

T.C
ŒIŒLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŒTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
ŒEF: Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŒ

PENİSİLİN ALLERJİSİ ÖYKÜSÜ OLMAYAN
HASTANE HEMŒİRELERİNDE
PENİSİLİN DUYARLILIĞININ ARAŒTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ali Osman ÖZTÜRK

İSTANBUL - 2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve eğitimimin her aşamasında bana büyük destek olan sayın Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA başta olmak üzere her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam koordinatörümüz sayın Doç.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ 'a ,3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi sayın Doç.Dr. Melahat DÖNMEZ KESİM 'e, Psikiyatri Klinik Şefi sayın Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU' na , Yenidoğan Klinik Şefi sayın Prof .Dr. Asiye NUHOĞLU 'na, 4. Çocuk Kliniği Şef Muavini Doç.Dr. Ayşe PALANDÜZ'e, birlikte çalışma imkanı bulduğum ve emekli olması nedeni ile görevinden ayrılan 4.Çocuk Kliniği Şefi sayın Uzm.Dr. Tülay OLGUN'a ,2. Cerrahi Kliniği Şef Muavini sayın Op.Dr. Gürkan YETKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu uzun maratonda uyum içinde çalıştığım başta Uzm.Dr.Levent Naci AYDIN olmak üzere tüm değerli uzman ve asistan arkadaşlarıma , birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm hemşire ,sağlık memuru , hizmetli ve hastanemizin diğer bölümlerinde görev yapan personele sevgi ve saygılarımı sunarım.

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri geçen babam Murat ÖZTÜRK'e saygılarımı sunuyorum ve rahmetli annem Sultan ÖZTÜRK' ü minnet ve sevgiyle anıyorum.

Tüm yaşantım boyunca desteklerini esirgemeyen, bana sevgi ve saygılarını aşıl原因ayan başta vefakar eşim Aycan ÖZTÜRK olmak üzere , kızım Selin NUR ve oğlum Semih Ata ÖZTÜRK'e ve tezimi yazarken yardımda bulunan Arzu DİKMEN'e bütün kalbimle teşekkür ediyorum.

Dr.Ali Osman ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	41
ÖZET.....	43
SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR:

PBP	:	Penisilin bağlayan protein
MİK	:	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
6- APA	:	6 aminopenisilanik asit
İV	:	İntravenöz
İM	:	İntramuskuler
PPL	:	Benzil Penisillol polilizin
MDM	:	Minör determinant karışımı
RAST	:	Radioallergosorbent test
BPO	:	Benzil penisillol

GİRİŞ VE AMAÇ

Fleming tarafından penisilinin keşfi klinik tıp alanında geniş bir fayda sağlamıştır. Kısa bir süre içinde penisilin dünyada en sık reçete edilen ilaç haline gelmiştir. Geniş bir terapötik indeksi olmasına rağmen bazı hastalarda ciddi ölümcül allerjik reaksiyonlara neden olabilecek immünolojik yanıtla yol açtığı kısa sürede anlaşılmıştır. Penisiline ait ilk anafilaktik reaksiyon bildirimini 1946 ' da olmuş ilk ölümle sonuçlanan vaka ise 1949 'da bildirilmiştir.(1,2) Ardından penisilinlere karşı geniş bir allerjik reaksiyon tanımı yapılmıştır.Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre penisiline karşı allerjik reaksiyonların net verisi elde edilememesine karşın % 7-8 olarak bildirilmiştir.(3) Bu antibiyotik grubunun toplumun geniş bir kısmında duyarlı olmasına rağmen kullanımını kısıtlayan ana neden penisilinin allerjik yapısıdır. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar son yıllarda hızla artarken, bunlara karşı gelişen reaksiyonların insidensi de gittikçe artmakta ve ilave bir morbidite, bazen de mortalite getirmektedir. İatrojenik hastalıkların çoğundan, ilaçlara karşı ortaya çıkan reaksiyonlar sorumludur. Hekimler ilaç seçerken bu durumu hatırlamalı ve önemsiz hastalıkların tedavisinde gereksiz antibiyotik kullanmamalıdır. Beta laktam antibiyotik hipersensitivitesinin medikal önemi çok büyüktür. Penisilin dünyada en çok yazılan ilaçtır ve geniş olarak araştırılmıştır. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %10'unda penisilin allerjisi hikâyesi vardır. Klinik araştırmalar göstermektedir ki bu hastaların çoğu yanlış olarak penisiline allerjik damgası almışlardır ve bu yararlı, toksisitesi az ilacı kullanmaktan mahrum edilmişlerdir (4,5). Penisilin allerjisi hikâyesi ile klinikte görülen gerçek reaksiyonun insidansları arasındaki fark, hem penisilin allerjisi tanısının yanlış konulmasına hem de penisilin allerjisinin sıklıkla ortadan kalkma özelliğine bağlıdır. Bu nedenle penisiline karşı allerjik reaksiyon riskinde olan hastaların tam teşhis edilmesi istenir ve bugün bu büyük ölçüde mümkündür.

