



Beta laktam allerjileri

Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu

Sađlık Bilimleri Üniversitesi

Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji

Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi

ocuk Allerji-İmmunoloji Kliniği

Tarihçe

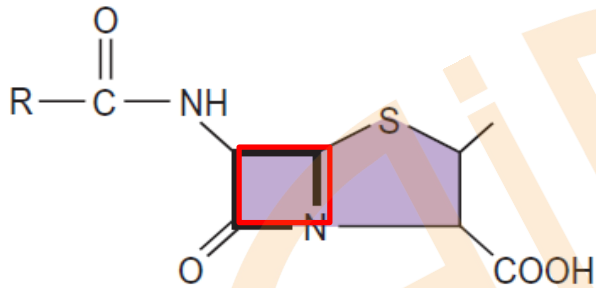
- **1940:** Penisilin ile ilişkili ilk alerjik, immün reaksiyon
- **1943:** İlk penisilin allerjisi çalışması

Askeri personelde yara yeri infeksiyonunda penisilin ilişkili ürtiker %5.7

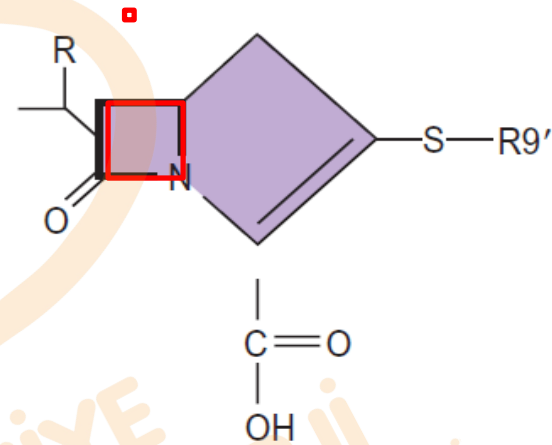
- **1968:** Gell Coombs sınıflaması içinde aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanması

Beta laktam antibiyotikler

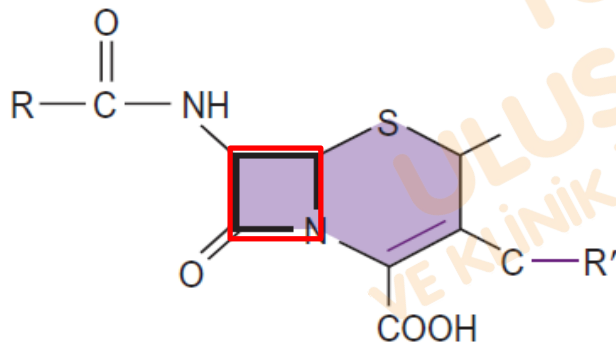
Penicillins



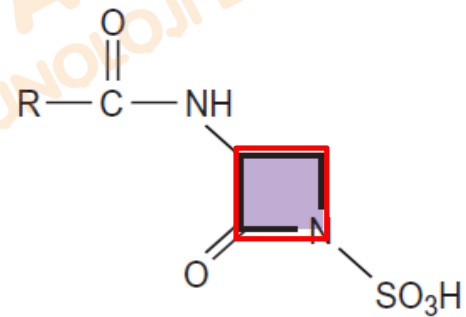
Carbapenems



Cephalosporins



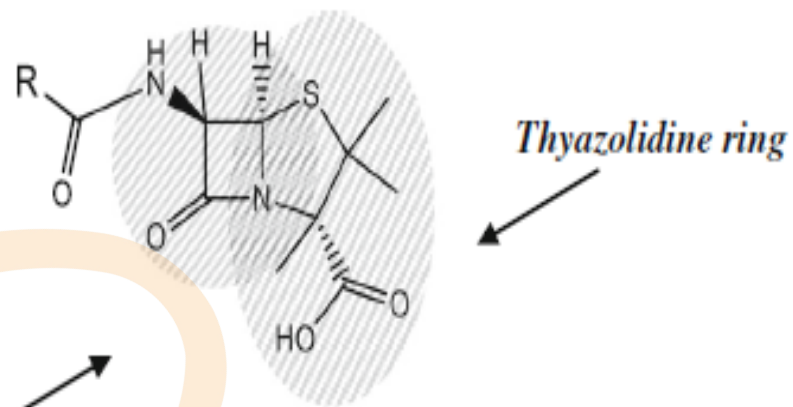
Monobactams



Penisilinler

- Penisilinler hepsinde ortak bir beta laktam halkası ve bunun çevresinde 7 pozisyonunda R1 yan zincirinden oluşur.
- Doğal penisilinler
 - Penicilin V, penicilin G, benzatin penicilin, prokain penicilin
- Antistafilokokokal penisilinler
 - Dicloxacillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin
- Aminopenisilinler
 - Amoxicillin, Ampicillin
- Geniş spektrumlu penisilinler
 - Carbenicillin, ticarcillin, piperacillin

Penicillins



β -lactam ring

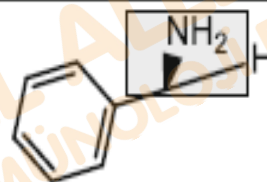
Thiazolidine ring

R

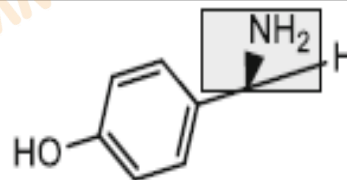
Benzylpenicillin

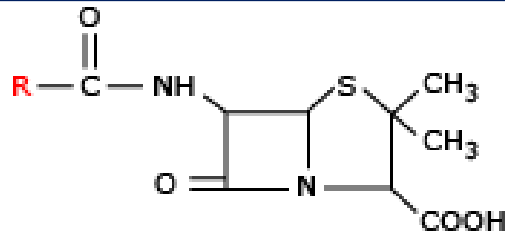


Ampicillin

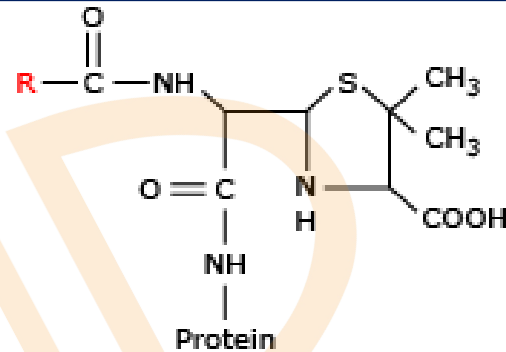


Amoxicillin



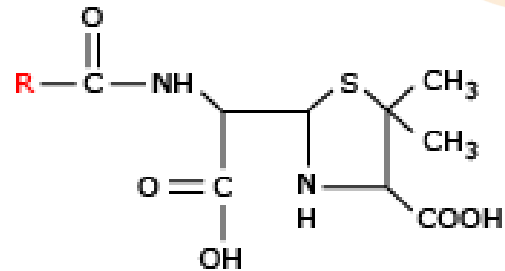


Penicillins

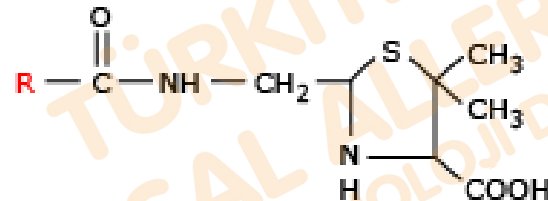


**Penicilloyl
(major antigenic determinant)**

**%95 major antijenik
determinant
*penicilloyl polylysine***



**Penicilloate
(minor antigenic determinant)**



**Penilloate
(minor antigenic determinant)**

%5 minör determinant

TÜRKİYE
ULUSAL ALERJİ
VE KLİNİK İMMÜNÖLOJİ DERNEĞİ

Sefalosporinler

- Penisilinlerden farklı olarak thiazolidine halkası yerine dihidrothiazine halkası vardır.
- Antijenik özelliğinden merkez kısmında bulunan halka yapılarından çok 7. pozisyondaki R1 ve 3. pozisyondaki R2 yan zincirler sorumludur.
- Yan zincirlerdeki benzerlik diğer sefalosporinlere duyarlılığı belirlemede önemlidir.

