

Akut Romatizmal Ateşli Çocuklarda Penisilin Tedavisi: Yan Etkileri, Malpraktis ve Anafilaktik Reaksiyon

Penicillin Therapy in Children with Acute Rheumatic Fever: Side Effects, Malpractice and Anaphylactic Reactions

Murat Çiftel, Ayşe Süleyman*, Halil Ertuğ**

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Birimi, Erzurum, Türkiye

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye



Öz

Akut romatizmal ateş (ARA) gelişmekte olan ülkelerde daha siktir. ARA sistemik bir hastalık olup çocuklarda grup A streptokok (GAS) farenjitinden sonra gelişir. Romatizmal kapak hastalığı otoimmün cevap sonucu oluşur. Penisilin GAS ile oluşan tonsillofarenjitin tedavisinde, ARA'nın primer ve sekonder profilaksisinde kullanılmaktadır. Primer profilakside tek doz intramüsküler (İM) benzatin penisilin veya oral penisilin V (fenoksimetilpenisilin) 10 gün süre ile verilir. Romatizmal kapak hastalığı mevcut ise en az 40 yaşına kadar veya yaşam boyu benzatin penisilin ile sekonder profilaksi uygulamak gerekir. Penisilin İM enjeksiyonu çocuklarda korkuya ve ağrıya neden olabilir. İM enjeksiyon sırasında ağrıyı azaltmak için lidokain veya lidokain-prilokain (EMLA) krem kullanılabilir. Penisilin en ciddi yan etkisi anafilaktik reaksiyondur. Anafilaktik reaksiyon penisilin majör veya minör determinantı ile oluşabilir. Penisiline bağlı anafilaksiyi önlemek için penisilin alerjisini iyi sorgulamak ve deri testini uygun olarak yapmak ve yorumlamak gerekir. Penisilin alerji şüphesi varsa deri testi yapmadan hastaların pediatrik alerji tarafından majör ve minör determinant kullanılarak yapılan testler ile değerlendirilmesi ve penisilin alerjisinin aydınlatılması gerekir. Penisilin allerjisi olanlarda alternatif ilaç yokluğunda desensitizasyon yapılabilir. Penisilin uygulanırken deri testinin uygun şekilde yapılması ve yorumlanması, olası anafilaksi reaksiyona müdahale için gerekli malzemenin ve ilaçların hazırda bulundurulması ve anafilaksiye uygun müdahalenin yapılması tıbbi ve yasal açıdan önemlidir. Penisilin pediatri ve pediatrik kardiyolojide sık kullanılan bir ilaçtır.

Abstract

Acute rheumatic fever (ARF) is more common in developing countries. ARF is a systemic disorder, which develops in children following group A streptococcal (GAS) pharyngitis. Rheumatic valvular disease is caused by autoimmune responses. Penicillin is used in the treatment of GAS tonsillopharyngitis and in primary and secondary prophylaxis against ARF. A single intramuscular (IM) injection of benzathine penicillin or oral penicillin V (phenoxymethylpenicillin) is administered as primary prophylaxis for 10 days. In the presence of rheumatic valvular disease, secondary prophylaxis with the injection of benzathine penicillin is required for life, or at least until the age of 40. IM injection of penicillin may cause fear and pain in children. Lidocaine or lidocaine-prilocaine (EMLA) creams can be used to decrease pain associated with IM injections. The most serious side effect of penicillin is, however, the anaphylactic reaction. This reaction can be caused by minor or major determinants of penicillin. Patients should be questioned about the past history of the penicillin allergy, and penicillin skin testing should be performed and interpreted appropriately in order to prevent anaphylactic reaction

Anahtar kelimeler

Akut romatizmal ateş, penisilin, anafilaksi

Keywords

Acute rheumatic fever, penicillin, anaphylaxis

Geliş Tarihi/Received : 21.11.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.06.2014

DOI:10.4274/jcp.46330

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Murat Çiftel, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
Tel.: +90 532 725 66 35
E-posta: nefrotik@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

related to penicillin administration. In the presence of the suspicion of a penicillin allergy, skin testing should be avoided, and the patient should be tested by a pediatric allergy specialist using major and minor determinants to confirm a penicillin allergy. Patients who are allergic to penicillin can undergo desensitization in the absence of an alternative drug. It is a medical and legal obligation to perform and interpret the skin test appropriately, to keep the necessary equipment and drugs available for possible anaphylactic reactions, and to treat the patient appropriately in the case of an anaphylactic reaction. Penicillin is commonly used in pediatrics and pediatric cardiology.