Penisilin allerjisi çok eskiden beri bilinmesine rağmen toplumda ve sağlık personeli arasında klinik ve psikolojik sorun olmaya devam etmektedir.

Sorunun hastalar arasında sıklığı konusunda çok sayıda bilimsel araştırma yapılmış olmasına rağmen sağlık çalışanları arasındaki sıklığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Özellikle ülkemizde sağlık personeli arasında sıklığı hakkında yeni bir bilgi yoktur.

Konu ile ilgili olarak; sağlık çalışanları arasında ve özellikle penisilin ve benzeri antibiyotiklerin uygulanmasında rol alan personelin etkene maruziyet ile duyarlanmasının artıp artmadığını ortaya koymak amacı ile hastanemizde çalışan hemşire ve sağlık memurlarının gönüllülük esasına göre katılımları sağlanarak bu çalışma yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

I- BETA-LAKTAM ANTANTİBİYOTİKLER

beta laktam antibiyotikler anti bakteriyel etki alanları, kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri farklı birçok antibiyotiğin bulunduğu çok geniş bir gruptur. Bu grubun üyelerinin ortak özellikleri tümünün yapısında bir beta-laktam halkası bulunması, etki mekanizmaları ve kendilerine karşı gelişen direnç yollarıdır. Bu geniş grup içinde yer alan antibiyotikler şunlardır:

- a) Penisilinler
- b) Sefalosporinler
- c) Monobaktamlar
- d) Karbapenemler

Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Tüm beta-laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke ederek peptidoglikan sentezini engellemek suretiyle etki ederler. Sonuçta hücre duvarı sentezi yapılamayan bakteri lizise uğrar ve ölür. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkilidirler ve bu etkileri yavaştır. Öldürme hızları dozdan çok süreye bağlıdır. Yani, infeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyondan çok uzun süreli beta-laktam antibiyotik varlığı bakteri ölümünde daha etkilidir. Yalnız üreme fazındaki bakterilere etkilidirler ve maksimum etkileri minimum inhibisyon konsantrasyonlarının (MİK) dört katına çıktıklarında görülür (6,7,8).

Bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakteriler başlıca üç yolla direnç geliştirirler.

1. PBP'lerde modifikasyon veya yeni bir PBP sentezlenmesi:

Bakteri kromozomal mutasyonla PBP'lerinin yapısını değiştirebilir veya yeni bir PBP sentezleyebilir. Sonuçta antibiyotiğin PBP'lere karşı affinitesi azalır veya kaybolur. Pnömonokollardaki penisilin direnci PBP'lerdeki değişikliğe, stafilokoklardaki metisilin direnci ise yeni bir PBP sentezlenmesine bağlı dirence örnektir.

2. Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiğin enzimatik yolla inaktivasyonu:

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerin en sık kullandıkları direnç mekanizmasıdır. Streptococcus pyogenes ve Streptococcus pneumoniae dışındaki hemen tüm bakteriler beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden beta-laktamaz enzimleri sentezler. Beta-laktamaz üretimi plazmid veya kromozomal kaynaklı olabilir. Kromozomal beta-laktamazlar Escherichia coli, Shigella türleri ve Proteus mirabilis’de olduğu gibi devamlı ama az miktarlarda üretilebilir veya Enterobacter, Citrobacter, Serratia ve Morganella türlerinde olduğu gibi bir beta-laktam antibiyotik varlığında indüklenebilir ve fazla miktarlarda üretilebilir özellikte olabilir. Örneğin, sefoksitin, imipenem ve birinci kuşak sefalosporinler beta-laktamaz üretimini bu bakterilerde güçlü biçimde indükler.