<i>Cephalosporins</i>			
		R₁	R₂
Group A cephalosporins	<i>Ceftriaxone</i>		
	<i>Cefotaxime</i>		
	<i>Cefodizime</i>		
	<i>Cefuroxime</i>		
	<i>Cefepime</i>		
	<i>Ceftazidime</i>		
Group B cephalosporins (Aminocephalosporins)	<i>Cefaclor</i>		Cl
	<i>Cephalexin</i>		CH ₃
	<i>Cefadroxil</i>		CH ₃
Group C cephalosporins	<i>Cefazolin</i>		
	<i>Cefamandole</i>		
	<i>Cefoperazone</i>		
	<i>Ceftibuten</i>		

Penisilin ve sefalosporin antibiyotiklerde ortak yan zincire göre çapraz reaksiyon

7. pozisyon yan zincir (R1)

Benzer yan zicir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Farklı yan zincirler/grup içinde, diğer penisilin ve sefalosporinle çapraz reaksiyon beklenmez	
Cephaloridine	Cefaclor	Cefepime	Cefoperazone	Cefprozil
Cephalotin	Cephradine	Ceftizoxime	Cefotetan	Cefmetazole
Pen G	Cephalexin	Cefpirome	Cefazolin	Ceftibuten
	Cefadroxil	Cefotaxime	Cefuroxime	Ceftazidime
	Amoxicilin	Cefpodoxime	Cefdinir	Cefoxitine
	Ampicilin	Ceftriaxone	Cefditoren	
			Cefixime	

Sefalosporin antibiyotiklerde ortak yan zincire göre çapraz reaksiyon 3. pozisyon yan zincir (R2)

Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Benzer yan zincir/grup içinde olası çapraz reaksiyon	Farklı yan zincirler/grup içinde, diğer penisilin ve sefalosporinle çapraz reaksiyon beklenmez
Cephalexin	Cefmetazole	Cefotaxime	Ceftibuten	Cefuroxime	Cefdinir	Cefpodoxime
Cefadroxil	Cefoperazone	Cephalotin	Ceftizoxime	Cefoxitin	Cefixime	Cefprozil
	Cefotetan					Ceftibuten
						Ceftriaxone
						Cefepime
						Cefpirome
						Cefazolin
						Cefaclor
						Ceftazidime

	Penicillins							1st					2nd					3rd							4th		5th		Mono										
	Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefazolin	Cefprozil	Cefuroxime	Cefotetan	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotetan	Cefprozil	Cefaclor	Cefonicid	Cefamandole	Cefoperazone	Ceftibuten	Ceftinir	Cefixime	Ceftriaxone	Cefditoren	Cefodizime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Ceftaroline fosamil	Ceftiozane	Cefiderocol	Aztreonam		
PCN	Nafcillin																																						
	Oxacillin		r1																																				
	Dicloxacillin		r1																																				
	Penicillin G / V				r1'	r1'	r1'	r1	r1	r1								r1	r1	r1	r1	r1'																	
	Piperacillin				r1'	R1'	r1'	r1'	r1'	R1'								r1	R1'	r1'	r1'	r1'	R1'																
	Ampicillin				r1'	R1'	r1'	r1	r1	R1								r1	R1	r1	r1	r1	r1'																
1st	Amoxicillin				r1'	r1'	R1	R1	r1'																														
	Cefadroxil				r1	r1	R1	R1	r1																														
	Cefatrizine				r1	r1'	r1	R1	R1																														
	Cephalexin				r1	R1'	R1	r1	r1	r1																													
	Cefazolin																																						
	Cefprozil																																						
2nd	Cefuroxime																																						
	Cefotetan																																						
	Cefprozil				r1	r1	r1	R1	R1	R1	r1																												
	Cefaclor				r1	R1'	R1	r1	r1	r1	R1																												
	Cefonicid				r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1																												
	Cefamandole				r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1																												
3rd	Cefoperazone				r1'	R1'	r1'	R1'	R1'	R1'	r1'																												
	Ceftibuten																																						
	Ceftinir																																						
	Cefixime																																						
	Ceftriaxone																																						
	Cefditoren																																						
	Cefodizime																																						
	Cefotaxime																																						
4th	Cefepime																																						
	Cefpirome																																						
5th	Ceftaroline fosamil																																						
	Ceftiozane																																						
Mono	Cefiderocol																																						
	Aztreonam																																						

Tip	İmmün yanıt	Patofizyoloji	Klinik	Süre
I	IgE	Mast hücre ve bazofil degranülasyonu	Anafilaksi, ürtiker, anjioödem, bronkospazm	1- 6 saat
II	Ig G, kompleman	Sitotoksik	Sitopeni	5-15 gün
III	IgG, IgM ve kompleman/FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı Vaskülit	7-8 gün 7-21 gün
IV a	Th1 (IFN- γ)	Monositik inflamasyon	Egzema	1-21 gün
IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	Makulopapüler döküntü DRESS	1-birkaç gün 2-6 hafta
IVc	Sitotoksik T hücre (perforin, granzim)	Keratinosit ölümü	Makulopapüler, püstüler döküntü Fiks ilaç erüpsiyonu SJS/TEN	1-2 gün 1-2 gün 4-28 gün
IVd	T hücre (IL-8/CCL8)	Nötrofilik inflamasyon	AGEP	1-2 gün/daha uzun olabilir

Demoly P. ICON on drug allergy. Allergy 2014;69:420-437.

Tip	İmmün yanıt	Patofizyoloji	Klinik	Süre
I	IgE	Mast hücre ve bazofil degranülasyonu	Anafilaksi, ürtiker, anjioödem, bronkospazm	1- 6 saat
II	Ig G, kompleman	Sitotoksik	Sitopeni	5-15 gün
III	IgG, IgM ve kompleman/FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı Vaskülit	7-8 gün 7-21 gün
IV a	Th1 (IFN- γ)	Monositik inflamasyon	Egzema	1-21 gün
IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	Makulopapüler döküntü DRESS	1-birkaç gün 2-6 hafta
IVc	Sitotoksik T hücre (perforin, granzim)	Keratinosit ölümü	Makulopapüler, püstüler döküntü Fiks ilaç erüpsiyonu SJS/TEN	1-2 gün 1-2 gün 4-28 gün
IVd	T hücre (IL-8/CCL8)	Nötrofilik inflamasyon	AGEP	1-2 gün/daha uzun olabilir

Demoly P. ICON on drug allergy. Allergy 2014;69:420-437.

- **Hapten**

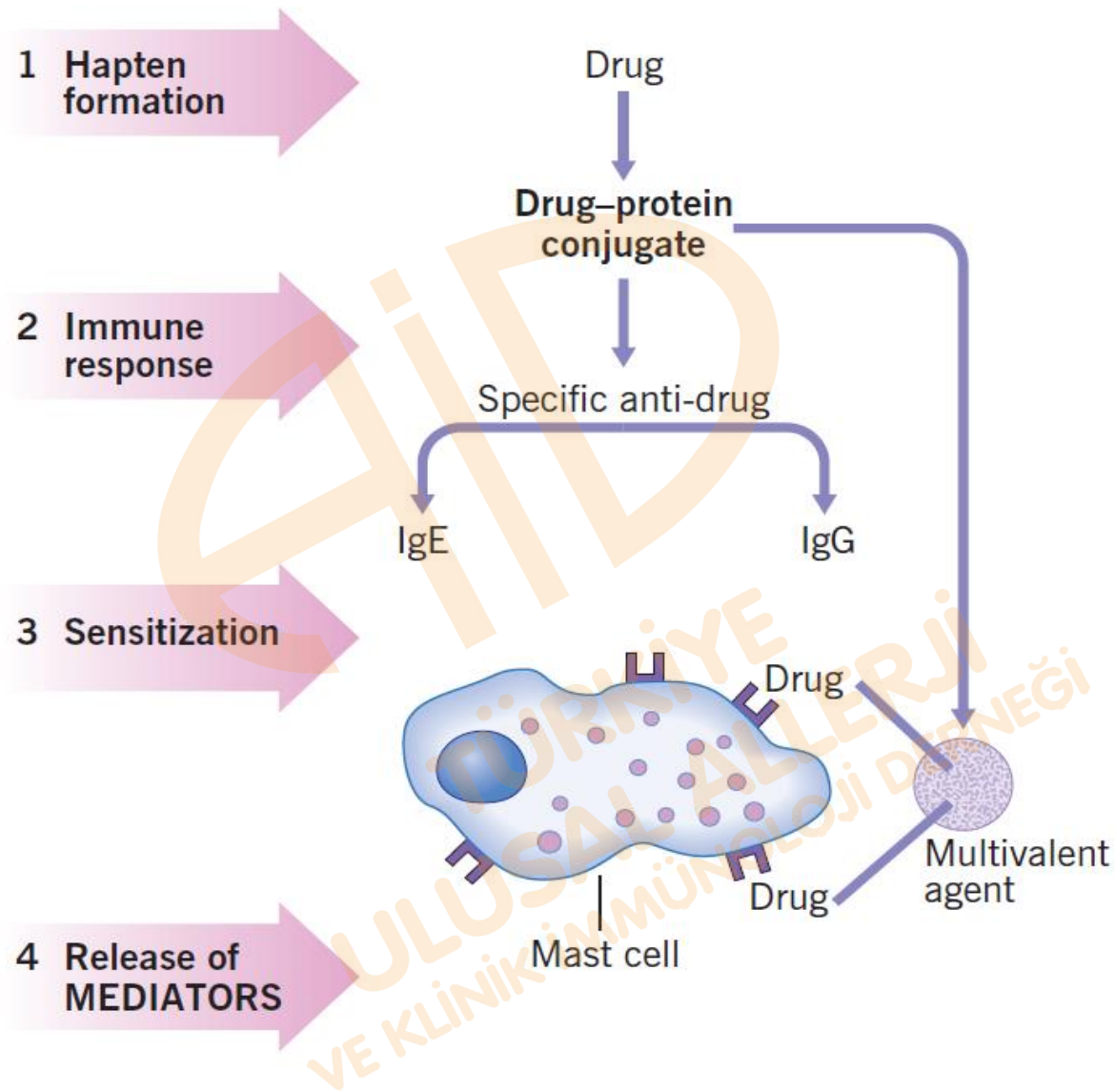
- Taşıyıcı proteinlere kovalan bağlanarak immünolojik yanıtı uyarabilen küçük moleküller

- **Antijen**

- T hücrelerine ve antikörlara spesifik olarak bağlanabilen moleküller
- Bütün antijenler immünojen değildir

- **İmmünojen**

- İmmün yanıtı stimüle eden moleküller
- Tüm immünojenler antijendir



Allergy. Park, B Kevin; Naisbitt, Dean J; Demoly, Pascal. Published January 1, 2012.

