(çapraz r:%0.8)
J Allergy Clin Immunol 2009;124:167-9
 - Penisillin deri testi (+) 108 hasta çapraz reak:%0.9
Allergy 2008;63:237-40

- Penisilin deri testi (-) $\longrightarrow$ Karbapenem alabilir
 - Penisilin deri testi (+)
 - Penisiline alerji öyküsü (+) deri testi ø
- } Kademeli challenge
ile karbapenem alabilir



- Aztreonam (Monobaktam) seftazidim haricinde diğ er penisilinler ve beta laktamlarla ç arpraz reaksiyon göstermez.
- Penisiline ve diğ er beta laktamlara alerjik olanlar güvenle aztreonam alabilirler.



YENİDEN DUYARLANMA

- Negatif deri testi sonrası beta laktam antibiyotik tedavisi alanlarda bildirilen yeniden duyarlanma sıklığı %0-16 arasında değişmektedir.
- Deri testi ilk uygulamada negatif bulunan 329 hastaya 4 hafta sonra tekrar test yapılmış, bu süre içerisinde beta laktam antibiyotik kullanmamış olmalarına rağmen hastaların %2.5'inde testin pozitifleştiği görülmüştür.

Nugent et al. 2003

- Penisilin allerji hikayesi olan 48 test negatif hastaya beşer haftalık aralarla onar günlük oral penisilin tedavileri 4 kez uygulanmış, her uygulamadan önce ve uygulamalardan 4 hafta sonra test tekrarlanmış, hiç yeniden duyarlanma saptanmamıştır.

Solensky et al. 2002



- Penisiline anaflaksi öyküsü olan bir hasta başlangıçta penisilin allergi değerlendirmesinde negatif olarak saptanmış.(DPT dahil) 2 hafta sonra yapılan test tekrarında hasta anaflaksi yaşamış.

J InvestAllergol Clin Immunol2009;19:240

- ENDA başlangıç değerlendirmelerinde penisillin allerjisi saptanmayan hastaların 2-4 hafta sonra testlerinin tekrarını önermektedir. Bazı otörler bu uygulamayı sadece başlangıç reaksiyonu şiddetli olan vakalarda uygulamaktadır.



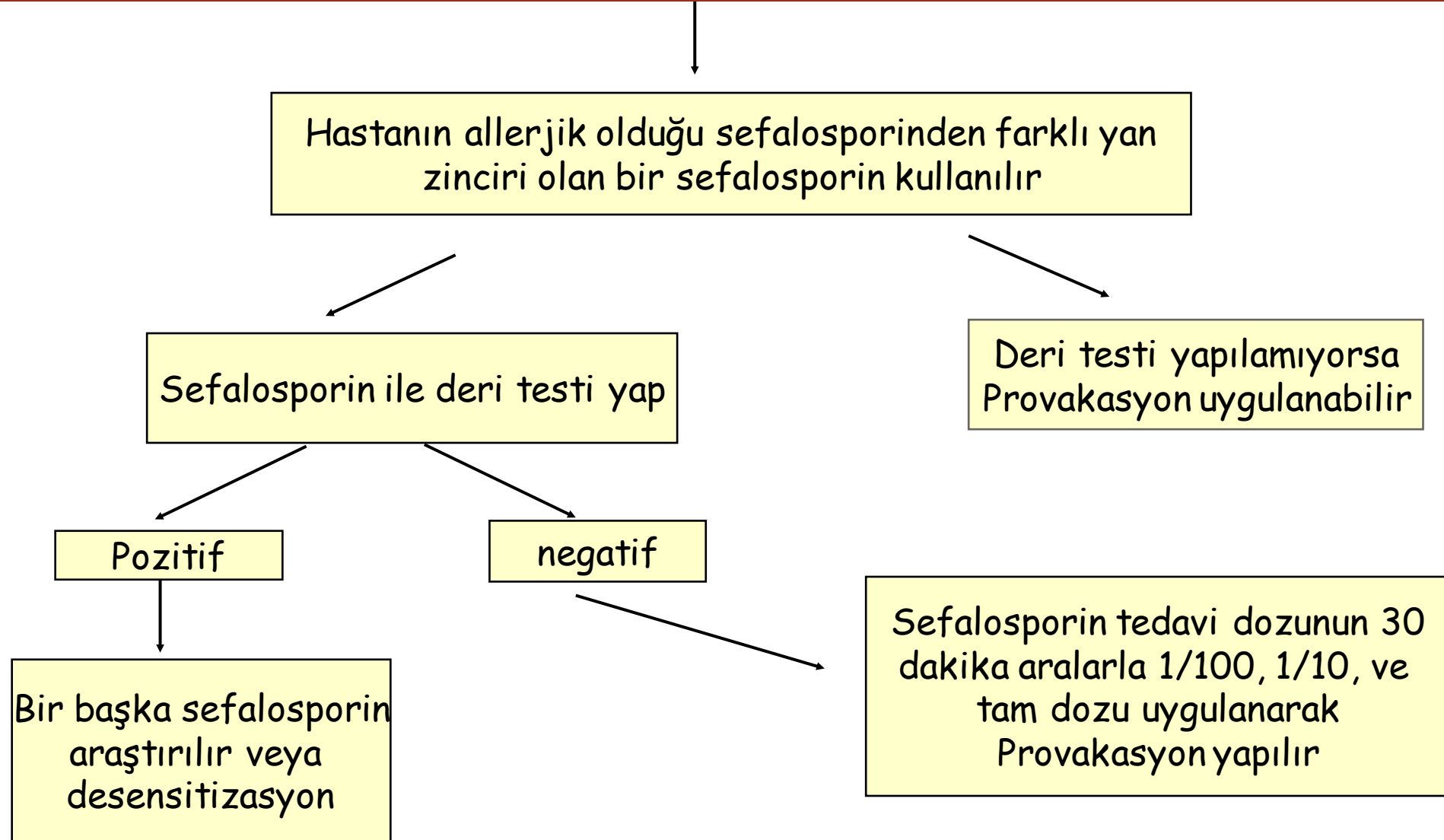
PENİSİLİN VE SEFALOSPORİNLER ARASINDA YAN ZİNCİR BENZERLİĞİNE BAĞLI ÇAPRAZ REAKSİYON