Giriş

Çocuklarda bakteriyel farenjitin en sık nedeni grup A streptokoklardır (GAS). Streptokok pyogenes farenjiti en sık 5-15 yaş arasında görülür. GAS farenkste akut tonsillofarenjit veya taşıyıcı durumda olabilir fakat sadece akut hastalık antikor cevabına ve otoimmün reaksiyona sonuçta akut romatizmal ateş (ARA) oluşumuna neden olur (1,2). Streptokok farenjitinin klinik şiddeti ile ARA gelişimi arasında bağlantı vardır. Fakat hafif ve asemptomatik farenjit varlığında bile ARA gelişebilir (3,4). Tonsillofarenjit geçiren bir hastada en önemli nokta viral ve bakteriyel tonsillofarenjitin ayırt edilmesidir. Tanı için kullanılan akut faz reaktanları viral ve bakteriyel tonsillofarenjite artabilir. Streptokok tonsillofarenjitinin belirlenmesinde klinik skorlamalar kullanılmıştır (5). Fakat GAS farenjitinin tanısında klinik ölçütler kullanılarak yapılan skorlama tanı için yeterince güvenilir değildir. Tanıyı doğrulamak için mikrobiyolojik testlerin yapılması gereklidir. Boğaz kültürü tanıda altın standart olmasına rağmen en önemli dezavantajı kültür sonucunun 1-2 gün sonra çıkmasıdır. Bu tedavinin gecikmesine veya uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olur. Çoğu hızlı antijen saptama testleri 15 dakikadan daha erken sonuç verir. Hızlı tanı ve tedavi hastalığın yayılmasını engeller şikayetlerin süresini ve süperatif komplikasyonları azaltır ayrıca uygunsuz antibiyotik kullanımını önler. Hızlı antijen testlerinin özgüllük ve duyarlılığı yüksektir. Pozitif antijen testi tanı için yeterli iken negatif antijen testi tanıyı dışlamaz bu nedenle boğaz kültürü almak gerekir (6).

Streptokok pyogenes tonsillofarenjitinin tedavisinde, ARA'nın primer ve sekonder profilaksisinde penisilin kullanılmaktadır. Penisilin en ciddi yan etkisi anafilaksidir. Penisilin tedavisinde anafilaksi nadirdir. Buna rağmen penisilin uygun şekilde yapılmadığında anafilaksi sonucu ciddi tıbbi ve yasal sonuçlar oluşabilir. Penisilin pediatri ve pediatrik kardiyolojide sık kullanılan bir ilaçtır. Bu yazıda ARA'lı çocuklarda penisilin tedavisi, yan etkileri,

penisilin kullanımı sırasında malpraktis, penisiline bağlı anafilaksi ve anafilaksiye yaklaşım tartışılmıştır.

Akut Romatizmal Ateş

ARA duyarlı kişilerde GAS ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-5 hafta sonra ortaya çıkan kalp, eklemler, beyin, kan damarları, deri ve deri altı bağ dokusunu tutan sistemik bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde edinsel kalp hastalığının sık nedenidir. M proteini streptokokların antifagositik özelliğinden sorumlu olup en önemli virülans faktörüdür. M proteini GAS'ların serotipini belirler. Gelişmiş ülkelerde ARA sıklığında azalma olmaktadır. ARA sıklığında azalma GAS serotipini belirleyen M protein ekspresyonunda değişiklik ve ARA'ya neden olan romatojenik tiplerinin azalmasına bağlıdır (7). Romatizmal kardit önemli morbidite ve mortalite nedeni iken diğer belirtiler sekel bırakmadan kendi kendini sınırlar. ARA karditi düzelebilir veya ilk ataktan yıllar sonra kronik romatik kapak hastalığına neden olur. ARA geçiren hastalarda rekürrens sonrası kardit yüksek oranda görülür bu nedenle sekonder profilaksiye önem vermek gerekir (8).

Gelişmiş ülkelerde penisilin kullanımı ve streptokok virülansında değişiklik sonucu ARA insidansında azalma olmuştur. Fakat gelişmekte olan ülkeler için aynı şey söylenemez bu ülkelerde ARA önemli bir halk sorunu olmaya devam etmektedir (9). Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ARA ve romatizmal kapak hastalığı sıklığında ne yazık ki azalma olmamıştır. Retrospektif yapılan çalışmalarda romatizmal kardit ve rekürrens atakları daha sık olarak görülmektedir (10). Bu sekonder profilaksinin yetersizliğine bağlı olabilir. Bu nedenle ARA'lı hastalara sekonder profilaksinin uygulanması ve sekonder profilaksiye uyulması önemlidir. Profilaksi uygulanmayan hastalarda rekürrens atakları ve ciddi kapak sekelleri daha yüksek oranda görülür (11).

Primer Profilaksi

Streptokok farenjitinde şikayetlerin başlangıcından 9. güne kadar uygun tedavi verildiğinde ARA gelişimi

önemli derecede azaltılabilir. Fakat çoğu hastada GAS farenjiti subklinikdir (4,12). Bu nedenle etkili bir primer profilaksi yapılmalıdır. ARA tanısı konulan bir hastada boğaz kültüründe GAS üremesi olmasa bile penisilin tedavisi verilmelidir ve ayrıca farenkste GAS eradikasyonu yapılmalıdır. Bu tekrarlayan antijenik stimülasyonu önler (13). Tek doz benzatin penisilin intramüsküler (İM) enjeksiyonu en etkili tedavi şeklidir. Oral penisilin V (fenoksimetilpenisilin) alternatif ilaç olarak kullanılmıştır. Penisilin V 10 gün boyunca günde 2-3 kez oral olarak verilir. Penisilin allerjisi olanlarda eritromisin veya birinci kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Fakat penisilin allerjisi olan hastalarda sefalosporinlere karşıda allerji riski vardır (14). GAS'larda penisilin direnci rapor edilmemiştir (15). Bu nedenle penisilin tedavisi sonrasında boğaz kültürü yapılması gerekli değildir. Sefalosprolin gibi diğer antibiyotiklerde ise boğaz kültürünün yapılması önerilmektedir. ARA sırasında antibiyotik kullanılmasının ise kardiyak tutulum üzerine etkisi yoktur (16,17).