Epidemiyoloji

- İlaç alerjisinin en sık nedeni
 - Genel toplumda görülme sıklığı net değil
 - Prevelansı %0.2-%5
- Çocukluk çağında en sık ilaç allerjisi nedeni
 - Çocuklarda %0.21 antibiyotik allerjisi
 - Ampisilin-amoksisilin ilişkili makulopapüler döküntü %5-10 (özellikle viral enfeksiyon varlığında)
- Sefalosporin ile reaksiyon sıklığı penisilinlere göre 10 kat daha az

Mirakian R. BSACI-Guideline. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical Experimental Allergy 2015;45:300-327.

Marss T. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review. Arch Dis Child 2015;100:583-588.

Epidemiyoloji

- Anafilaksilerin %0.7-%10 nedeni penisilin
- Penisilin ile fatal anafilaksi riski %0.0015-%0.002
- İlaç ilişkili anafilaksiye bağlı ölümlerde penisilin Avrupa'da %20, ABD'de %75

Beta laktam antibiyotik aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle değerlendirilen hastalarda

- Çocuklarda doğrulanma oranları daha düşük
 - Enfeksiyonların neden olduğu makulopapüler ekzantem
- Erken beta laktam alerjisi daha az görülüyor ancak doğrulanma oranı 2 kat daha yüksek

En sık neden olan beta laktamlar

- Avrupa'da benzilpenisilin allerjisi görülme sıklığında azalma var
- Amoksisilin/ Amoksisilin-klavunat ilk sırada
- Sefalosporinler ile reaksiyonlar artıyor
- Klavulanik asit allerjisi

Tanının doğrulanması niçin önemli?

- Daha az etkin antibiyotikler kullanılıyor
 - Tedavi süresi ve hastane yatışı uzuyor
- Geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılıyor
 - Dirençli organizma gelişimi
 - Yan etki
- Tedavi maliyeti artıyor
 - Vankomisin ve kinolon kullanımı artıyor

Risk faktörleri

İlaç ilişkili

- İlacın çok tüketilmesi
- İlacın immün sistemi uyarabilme yeteneği
- İlacın veriliş yolu (topikal, parenteral)
- İlacın sık aralıklara kullanılması (kistik fibrozis)

Bireyle ilişkili

- Kadın cinsiyet
- Yaş; 20-49, ileri yaş
- Penisilin allerji öyküsü
- Atopi, ağır reaksiyon riski fazla
- Genetik yatkınlık (HLA-DRA, HLA-DRB5)
- Komorbid durumlar
 - Kistik fibrozis (%26-50)
 - EBV, CMV, HIV

Klinik Bulgular

Cilt: Kaşıntı, flushing, ürtiker, anjioödem, makulopapüler döküntü, hedef lezyonlar, ciltte soyulmalar,

Solunum Sistemi: Rinore, nazal kaşıntı, nazal konjesyon , laringeal ödem (boğazda daralma hissi, ses kalitesinde değişme, stridor), bronkospazm (hışıltı, nefes darlığı, tekrarlayıcı öksürük)

Kardiovasküler Sistem: Taşikardi, hipotansiyon

Gastrointestinal Sistem: Kramp ağrı, bulantı, kusma, ishal

TANISAL ALGORİTMA

Öykü

Ayrıntılı alınmalı

Fizik Muayene

Deri/mukoza bulguları, solunum sistemi bulgusu, kan basıncı

Tanısıl testler

Reaksiyondan 1-6 ay sonra

Deri testleri, laboratuvar testler, ilaç provokasyon testleri

ÖYKÜ

- Tanı koyma
- Uygulanacak tanısal testlere karar verme

Reaksiyon ilacın son dozundan ne kadar zaman sonra ortaya çıktı?

Erken reaksiyon <1 saat (6 saati geçmez)

Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir

Geç reaksiyon >1 saat

Sınıflama

Erken

- İlk 1 saat (1-6 saat)

Tip 1 IgE aracılı

İmmunolojik olmayan mast hücre aktivasyonu (Anafiaktoid reaksiyon)

- Ürtiker-anjiödem/anafilaksi

Geç (Erken olmayan)

- > 1 saat

Tip IV

Makulopapuler döküntü,

Fiks ilaç erüpsiyonu, kontakt ekzema, AGEF, SJS/TEN, DRESS

Tip II, Tip III

- Hemolitik anemi, trombositopeni, nütropeni
- İlaç ateşi, serum hastalığı, vaskülit, geç başlangıçlı ürtiker/anjiödem
- Hepatit, nefrit

Gelişen reaksiyon ilaç kullanımı ile ilişkili mi?

- Kullandığı tüm ilaçlar ve endikasyonu (reçete görülebilir)
- Kullanım süresi, şekli, dozu, sıklığı
- İlacın uygulama yolu?
 - Deri altı ve damar içi uygulamalarda en fazla alerjik reaksiyon görülür
- Daha önce kullanımı var mı? Süresi?
 - Duyarlanma gelişmesi için daha önce 7-10 gün ardışık kullanım
- Daha önceki kullanımlarda reaksiyon öyküsü var mı?

Gelişen reaksiyon ilaç kullanımı ile ilişkili mi?

- Reaksiyon sırasında hangi sistemler tutuldu ve özellikleri nelerdi?
 - Fotoğraf görülebilir
- Reaksiyon için uygulanan tedavi neydi?
 - İlacı kesmiş mi? Kesmişse düzelmiş mi?
- Reaksiyon sırasında başka ilaç kullanımı var mı?
- Reaksiyon sonrası hasta aynı veya benzer ilaca maruz kaldı mı?
- Reaksiyonun üzerinden geçen zaman?
 - IgE aracılı penisilin alerjisi olan hastaların %50'si 5 yıl, %80'si 10 yıl içinde kaybolur

Fizik Muayene

- Reaksiyon sonrası başvuran hastalarda sistem bulguları normaldir.
- Akut reaksiyonda;
 - Ürtiker/anjioödem; ürtiker anafilaksinin ilk bulgusu olabilir, avuç içi-ayak tabanı kaşıntısında dikkatli olunmalı
 - Taşikardi, hipotansiyon
 - Bronkospazm, rinore
 - Bilinç kaybı



TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ





TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ



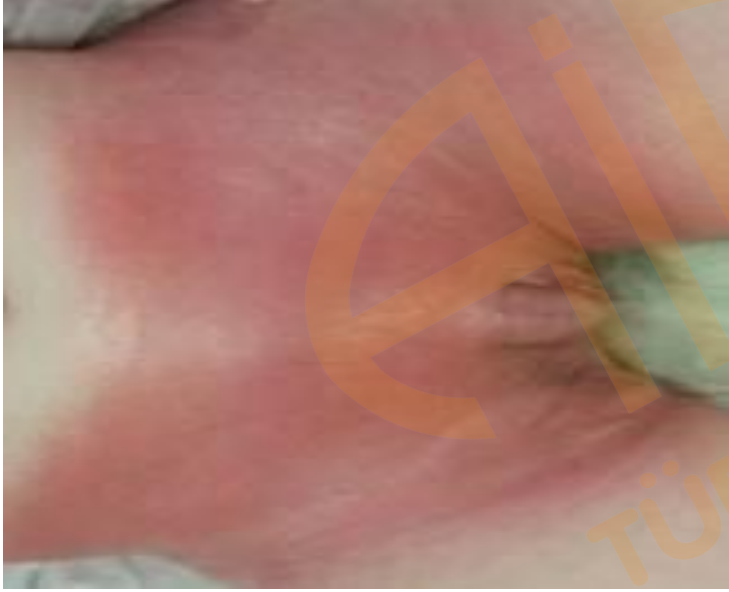
AAID

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ



EAAD

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KRONİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