7. POZİSYONDAKİ YAN ZİNCİR

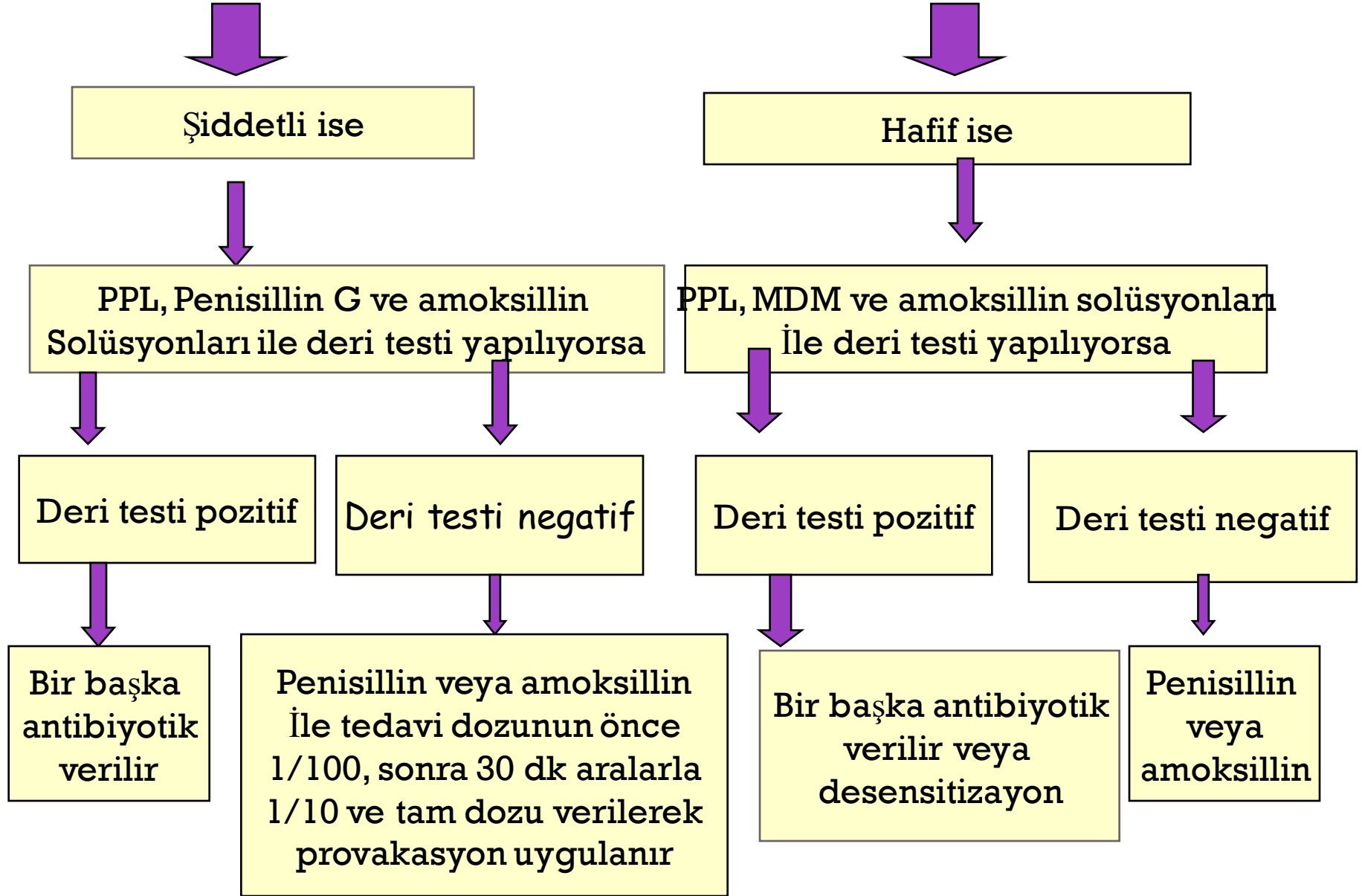
YAN ZİNCİR BENZER/ÇAPRAZ REAKSİYON OLASI	YAN ZİNCİR BENZER/ÇAPRAZ REAKSİYON OLASI	YAN ZİNCİR BENZER/ÇAPRAZ REAKSİYON OLASI	YAN ZİNCİR TAMAMEN FARKLIDIR/ÇAPRAZ REAKSİ BEKLENMEZ
Cefhaloridine Cephalothin Penicilin G	Cefaclor Cepharidine Cephalexin Cefadroxil Amoxicilin Ampicilin Loracarbef	Cefepime Ceftizoxime Cefpirome Cefotaxime Cefpodoxime Ceftriaxone	Cefoperazone Cefotetan Cefazolin Cefuroxime Cefdinir Cefixime Cefprozil Cefmetazole Ceftibuten Ceftazidime Cefoxitin



SEFALOSPORİN İLE ALLERJİK REAKSİYON VARSA



SEFALOSPORİNLE ALLERJİ ÖYKÜSÜ OLANDA PENİSİLLİN KULLANIMI



TEŞEKKÜRLER