Sekonder Profilaksi

Sekonder profilakside amaç streptokokların yeniden kolonize olmasını engelleyerek ARA'nın tekrarını önlemektir. Rekürrens durumunda romatizmal kardit daha sık görülür (18,19). En yüksek rekürrens riski ARA geçirildikten sonraki ilk birkaç yıldır sonra zamanla rekürrens riski azalır. Rekürrensler klinik olarak ilk atağa benzer. Bu yüzden ilk atakta kardit varsa rekürrens durumunda kardit olma ihtimali de yüksektir. Rekürrens atakları kapak tutulumunda artışa ve sonrasında önemli romatik kapak hastalığına neden olur. Rekürrenslerin çoğunda klinik belirgin değildir, subklinik seyrederek ciddi kapak hastalığı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle ARA geçiren tüm hastalara benzatin penisilin ile sekonder profilaksi yapılması gerekir. Çoğu ülkede bu enjeksiyon 4 haftada bir yapılır, ancak penisilin farmakokinetik etkisi 21-28 gündür (20,21). Bu nedenle Türkiye gibi ARA'nın sık görüldüğü yerlerde sekonder profilaksi 3 haftada bir yapılmalıdır. Benzatin penisilin İM yapılması etkin korumayı sağlar. Oral uygulamanın etkinliği düşük ve hasta uyumu da kötüdür (13,22).

Amerikan kalp birliği sekonder profilaksi süresi ile ilgili en son düzenlemesi şu şekildedir. ARA'da kardit yok ise benzatin penisilin son ataktan sonra en az 5 yıl

veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise) kullanılır. Klinik ve ekokardiyografik olarak kardit var, ama kalıcı kapak hasarı yok ise 10 yıl veya erişkin döneme kadar (hangisi daha uzun ise) penisilin kullanılır. Kalıcı kapak hasarı var ise son ataktan sonra en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar bazen hayat boyu sekonder profilaksi gerekir (12). Prostetik kapak takılmış ise sekonder profilaksiye devam edilir. Çünkü atak sırasında diğer kapaklarda hasar oluşabilir. Sekonder profilaksi (benzatin penisilin) uygulanan hastalarda endokardit profilaksi için penisilin, ampisilin, amoksisilin uygulanmamalıdır. Çünkü penisilin ve aminopenisilinlere nispi direnç olabilir. Bu durumda oral klindamisin, oral azitromisin veya klaritromisin önerilmektedir (23,24). 2008 yılında düzenlenen infektif endokardit profilaksi rehberine göre prostetik kapak yoksa romatizmal kapak hastalarında geçici bakteriyemiye yol açacak girişimlerden önce ve sonra antibiyotik verilmesine gerek yoktur. Bu hastalarda infektif endokarditten korunmak için en etkili yol ağız ve diş hijyeninin iyi olmasıdır; düzenli diş fırçalama ve dişeti sağlığının korunması gerektiği hastalara vurgulanmalıdır (24).

İntramüsküler Enjeksiyonda Ağrının Azaltılması

Benzatin penisilin İM enjeksiyon olarak uygulanır. İntravenöz yapılmaz. Yanlış olarak IV uygulandığında kardiyopulmoner arreste ve ölüme neden olabilir. Enjeksiyonlar derin İM yapılmalıdır. Ayrıca kalıcı nörolojik hasara neden olabileceğinden enjeksiyon sinire yakın yapılmamalıdır. Çocuklarda İM enjeksiyon için uyluk bölgesi (vastus lateralis kası) veya ventrogluteal bölge tercih edilir. Dorsogluteal bölge çocuklarda kullanılmamalıdır. İM enjeksiyon uygun olarak yapıldığında abse, selülit, doku nekrozu, granülom, kas fibrozisi, kasta kontraktür, hematoma, kemik, sinir ve damarda yaralanma önlenemez. Yağ tabakasına enjeksiyon yapıldığında ağrı ve endurasyon oluşabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır (25).

ARA profilaksisinde benzatin penisilin 3 haftada bir İM enjeksiyon şeklinde uygulanır. İM enjeksiyon ağrıya neden olur. Enjeksiyon bağlı ağrı hastanın ilacı düzenli kullanmasında aksaklıklara neden olabilir. Benzatin penisilin İM enjeksiyonu yapılan hastalarda ortalama ağrı şiddeti ortalama görsel analog skala skoru ile (visual analogue scale, VAS) ağrının şiddeti "ciddi" olarak tanımlanmıştır (26). İM enjeksiyona

bağlı ağrı ve korku özellikle çocuklarda göz ardı edilmemelidir. Çünkü tıbbi bakım arayan hastalar için ağırlı bir enjeksiyon caydırıcı olabilir. Sekonder profleksinin aksamasına neden olabilir (27).

İM enjeksiyona bağlı ağrı penisilinin lidokain gibi lokal anestezi bir ilaçla kombine uygulanması ile büyük oranda azaltılabilir. Lidokain sodyum kanal blokajı yaparak etki eder ve etkisi çok hızlı başlar (28). İM enjeksiyona bağlı ağrının azaltılması ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda lidokain ile dilüe edilen penisilin veya sefalosporinlerin farmakokinetiğinde bir değişiklik saptanmamıştır. Amir ve ark. (29) çalışmalarında benzatin penisilin steril su ve lidokain hidroklorid ile uygulamış, lidokain hidroklorid ile kombine uygulamada ağrı daha az olarak saptanmış ve vücut sıvılarında benzatin penisilin konsantrasyonu etkilenmemiştir. Benzer olarak Patel ve ark. (30) çalışmalarında seftriakson için de aynı sonucu almışlardır. Lidokain lokal anestezi olup enjeksiyon ağrısının azaltılmasında nispeten güvenlidir. Yinede bu konu ile ilgili çalışma sayısı azdır ve bu konu tam olarak aydınlatılmamıştır. İM enjeksiyona bağlı ağrının azaltılmasında lidokain dışında lidokain-prilokain (EMLA) krem de kullanılabilir. EMLA kremin intramukuler enjeksiyona bağlı ağrının azaltılmasında etkinliği saptanmıştır (31).