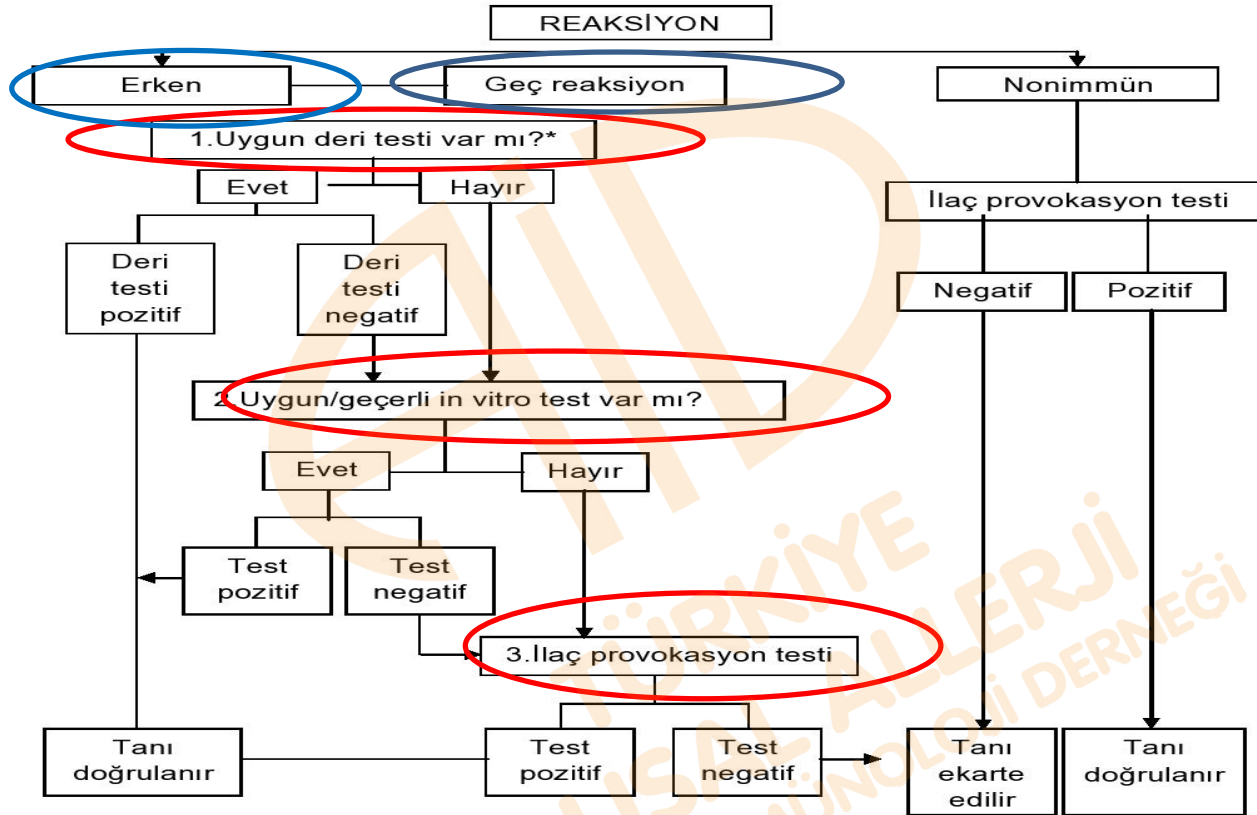


TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNÖLOJİ DERNEĞİ

Tanısal Testler

- Sadece anamnez ile hastalara tanı konulamaz.
- Kontrendikasyon olmadığı sürece tanısal testlerin yapılması gereklidir.
- Elektif şartlarda antibiyotik tedavisi gerekmediği dönemde yapılması ideal olmaktadır.
- Testler en erken 4-6 hafta sonra yapılmalı, 6-12 aydan daha uzun süre ertelenmemelidir.
- Çocuklarda veriler kısıtlı, erişkin önerileri uygulanmaktadır.

Klinik belirtiler ve kronoloji göz önüne alınarak yapılacak testlere karar verilmelidir.



Erken reaksiyon için, prik ve ID testin erken okunması, geç reaksiyon için ID testin geç okunması ve yama testi.

İlaçların iritan olmayan konsantrasyonlarıyla elde edilen pozitiflikler anlamlıdır.

Tanısal Testler

Erken Tip Reaksiyonlar

- Deri prik testi, intradermal test (20. dakika)
- Spesifik IgE
- Bazofil aktivasyon testi

Geç Tip Reaksiyonlar

- İntradermal testlerinin geç okunması (24,48,72. saat ve 7. gün)
- Yama testleri (%5-10)
- Lenfosit Transformasyon Testi

Geç tip reaksiyonlarda intradermal ve/veya yama testi duyarlılığı düşük (%10-30)

Tanı için **KONTRENDİKASYON YOKSA** provokasyon testi yapılmalıdır

Gomes E. Drug Hypersensitivity in children:report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2015

Mirakian R. BSACI-Guideline. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical Experimental Allergy 2015;45:300-327.

Tanısal Testler

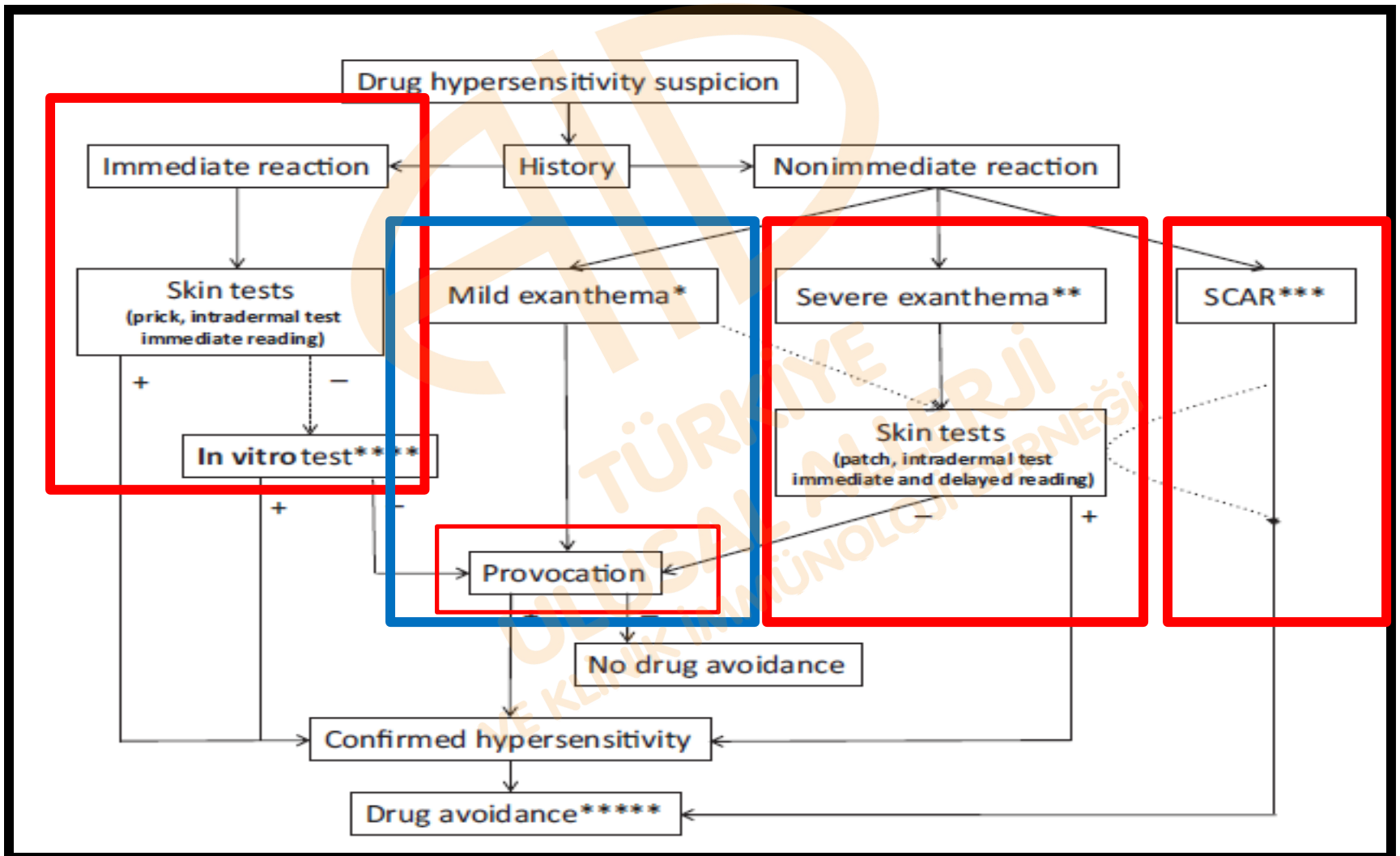
Klinik öyküsü net olmayan hastalarda reaksiyonu dışlamak için uygulanır.

Geçmişte penisilinle hiç reaksiyonu olmayan veya hiç penisilin kullanmamış kişilerde tarama amacıyla **deri testi önerilmez.**

Drug Hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group

Eva Gomes¹, Knut Brockow², Semanur Kuyucu³, Francesca Saretta⁴, Francesca Mori⁵, Natalia Blanca-Lopez⁶, Hagen Ott⁷, Marina Atanaskovic-Markovic⁸, Mona Kidon⁹, Jean-Christoph Caubet¹⁰, Ingrid Terreehorst¹¹ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

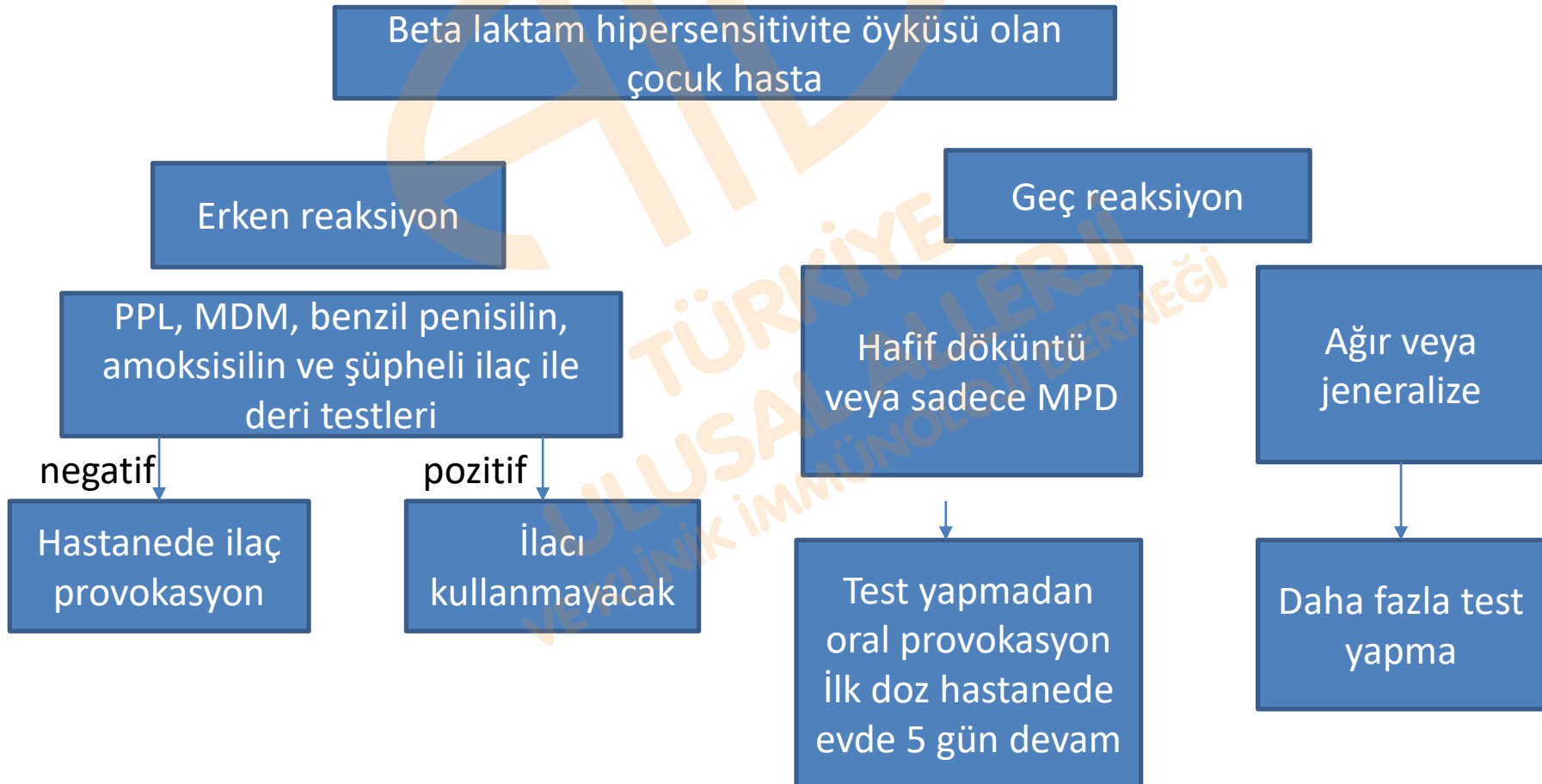
Allergy 2016; 71: 149-161.



BSACI GUIDELINE

Management of allergy to penicillins and other beta-lactams

R. Mirakian¹, S. C. Leech², M. T. Krishna³, A. G. Richter³, P. A. J. Huber⁴, S. Farooque⁵, N. Khan⁶, M. Pirmohamed⁷, A. T. Clark¹ and S. M. Nasser¹



İn vivo testler

- Testler allerji-immünoloji uzmanı sorumluluğunda deneyimli ekiple hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir.
- Testler öncesinde hastalar işlem hakkında bilgilendirilerek yazılı onam alınmalıdır.
- Dosya kayıtları iyi tutulmalıdır.
- Resüsitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.

İn vivo testler

- **Prik test**
 - İlk aşamada önerilir
 - Basit, hızlı, maliyet düşük
- **Intradermal test**
 - Duyarlılığı ve prediktif değeri yüksek
- **Yama testleri**
- **Provokasyon testi**
 - Prik ve intradermal testi negatif olan hastaya uygulanmalı
 - Duyarlılığı en yüksek olan test

In vivo testler-Kontrendikasyonlar

- Gebelik
- Beta blokör kullanımı kısmi kontrendike (en az 48 saat önce kesilmeli)
- Ağır anafilaksi ve beta laktam ilişkili ağır kutanöz reaksiyonlarda provokasyon testleri kontrendikedir.
- Ateş, infeksiyon, ciddi egzema, akut astım atağı ve ürtiker/anjioödem durumunda test ertelenmelidir.

İn vitro testler-Erken reaksiyon

- **Spesifik IgE**
 - Benzyl-penicilloyl, penisilin V, amoksisilin, ampisilin
 - 0.01-100 kUA/l, cut-off:0.35 kUA/l, duyarlanma: >0.01 kUA/l
 - Sensitivite %54, spesifite %95, ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden)
- **Bazofil aktivasyon testi**
 - Allerjen uyarısı ile aktifleşen bazofilleri saptamada iki yüzey markeri kullanılır. CD63 (indüklenme ile ortaya çıkar), CD 203c (sadece bazofillerde bulunur)
 - Beta laktam allerjilerinde klinik öykü ve deri testi pozitifliğinde duyarlılık %50, özgüllük %90
 - **Öykü olan deri testi negatif olan hastalarda yapılması değerli olabilir**
 - Sefalosporin allerjisinde duyarlılığı %77

Geç tip reaksiyonda ilaç testleri

- **Hafif döküntü**

- Deri testleri yapılmadan direk provokasyon yapılabilir (Çocuklarda)