Penisilin Yan Etkileri ve Alınması Gereken Önlemler

Bütün ilaçlar gibi penisilinin de olası yan etkileri vardır. Fakat ciddi ve bazen ölüme neden olan en önemli yan etkisi anaflaktik reaksiyondur. Penisilin kullanımında anaflaktik reaksiyon ve alınması gereken önlemler makalenin aşağıdaki bölümünde tartışılmıştır. Penisilinin yaygın olmayan yan etkileri bulantı kusma, karında şişkinlik, ağız ve dilde inflamasyon, psödomembranöz kolitdir. Seyrek görülen yan etkileri ise döküntü, deride kızarıklık, anjiyörotik ödem, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, eklem ağrısı ve ateştir. Çok seyrek görülenler yan etkiler ise hemolitik anemi, lökopeni, eozinofili, trombositopeni ayrıca daha önemli sonuçları olan dolaşım bozukluğu, solunum güçlüğü, astım, deride kızarıklık, mide ve bağırsak şikayetleri ile seyreden anaflaktik şok gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ağız yolu ile alınan penisilinlerde anaflaktik reaksiyon daha az görülür ve şiddeti daha düşüktür. Mantar enfeksiyonu

olan hastalarda deri mantarının metabolik ürünleri ile penisilin arasında olası ortak bir alerjen nedeni ile alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Ayrıca penisilin kullanımı direkt coombs testi pozitifliğine çok seyrek de olsa neden olabilir. ARA profleksisinde uzun süre penisilin kullanımı gerektiğinden olası yan etkiler açısından hastaların takip edilmesi gerekir. Bunun için düzenli aralıklarla hemogram çalışılmasında yarar vardır. Penisilin atılımı böbrekler yolu ile olduğundan renal fonksiyonları takip etmekte ve böbrek yetmezliği olanlarda penisilini dikkatli kullanmakta fayda vardır. Ek olarak kardiyak fonksiyonları bozuk olanlarda, nöbet geçirenlerde ve sefalosporinlere alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Probenesid penisilinin renal atılımını azaltarak serum konsantrasyonunu artırır. Penisilin gebelikte risk kategorisi B'dir (Kategori B: hayvanlarda yapılan çalışmalarda fetusa risk yok ancak insanlarda çalışma yapılmamıştır veya hayvanlarda olumsuz etki saptanırken insanlarda risk bulunmamıştır). Penisilin az da olsa anne sütüne geçebilir. Bu nedenle penisilin emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Ek olarak benzatin penisilin IV uygulanmaz, yanlış olarak IV uygulandığında, tromboz, şiddetli nörovasküler hasar, kardiyopulmoner arreste ve ölüme sebep olabilir (32).

Penisilin ve Malpraktis

Tıbbi girişim sırasında meydana gelen zarar durumlarında hekimler hakkında özel yaptırım getiren bir yasa olmadığı için; tıbbi malpraktis, genel olarak bütün meslek grupları için geçerli olan Türk Ceza Yasası'nın 455. ve 459. maddeleri içerisinde değerlendirilir. Yüksek Sağlık Şurası, yasayla kurulmuş resmi bir bilirkişilik kurumudur. Tıbbın uygulanmasından dolayı açılan ceza davalarında Yüksek Sağlık Şurası'nın görüşüne başvurulur fakat başvurunun yapılması zorunlu değildir (resmi gazete, 22 Ekim 2010, sayı: 27737). Sağlık bakanlığı ve üniversitelerin uygun kuruluşlarına başvurulabilir. Yüksek Sağlık Şurası penisilin ile ilgili en son kararında (Yüksek Sağlık Şurası, toplantı tarihi: 26-27.04.2011, sayı: 216) penisiline veya penisiline çapraz reaksiyon veren diğer ilaçlara kanıtlanmış alerjisi olanlara penisilin uygulanmaması, öykü güvenilir değilse ya da alerji öyküsü olan kişilerde kesin penisilin endikasyonu varsa penisilin uygulama kararı

verilebilmesi için uzman kuruluşlara gönderilmesi, alerjik reaksiyon öyküsü vermeyen hastalara penisilin deri testi yapılmadan penisilin uygulanabileceği, ancak her penisilin enjeksiyonundan önce gelişebilecek olası anafaksi için gerekli malzemenin hazır bulundurulması yönünde, bir tavsiye kararı alınmıştır. Daha önceki kararlarda olan aileden yazılı onay alınması tavsiye kararında görülmektedir.

Tıbbi ve yasal olarak penisilin deri testi veya penisilin yapılmadan önce tüm hastaları alerjik reaksiyon açısından sorgulamak, deri testini usulüne uygun yapmak gerekir. Buna ek olarak penisilin deri testi ve penisilin ilacı yapılmadan önce resüsitasyon oda, malzeme ve ilaçların hazırda bulundurulması gerekir. Tıbbi açıdan ve malpraktis açısından deri testinin yapılması ve testin usulüne göre yapılması önemlidir. Test dozunda dahi ciddi anafaktik reaksiyonlar gelişebileceğinden test yapılırken gerekli önlemler alınmalıdır. Test negatif olsa bile anafaksi gelişebilir. Bu nedenle bu hastalarda malpraktis açısından testin usulüne göre yapılıp yapılmadığı ve anafaksiye doğru müdahale edilip edilmediği önemlidir. Sonuç olarak testin yapılması, testin usulüne göre yapılması ve anafaksiye doğru şekilde müdahale edilmesi son derece önemlidir (33).