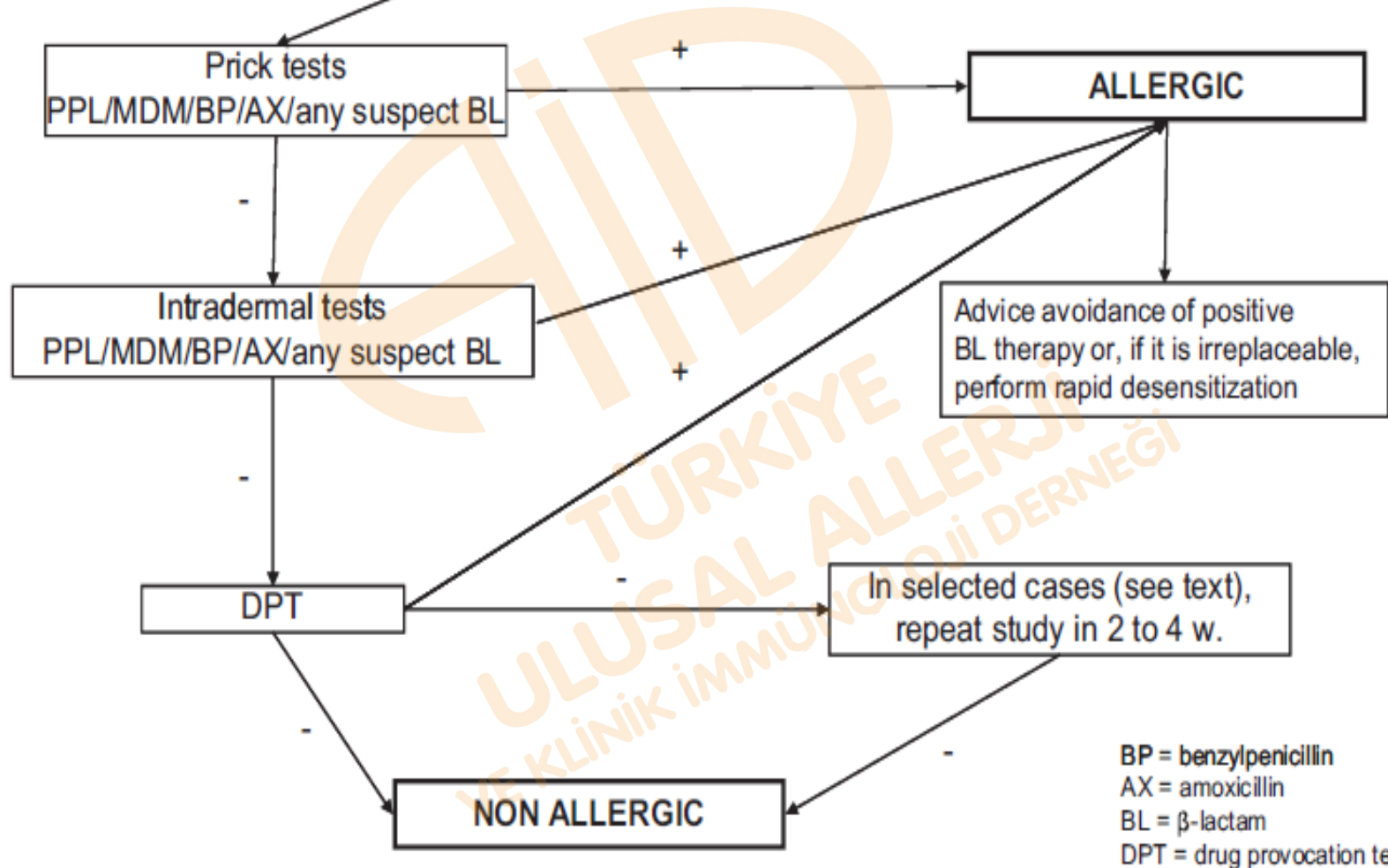
- **Geç tip ağır reaksiyon**

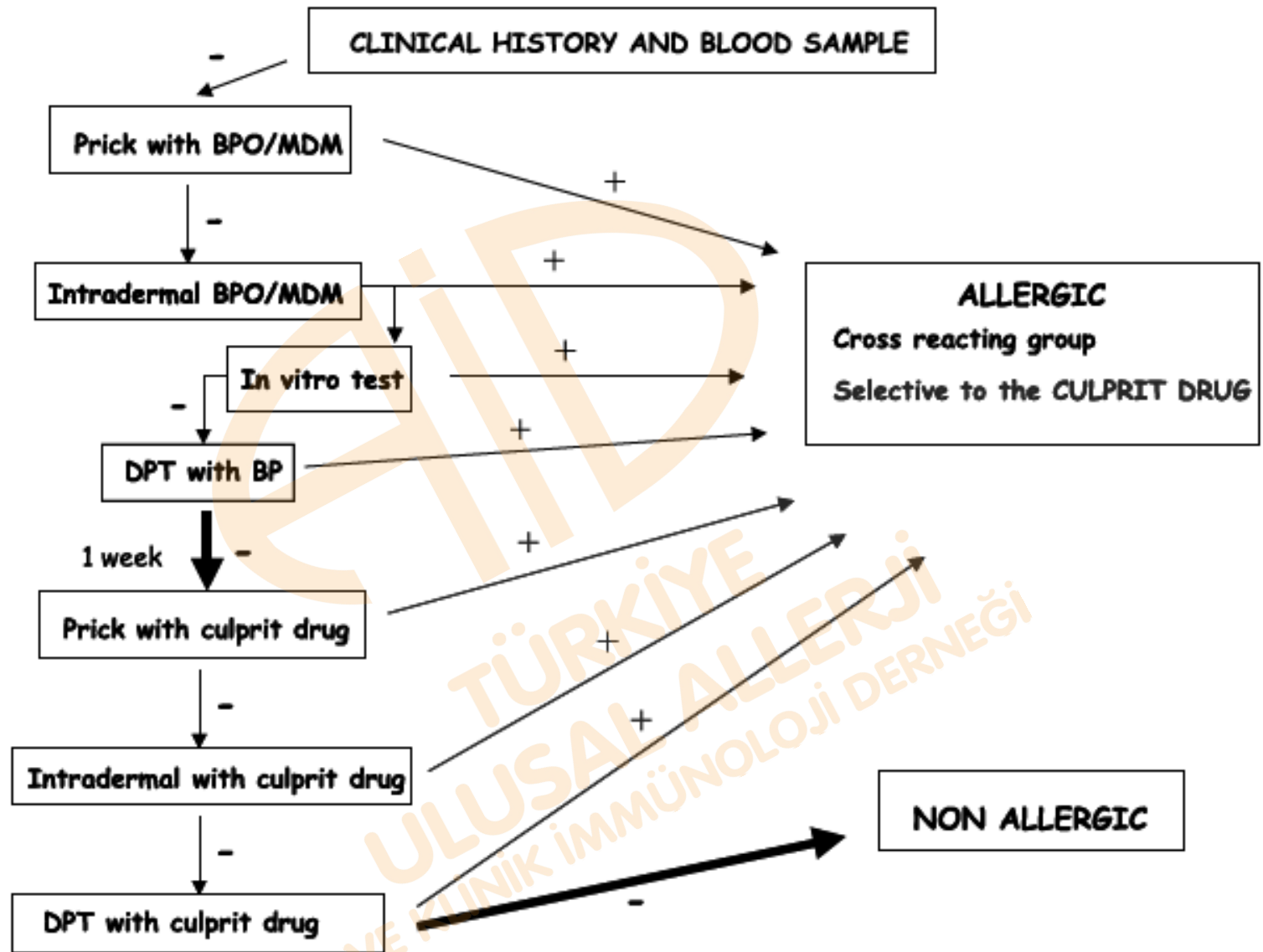
- Provokasyon kontrendikedir
- Öncelikle yama testleri yapılır
- SJS/TEN'de %10 konsantrasyon aşılmaz
- DRESS/AGEP %30 konsantrasyona çıkılabilir
- AGEP yama testi negatif ise yüksek sulandırılmalı intradermal test denenebilir.

Testler öncesinde kesilmesi gereken ilaçlar

- **H1 antihistaminler** 5 gün
- **İmpiramin, Fenotiyazin** 5 gün
- **Beta adrenerjik ilaçlar** 5 gün
- **Glukokortikoidler**
 - Uzun süreli (>7 gün), >10 mg prednizolon, sistemik tedavi, 3 hafta
 - Kısa süreli, >50 mg prednizolon eşdeğeri, sistemik tedavi 7 gün
 - Kısa süreli, ≤50 mg prednizolon eşdeğeri, sistemik tedavi 3 gün
 - Test bölgesinde topikal kortikosteroidler veya kalsinörin inhibitörü tedavisi 7 gün

Clinical history: urticaria/angioedema, erythema, bronchospasm, anaphylaxis
< 1 h after the last BL administration





Deri prik testleri

- Düşük dozda başlanılmalı ve daha sonra derişimler artırılmalıdır
- Deri testi sonrası en az 1 saat gözetim altında tutulmalı
- Riskli hastalarda testler bölünerek yeterli zaman ayrılarak yapılmalıdır
- **15-20 dakika sonra eritemin eşlik ettiği 3 mm üzerinde ödem varlığında test pozitif kabul edilmelidir**

İntradermal test

- Duyarlılığı deri prik testinden daha yüksek
- İntradermal testler ağırlı ve çocuklarda uygulamada zorluk var
- 0.02-0.05 ml, ön kol iç yüzüne
- Negatif kontrol (ilacın çözücüsü, %09 SF) ve pozitif kontrol (histamin)
- 1/100 dilüsyonla başlanılarak 10 kat doz artımı ile non irritan konsantrasyona kadar devam edilir
- Yüksek konsantrasyonlarda yanlış pozitiflik olabilir
- Hazırlanan solüsyonlar 2 saatten uzun süre bekletilmez
- **20 dakika sonra ödem çapında başlangıca göre >3 mm artış olması**

Deri testleri

- Testlerde hem major hemde minör determinantların kullanımı önemlidir.
- İdeal test panelinde hepsi kullanıldığında %96-99 tanı konulmaktadır. %1-4 yalancı negatiflik var
 - PPL+Pen G; yalancı negatiflik %7-12
 - MDM+Pen G; yalancı negatiflik %25-60
- Negatif Prediktif Değeri: %70-95
- Pozitif Prediktif Değeri: Deri testi pozitif olan hastalara etik nedenli provokasyon yapamadığımızdan değerlendiremiyoruz.
- Sefalosporinlerin antijenik belirleyicileri bilinmediği için standart test solüsyonları hazırlanamamıştır.
 - Sefalosporin testinin duyarlılığı %30.7-69.7

POSITION PAPER

Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper

K. Brockow¹, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Biló⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schnyder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group: *Allergy* 2013; **68**: 702–712.

Table 1 Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

PRIK TESTLER

- Major determinant PPL ile prik test (dilüe etmeden)
- Minör determinant miks (MDM) ile prik TEST (dilüe etmeden)
- Benzil penisilin (10.000 ünite/mL) ile prik
- Negatif kontrol prik
- Histamin (pozitif kontrol) prik

İNTRADERMAL TESTLER

- %0.9 NaCl ile intradermal test
- Major determinant PPL ile intradermal test (1/100 dilüe)
- Major determinant PPL ile intradermal test (1/10 dilüe)
- Major determinant PPL ile intradermal test (dilüe etmeden)
- Minör determinant miks (MDM) ile intradermal test (1/100 dilüe)
- Minör determinant miks (MDM) ile intradermal test (1/10 dilüe)
- Minör determinant miks (MDM) ile intradermal test (dilüe etmeden)
- Benzil penisilin (10.000 ünite/mL) intradermal

Deri testlerinde sistemik reaksiyon

- Test sırasında özellikle pozitif olan hastalarda reaksiyon olabilir.
- Beta laktamlarla deri testi sırasında reaksiyon %1.3
 - Testi pozitif olanlarda %8.8
- Çocuklarda ilaç deri testi güvenli
 - Sistemik reaksiyon %0.3-1.2
 - Fatal reaksiyon bildirilmemiş

Provokasyon testleri

- İlaç aşırı duyarlılığını **doğrulama**, **dışlama** ve **alternatif bulmada** kullanılır
- Tüm deri testleri negatif olmasının ilaç allerjisi olmadığını öngörmedeki negatif prediktif değeri %80-100
- Deri testleri negatif olan hastada son basamak olarak ve kontrendikasyon yoksa provokasyon testi yapılmalıdır.
- Deri testi veya in vitro testi pozitif olan kişiye uygulanmaz
- Ağır anafilaksi ve SJS, TEN, DRESS, AGEP gibi ağır reaksiyonlarda kontrendikedir.