Penisilin Alerjisi ve Anafilaksi

Penisilin veya herhangi bir ilacın kullanımı sonucu oluşan reaksiyonların çoğu öngörülebilir (tip A) reaksiyonlardır. Ön görülemeyen (tip B) reaksiyonlar ise bireysel yanıtla bağlıdır. Alerjik, psödoalerjik, intoleransa bağlı ve idiyosinkrazik reaksiyonlar bu gruba girer. Beta laktam alerjisi, ilaç alerjileri ve buna bağlı ölümlerin büyük kısmından sorumludur. Bu grupta penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve bir monobaktam olan aztreonam yer alır. Fakat en çok bilineni penisilin ilacıdır (34,35). Penisilin kullanılmasında oluşan reaksiyonlar ani reaksiyonlar; penisilin uygulamasından sonra bir saat içinde gelişirler. Anafaksi, hipotansiyon, laringiyal ödem ve hışıltı başlıca bulgulardır. Ani tip reaksiyonlar penisilin minör determinant antijenlerine karşı gelişen IgE antikorlar aracılığıyla ile gelişen tip I reaksiyonlardır. Hızlanmış reaksiyonlar; Penisilin ve türevlerinin uygulanmasından sonra 1-72. saatler arasında gelişen reaksiyonlardır. Ani tip reaksiyonlar gibi hasta önceden duyarlaşmıştır. Ancak

bu duyarlaşma daha çok penisilin majör haptentik determinant antijenlerine (penisilolil) karşıdır. Genellikle ürtiker ve anjioödem şeklinde belirtiler ortaya çıkar. Hayatı tehdit eden laringial ödem ve hipotansiyon gibi belirtiler son derece nadirdir. Geç reaksiyonlar; penisilin uygulamasından 72 saat sonra ortaya çıkan belirtilerdir. En sık ortaya çıkan belirti tedavi sırasında %1-3 oranında görülen, gövde ve ekstremitelerin proksimalini tutan deri döküntüsüdür (36).

Fizyolojik şartlarda penisilin spontan olarak yıkılıp, reaktif ara bileşikler oluşturur. Oluşan bu bileşikler haptent özelliği göstererek vücutta proteinlere bağlanarak antijenik özellikte yeni epitoplara oluşmasına neden olur. Penisilin %95'i majör determinant olarak bilinen penisilolil köküne yıkılırken kalan kısmı da birçok deriveyi oluşturur. Penisilolil polilizin sentetik major determinanttır. Benzil penisilolil polilizin (PrePen®) ise ülkemizde bulunmayan sentetik majör determinanttır. Minör determinant karışımı da ülkemizde penisilin G hariç bulunmamaktadır (37).

Klinik Bulgular

Penisiline bağlı alerjik reaksiyonlar birçok organ ve sistemi ilgilendiren bulgulara neden olur. Makülopapüler döküntüden anafilaksiye kadar değişen bulgular olabilir. Makülopapüler deri döküntüleri ilaç alerjileri nedeni ile oluşabilir. T lenfosit aracılı oluşur. Genellikle ilgili ilaçtan 4-14 gün sonra çıkar. Ürtiker ve anjioödem de sık görülen deri bulgularındandır. Ani çıkar (birkaç dakika-birkaç saat), 24 saat içinde kaybolur. Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), ilaçla indüklenen aşırı duyarlılık sendromu, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ve akut generalize ekzantematöz pustulosis (AGEP) gibi ciddi kutanöz reaksiyonlar özellikle antiepileptiklerle oluşur. Bu reaksiyonlar daha az olsa da penisilin kullanımı sonucu da gelişebilir (38,39).

IgE-Aracılı Reaksiyonların Tanısında Kullanılan Testler

Tanılarında deri delme testi (DDT), intradermal test (İDT) ve ilaç provokasyon testleri kullanılır (40). Penisilin alerjisi şüphesi olanlarda penisilolil-polilizin, minör determinant karışımı ve benzil-penisilin ile test

yapılması önerilir (41). Deri delme testi yapıldıktan on beş-yirmi dakika sonra değerlendirilir. Üç mm veya daha fazla kabartı olması pozitif olarak kabul edilir. Bu test negatif olan hastalarda İDT yapılır. İDT’de negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılır. Beş mm veya daha fazla ve negatif kontrolden 3 mm veya daha fazla olan kabartılar pozitif olarak kabul edilir. Pozitif deri testi ilaç spesifik IgE varlığını gösterse de negatif deri testi akut reaksiyonu dışlamaz. Deri testlerinde pozitif sonuç, negatif sonuçlara göre daha değerlidir. Serum penicilloyl-IgE’nin penisilloil-polilizin ile yapılan deri testleri ile karşılaştırıldığında %65-80 duyarlılığı vardır (42). Minör determinant penisilin IgE antikorları radioallergosorbent (RAST) immunoassayler ile güvenilir bir şekilde ölçülemez. Bu nedenle IgE aracılı penisilin alerjisinde intradermal deri testi tanıda birinci seçenek olarak kalmıştır (42,43).