- Oral yolla yapılması tercih edilir
- Kilo ve yaşa göre doz hesaplanır:
 - 1/10 ile başlanabilir (½- 1)
 - Ağır reaksiyonlarda 1/1000-1/10.000
- 1-5 dozda
- Son doz hastanın tek seferde alacağı doz olmalı ve kümülatif doz bir günlük dozu geçmemelidir.
- İnterval **30 dakika**-2 saat
- Provokasyon süresi; **1,3,5** gün

Provokasyon ilaç dozları

İlaç	Doz (mg)	Uygulama yolu	Günlük erişkin dozu
Amoksisilin	1,5,25,100, 500 5, 50, 150, 250, 500	Oral	1000-2000 mg
Sefaklor	1,5,25,125, 500	Oral	750 mg
Sefiksim	1,5,25,100, 225	Oral	400 mg
Seftriakson	1,5,25,100,500	İntravenöz	1000-2000 mg

Provokasyon testleri

Yanlış pozitif

- Psikolojik belirti
- Önceden var olan semptomlar (ürtiker)

Yanlış negatif

- Antiallerjik ilaçlar
- Kofaktörlerin olmayışı
- Gözlem süresinin kısa olması
- Reaksiyon ve test arasında geçen sürenin çok kısa/çok uzun olması
- Dozun düşük kalması
- Basamak sayısının 5'ten fazla olması

Provokasyon testleri

- İlaç provokasyon testlerinin duyarlılığı yüksektir.
- Negatif prediktif değeri yüksek, %94.1
Demoly P. Allergy 2010;65:327-332.
- Çocuklarda NPV, %93.3

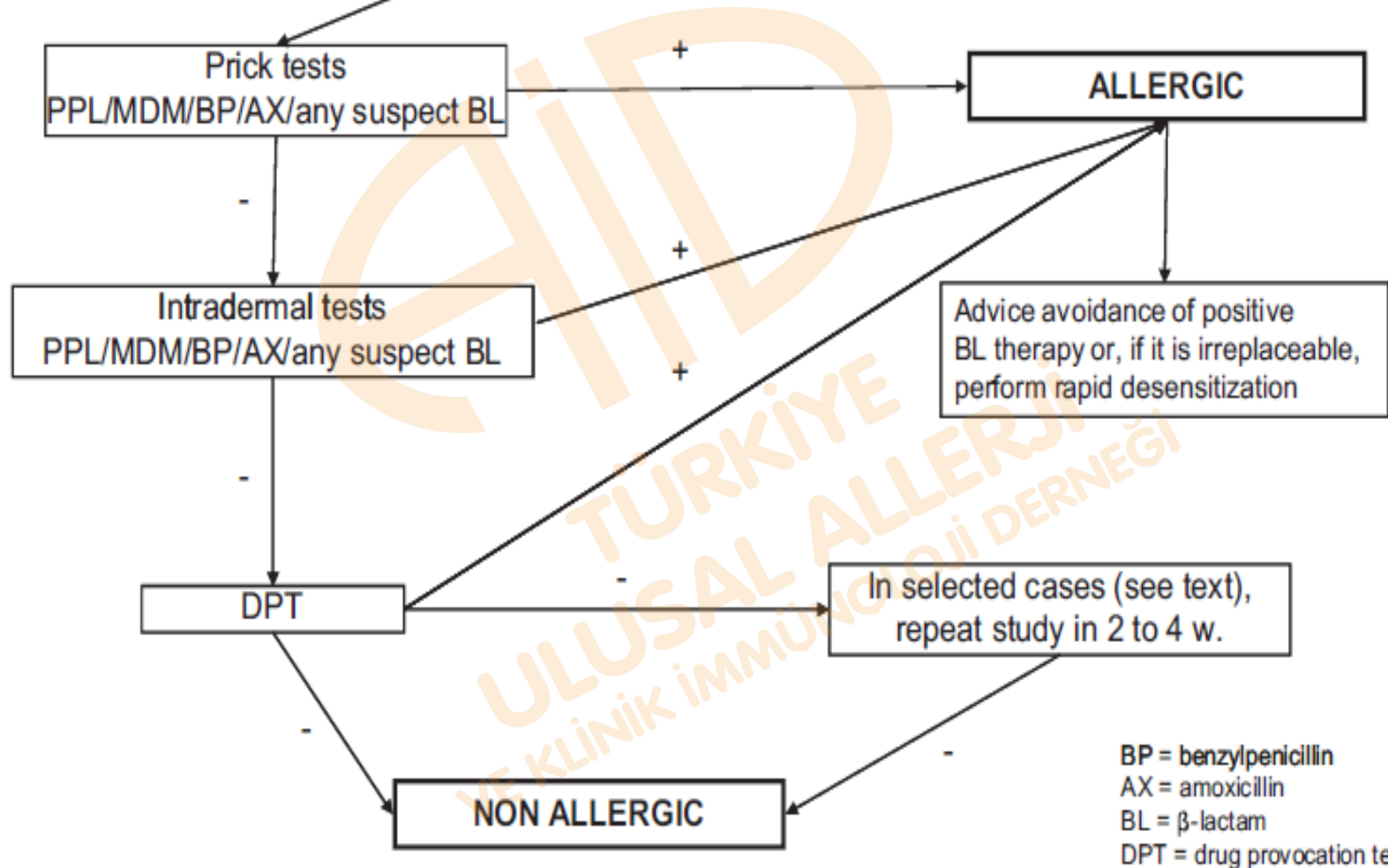
Testlerin tekrarlanması

Resensitizasyon oranı %1-16
(çocuklarda daha düşük)

- Başlangıç reaksiyon ağır
- Test ile reaksiyon arası süre uzun (>1 yıl)
- Testi negatif olan hastaya yüksek doz parenteral penisilin verilmişse
- Sefalosporin duyarlılığı varsa