Penisilin alerjisi öyküsü olan hastalarda bunun testlerle değerlendirilmesi geniş spektrumlu ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına yol açmaktadır (44). Penisilin alerjisi öyküsünde ile yapısal benzerlik gösterdikleri için sefalosporinler de dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır. Majör ve minör determinantlar dışında daha az olarak farklı yapıda olan R grup yan zincirlerine ve beta laktam halkasına karşı da alerjik reaksiyonlar görülebilir (45). Penisilin alerjisinin beta laktam halkasına karşı olması durumunda çapraz reaksiyon ciddi bir sorun olur.

Penisilin alerjisi öyküsünde majör determinant ve minör determinant karışımı ile test yapılması gerekmektedir (46). Penisilin alerjisi olan hastaya yaklaşım Şekil 1’de, kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 1’de gösterilmiştir (46).

Penisilin alerji öyküsü pozitif ancak deri testi negatif olanlarda ilacın kullanımı halinde tüm alerjik reaksiyonların hafif, hayatı tehdit etmeyen ve kendini sınırlayan özellikte olduğu görülmüştür. Öykü pozitif hastaların %90’ında deri testi negatif olduğundan deri

Tablo 1. Penisilin deri testinde kullanılan ilaç konsantrasyonları

Madde	Konsantrasyon	Yorum
Penisilloil-polilisin	6×10–5 M	Ülkemizde yok
Penisilin G	10.000 unite/ml	Var
Penisilloat/penilloat	0,01 M	Ülkemizde yok
Ampisillin (intravenöz)	1-25 mg/mL	Var
Amoksisillin (intravenöz)	1-25 mg/mL	Var

testi önceden penisiline alerjik şeklinde damgalanan hastaların ilacı kullanabilmesini sağlar. Penisilin alerjisi öyküsü olan hastalarda bunun testlerle değerlendirilmesi geniş spektrumlu ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına yol açmaktadır (45).

Penisiline Bağlı Anafilaksi

Anafilaksi genellikle immünolojik bir mekanizma sonucu oluşan, ani başlangıçlı, hayatı tehdit edici özellikte olabilen sistemik hipersensitivite reaksiyonudur. Genel sıklığı 109/100,00’dir. Dört yaş altı çocuklarda sıklığı daha yüksektir. Hemen her türlü madde anafilaksiye olabilmektedir. Hatta nadir de olsa anafilaksi tedavisinde kullanılan antihistaminikler ve krotikosterodler dahi anafilaksi nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çocuklarda en sık anafilaksi nedenleri gıdalar ve ilaçlardır. İlaçlar hastanede görülen anafilakside daha sık saptanmaktadır (47).

Anafilaksi Tanısı

Klinik bulguların şiddeti ve ortaya çıkış zamanı değişkendir. Parenteral alınan alerjenler daha erken reaksiyona neden olurken oral yoldan alınanlarda bu süre değişkendir. Anafilaksik reaksiyon dakikalar içinde görülebileceği gibi ortaya çıkışı 2 saati de bulabilir. Bulguların ağırlığı hafif kaşıntıdan ciddi laringeal obstrüksiyon ve ölüme kadar değişebilir. Anafilaksi en sık ürtiker anjiödem gibi deri bulguları ile karşımıza çıksa da özellikle hızlı ortaya çıkanlarda deri bulguları görülmeden de anafilaktik reaksiyon

Tablo 2. Anafilakside karşılaşılan belirti ve bulguların sıklığı

Belirtiler-Bulgular	Sıklık (%)
Ürtiker, anjiödem	85-90
Üst solunum yolu ödemi	50-60
Dispne, hışıltı	45-50
Flushing	45-55
Baş dönmesi, senkop, hipotansiyon	30-35
Bulantı, kusma, diare, kramp tarzı ağrı	25-30
Rinit	15-20
Baş ağrısı	5-8
Substernal ağrı	4-6
Döküntüsüz kaşıntı	2-5
Nöbet	1-2

olacağı bilinmelidir. Anafilakside karşılaşılan belirti ve bulguların sıklığı Tablo 2’de özetlenmiştir (38).

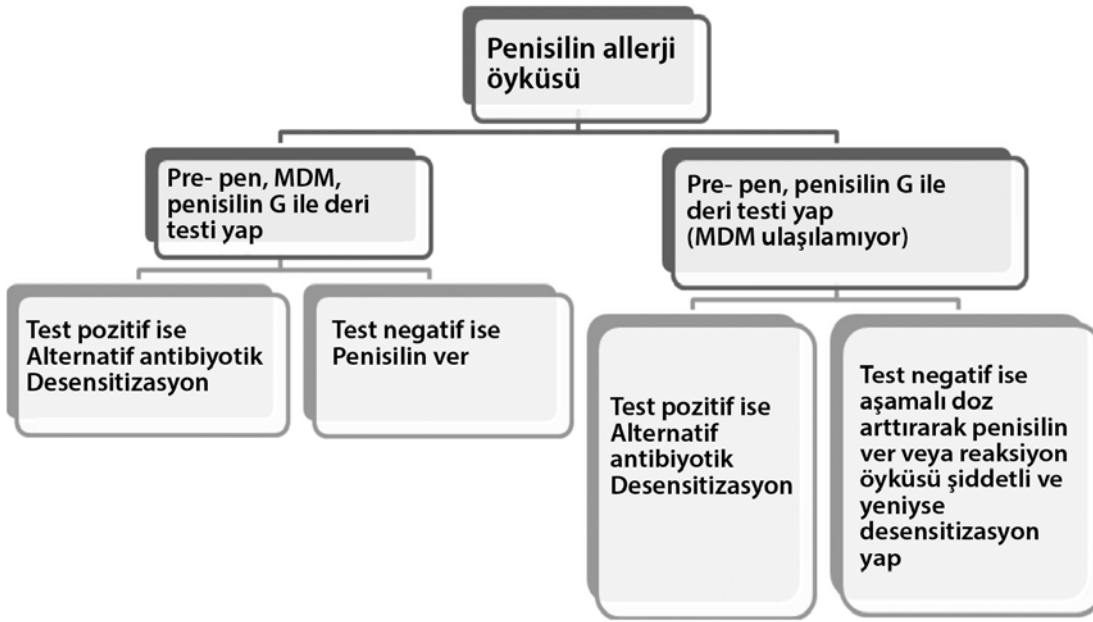
Semptomlar, tetikleyiciler ve altta yatan hastalıklar açısından erişkin hastalar ile çocuk hastalar arasında farklar vardır. Erişkinlerde kardiyovasküler semptomlar belirgindir, ilaç ve venom en sık tetikleyicilerdir. Çocuklarda solunum semptomları belirgindir. Eşlik eden atopi vardır. Tetikleyiciler de genellikle gıdalardır. Küçük çocuklarda hipotansiyon daha azdır, ağır ataklarda

olur. Anafilaksi tanısında kullanılan kriterler Tablo 3’te gösterilmiştir (48).

Sistolik kan basıncı alt sınırları

- 1 ay-1 yaş arası çocuklarda 70 mmHg,
- 1 yaş-10yaş arası: $(70+\text{yaş}\times 2)$
- 10 yaştan sonra 90 mmHg’dir.

Özellikle akut ürtiker ve anjiyo ödem ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Herediter anjiyo ödem de uygun tedavinin verilebilmesi açısından ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (48).



Şekil 1. Penisilin alerjisi öyküsü olan hastaya yaklaşım
MDM: Minör determinant karışımı, Pre-pen: Major determinant

Tablo 3. Anafilaksi tanısında kullanılan kriterler

Kriterler

Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren generalize ürtiker, kaşıntı, flushing, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi akut olarak başlayan hastalık bulguları.

Ve aşağıdakilerden en az bir tanesi;

Solunum problemleri (dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, hipoksemi, azalmış PEF).

Kan basıncı düşmesi veya ilişkili end organ disfonksiyonu (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans).

Hasta için allerjen olduğu düşünülen madde ile temastan sonra hızla (dakikalar-saatler içinde) çıkan iki veya daha fazla bulgu olması.

Deri-mukoza tutulumu (generalize ürtiker, kaşıntı, flushing, dudak, dil ve uvula şişmesi).

Solunum sorunları (dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, hipoksemi, azalmış PEF).

Kan basıncı düşmesi veya ilişkili end organ disfonksiyonu (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans).

Persistan gastrointestinal semptomlar (kramp, kasrın ağrısı, kusma).

Hasta için allerjen olduğu bilinen madde ile temastan sonra

Kan basıncı değerinin çocuklarda sistolik kan basıncının yaşa uygun normal değerinin altına düşmesi veya %30’dan fazla düşme olması.

Yetişkinde sistolik kan basıncı değerinin 90 mmHg altında olması veya bazal değerinden %30 düşmesi.

Anafilaksi tanısı için hala kesin bir biyomarker veya laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testleri için anafilaksi esnasında kan alınır. Histamin, beta triptaz ve Platelet-activating factor (PAF) artışı olur. Ancak bunlar rutin kullanılan testler değildir. Triptaz artışı erişkinlerde anafilaksinin ağırlığı ile orantılı bulunmuştur. Çocuklarında triptaz düzeyi yaşa ve atopi durumuna göre farklılık gösterir. PAF anafilaksinin ağırlığı ile daha iyi korelasyon gösterse de 15-20 dakikada normale gelir (49).

Anafilaksi Tedavisi

Genel önlemler olarak hasta yatar duruma getirilir ve bacakları yukarı kaldırılır (Trendelenburg pozisyonu). Bu şekilde venöz dönüş arttırılmaya çalışılır. Medikal acil bir durum olan anafilaksi tedavisinde öncelikle yapılması gereken ilaç adrenalindir (epinefrin). Adrenalin 0,01 mg/kg doz'da intramüsküler yoldan ve uyluk lateral yüzeyine (vastus lateralis kasına) yapılmalıdır. Uyluğa intramüsküler yoldan yapılan ilacın etkinliği deltoide intramüsküler yoldan yapılan ilaca veya subkutan yoldan yapılan ilaca göre daha iyidir. İntramüsküler adrenalin 1:1000'lik uygulanır. Adrenaline cevap zaman ve doz bağımlıdır. Bu nedenle adrenalin acil olarak yapılmalıdır. Diğer kullanılan ilaçlar oksijen, H1 ve H2 antihistaminikler, kortikosteroidler, beta agonistler, aminofilin, inotropik ajanlar, glukagon ve volüm desteğidir. İnotropik ajan olarak adrenaline cevapsız olgularda dopamin verilir. H1-antihistaminikler şok veya hayatı tehdit eden solunum semptomlarını düzeltmez. Kaşıntı ve ürtikerin düzelmesini sağlar. Bu ilaçlar intravenöz kullanılırken hipotansiyon yaparlar. Glikokortikoidler bifazik reaksiyonları önlemek için kullanılır (47).