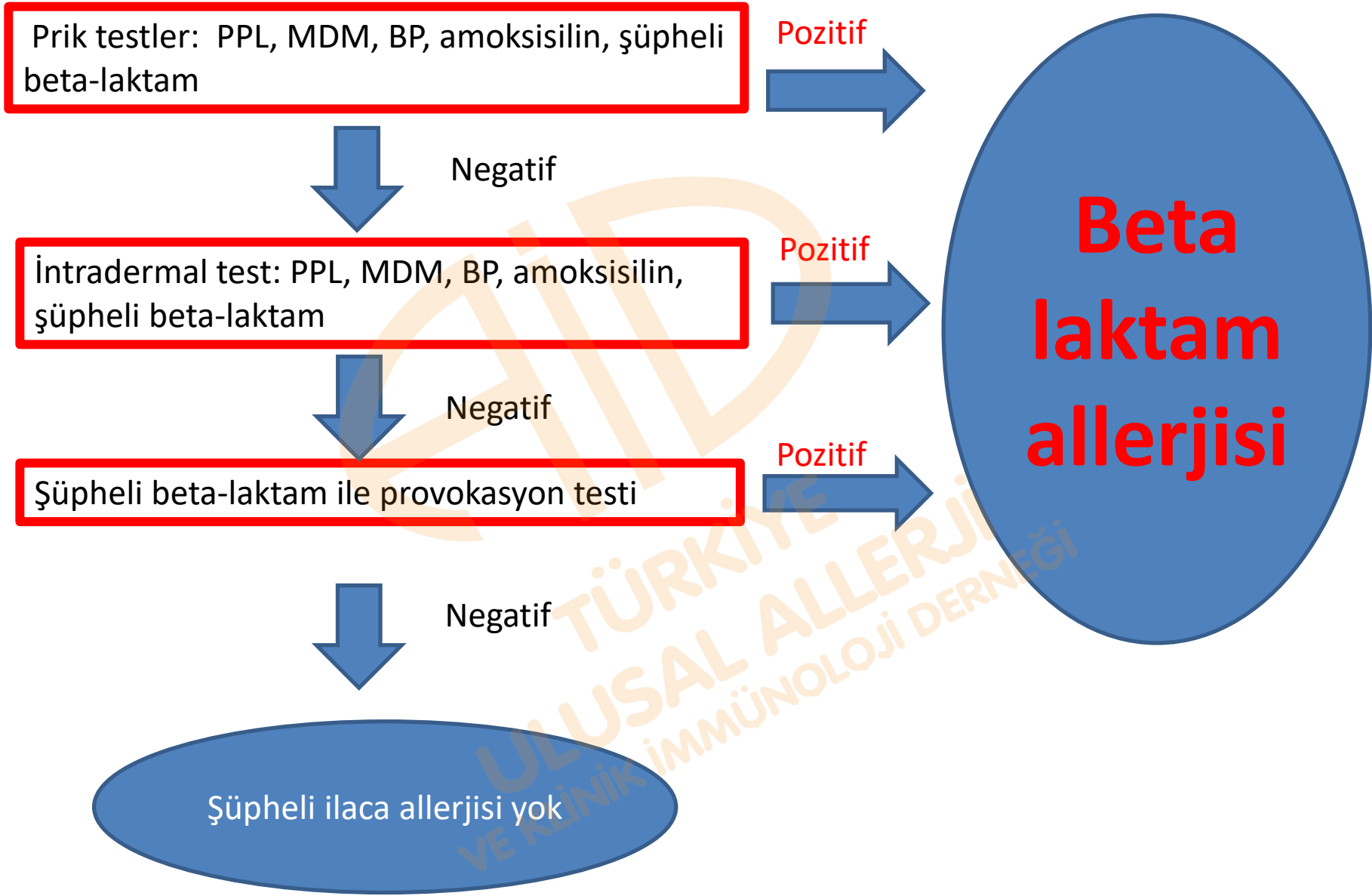
TESTLER 2-4 HAFTA SONRA TEKRARLANMALI

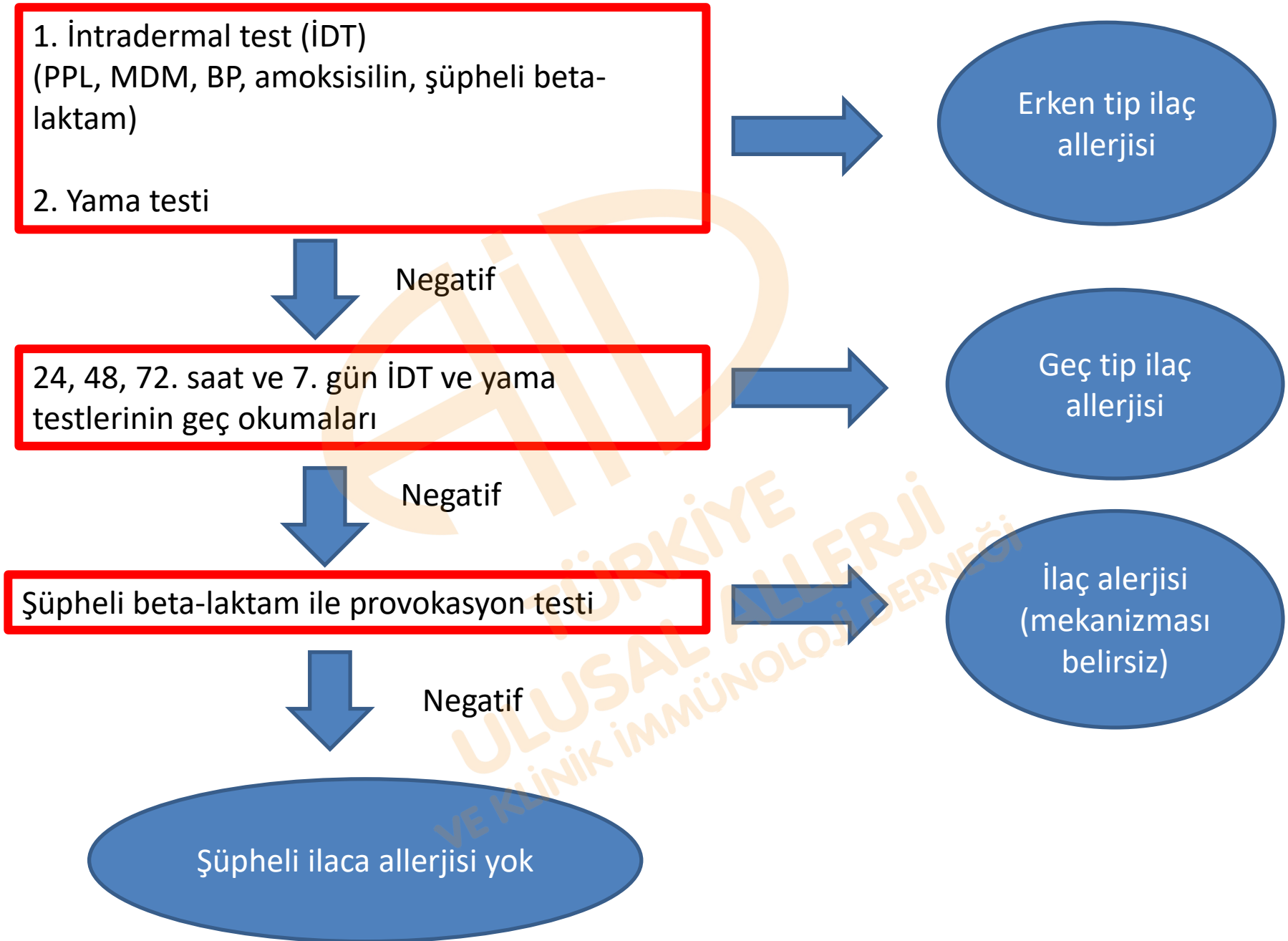
Clinical history: urticaria/angioedema, erythema, bronchospasm, anaphylaxis
< 1 h after the last BL administration



Test dozu/Graded Challenge

- İlacı karşı allerjisi olma ihtimali **OLMADIĞI DÜŞÜNÜLEN** kişiye ilacın dikkatli bir şekilde verilmesidir
- Aşırı duyarlılığı dışlamak amacı ile yapılır
- Tedavi gerektiği dönemde yapılır
- 1/100-1/10 ile başlanır, 30-60 dakika ara ile 10 kat artırılır
- Maksimum 5 dozda verilir
- Reaksiyon riski düşük, görülürse test sonlandırılır



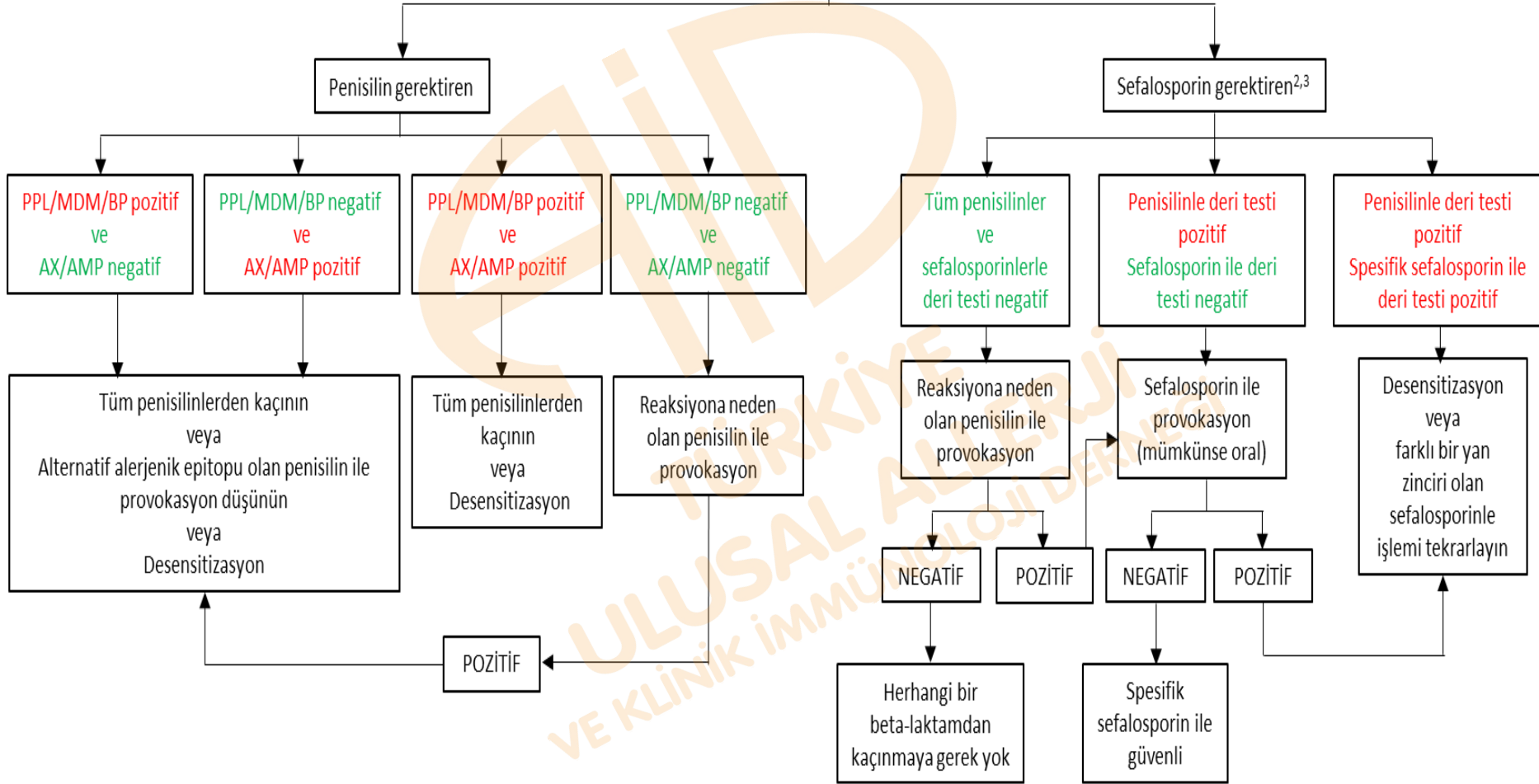


Penisilin allerjisinde alternatif beta laktam verilmesi

- Doğrulanmış erken tip penisilin allerjisi olan hastalarda alternatif beta laktamlar (sefalosporin, karbapenem, aztreonam) deri testleri yapıp negatif saptandıktan sonra artan dozlarda uygulanarak verilmelidir.

Erken tip penisilin alerjisi öyküsüyle başvuran hasta

¹ Major ve Minor Penisilin belirleyicileri (PPL/MDM), Benzilpenisilin, Ampisilin (AMP), Amoksisilin (AX)
±Flucloxacillin/Koamoksiklav±Sefalosporin(ler) ile deri testi



Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM
Çocuk Alerji Kliniği

Adı Soyadı:

Tanı:

Tanı Tarihi:

Yasaklanan ilaçlar

Kullanabileceği ilaçlar

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

Sonuç

- İlaç alerjilerinin en sık nedeni beta laktam antibiyotiklerdir.
- Erken ilaç reaksiyonlarının ve anafilaksinin nedeni olabildiğinden hastaların sistematik değerlendirilmesi ve tanının doğrulanması, kullanabileceği alternatif ilaçların belirlenmesi önemlidir.
- Erken beta laktam allerji şüphesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda tanısal testler yapılması gereksiz ilaç allerji tanısının önlenmesi açısından önemlidir.