Ağır vazodilatasyon ve distribütif şok olan dirençli hastalarda metilen mavisi infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Nitrik oksit siklik guanosin monofosfat yolunu inhibe ederek etki gösterir. Hastaların gelişebilecek bifazik reaksiyon açısından izlenmesi de önemlidir. Bifazik reaksiyon başlangıç tedavisi geciktirililerde ve ağır olgularda daha sıktır. Hastaların gözlem süresi konusunda fikir birliği olmasa da 8-24 saat gözlem altında tutulmaları oluşabilecek sorunların önlenmesi açısından önemlidir. Hastalar taburcu olduktan sonra 3 gün antihistaminik (setirizin veya loratidin gibi) ve steroid ile tedaviye evde devam etmelidir (50). Yüksek

riskli hastalarda hastaya anafilaksi riski taşıdığına dair kolye, bileklik taşınmasını önerilir. Epinefrin otoenjeksiyonu yazılır ve kullanımı öğretilir.

Kaynaklar

1. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:557-64.
2. Kaplan EL, Huew BB. The sensitivity and specificity of an agglutination test for antibodies to streptococcal extracellular antigens: A quantitative analysis and comparison of the Streptozyme test with the anti-streptolysin O and anti-deoxyribonuclease B tests. *J Pediatr* 1980;96:367-73.
3. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *New Engl J Med* 1987;316:421-27.
4. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States [see comments]. *J Pediatr* 1994;124:9-16.
5. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83.
6. Leung AK, Newman R, Kumar A, Davies HD. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:761-6.
7. Kimball TR, Michelfelder EC. Echocardiography. In: Allen HD (eds). *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*, Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008:95-163.
8. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012;379:953-64.
9. Breda L, Marzetti V, Gaspari S, Del Torto M, Chiarelli F, Altobelli E. Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic Fever in abruzzo, central Italy, 2000-2009. *J Pediatr* 2012;160:832-6.
10. Örtün UA, Ceylan O, Bilici M, Karademir S, Ocal B, Senocak F. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012;171:361-8.
11. Ekici F, Kale Y, Kocabaş A. [Changing face of acute rheumatic fever: our clinical observations]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:506-7.
12. Anita K. M, Zaidi and Donald A. Goldman. Rheumatic fever in The Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB (eds). WB Saunders Company. 18 th edition. Philadelphia 2007:1140-45.
13. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
14. Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5:13-23.
15. Thatai D, Turi ZG. Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 1999;57:545-55.

16. Câmara EJ, Neubauer C, Câmara GF, Lopes AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: An echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young* 2004;14:527-32.
17. Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 1972;45:543-51.
18. Spagnuolo M, Pasternack B, Taranta A. Risk of rheumatic-fever recurrences after streptococcal infections. Prospective study of clinical and social factors. *N Engl J Med* 1971;285:641-7.
19. Massell BF. Factors in the pathogenesis of rheumatic fever recurrences. *J Maine Med Assoc* 1962;53:88-93.
20. Feinstein AR, Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever: A reappraisal. *Medicine* 1962;41:279-305.
21. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, Siefferman T, Guzman B, Quesny F. Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: Serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units. *J Pediatr* 1989;115:146-50.
22. Oran B, Tastekin A, Karaaslan S, Bas L, Ayçiçek A, Ceri A, et al. Prophylactic efficiency of 3-weekly benzathine penicillin G in rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2000;67:163-7.
23. Hodes RM. Recurrence of rheumatic fever after valve replacement. *Cardiology* 1989;76:465-8
24. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:676-85
25. Monarch. Bicillin C-R (penicillin G benzathine and penicillin G procaine) injectable suspension disposable syringe 4 mL for deep IM injection only prescribing information. Bristol, TN; 2004 Jun.
26. Farhadi A, Esmailzadeh M. Effect of local cold on intensity of pain due to Penicillin Benzathin intramuscular injection. *International Journal of Medicine* 2011;3:343-45.
27. Schichor A, Bernstein B, Weinerman H, Fitzgerald J, Yordan E, Schechter N. Lidocaine as a diluent for ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea. Does it reduce the pain of the injection? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:72-5.
28. Christoph RA, Buchanan L, Begalla K, Schwartz S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. *Ann Emerg Med* 1988;17:117-20.
29. Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:890-3.
30. Patel IH, Weinfeld RE, Konikoff J, Parsonnet M. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:957-62.
31. Buhse M. Efficacy of EMLA cream to reduce fear and pain associated with interferon beta-1a injection in patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2006;38:222-6.
32. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 12. Edition. Lexi Comp. 2005:986-93.
33. Kök AN, Güler M, Çalangu S. Hekimlikte malpraktis. *ANKEM Derg* 2003;17:345-51.
34. Joint Task Force on Practice Parameters. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
35. Kahn DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:126-37.
36. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Anafilaksi Nedenleri, Tanısı ve Tedavisi. *Güncel Pediatri* 2006;2:8-12.
37. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64.
38. Adkinson FN, Bochner SB, Busse WW, Holgate TS, Remanske FR, Simons REF. *Middleton's Allergy principles and practice*. 7 th ed. St.Louis: Mosby Elsevier, 2009:1205-26.
39. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:1082-96.
40. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:67-73.
41. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:405-18.
42. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007;62:47-52.
43. Aberer W, Birger K. Provocation test in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:567-84.
44. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994-9.
45. Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk Assessment of Immediate Systemic Reactions from Skin Tests with β -Lactam Antibiotics. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:427-33.
46. Leung M Y D, Sampson H, Geha R. *Pediatric Allergy*, 2nd ed. Saunders Elsevier, 2010:616-48.
47. Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
48. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
49. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144-49.
50. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005, Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005;6751:135-70.