3. Bakterinin dış membran porinlerinde oluşturduğu değişikliklerle hücre içine antibiyotik girişinin engellenmesi veya azaltılması:

Bu tür direnç bazı Pseudomonas ve Enterobacter kökenlerinde görülür ve nadir gözlenen bir dirençtir.

PENİSİLİNLER

İlk kez 1928’de Fleming tarafından Penicillium Notatum adındaki bir mantarın stafilokokların lizisine neden olan bir anti bakteriyel madde salgıladığı fark edilmiş ve buna penisilin adı verilmiştir. Daha sonra 1940’lı yıllarda saflaştırılarak klinik kullanıma girmiştir. Tüm penisilinlerin temel yapısını 6-aminopenisilanik asit (6-APA) oluşturur. Bu çekirdek bir beta-laktam halkası ve buna bağlı beşli tiazolidin halkasından oluşur. Bu temel yapıya değişik yan zincirlerin eklenmesiyle anti bakteriyel etki alanları ve farmakolojik özellikleri farklı birçok penisilin türevi elde edilir.

Penisilinler beş grupta incelenirler:

1. Doğal penisilinler

Klasik doğal penisilinler penisilin G ve penisilin V’dir (fenoksimetilpenisilin).

Penisilin G mide asidinde inaktive olduğundan sadece parenteral yolla kullanılır. Klinik kullanıma uygun üç formu vardır.

Kristalize penisilin G; hızlı etki ve yüksek serum düzeyi gerektiren durumlarda (menenjit ve endokardit gibi) sadece intravenöz (IV) yoldan uygulanır. Kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve bu nedenle sık aralıklarla (4–6 saat aralıklarla) kullanılır.

Prokain penisilin G; yüksek kan düzeyi gerektirmeyen buna karşın uzun etki süresi istenen (penisiline duyarlı pnömokok pnömonisi gibi) durumlarda tercih edilir ve yalnız intramusküler yolla uygulanır.

Depo penisilin olarak bilinen benzatin penisilin ise 3-4haftalık aralıklarla intramusküler (IM) olarak uygulanır.

Klasik kullanım alanları arasında sifiliz tedavisi ve akut romatizmal ateş profilaksisi sayılabilir. Penisilin V (fenoksimetilpenisilin) oral yolla kullanılabilen tek doğal penisilindir. Yüksek serum düzeylerine ulaşamadığından ciddi sistemik infeksiyonlarda kullanılması önerilmez. Daha ziyade hafif ve orta şiddetteki üst solunum yolu ve yumuşak doku infeksiyonlarında tercih edilir.

Doğal penisilinler başlıca Gram pozitif bakterilere etkilidir. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda henüz dünyada penisilin direnci bildirilmemiştir. Diğer streptokoklara da çok etkindir. Ancak, pnömokoklarda penisilin direnci giderek artmaktadır. Orta düzey (MİK: 0,1–1 mg/L) ve yüksek düzey (MİK: 1mg/L'nin üzeri) olmak üzere iki şekilde görülen pnömokoklardaki penisilin direnci dünyanın değişik ülkelerinde farklılıklar gösterir. Ülkemizdeki orta düzey direnç ortalama %20–25, yüksek düzey direnç ise %1 civarındadır. Orta düzey penisilin direnci, penisilin dozunun arttırılmasıyla yenilebilir. (Menenjitler hariç). Buna karşılık yüksek düzey penisilin direnci varlığında penisilin kullanımı söz konusu olamaz. Stafilokokların ise %90'ından fazlası salgıladıkları penisilinaz enzimi ile penisilinleri inaktive eder. Bu nedenle stafilokoksik olduğu tahmin edilen bir infeksiyonun ampirik tedavisinde penisilin asla tercih edilmez. Penisilinlerin Gram negatif enterik bakterilere de etkisi yoktur. Yalnız meningokok ve gonokoklara, ayrıca Bacillus anthracis, Clostridium türleri ve spiroketlere karşı etkindir.(6-11).

2. Aminopenisilinler

Penisilin etki spektrumuna ilaveten Echerichia Coli, Proteus Mirabilis, Salmonella ve Shigella türleri gibi bazı Gram negatif bakteriler de etki alanına girer. Ayrıca enterokoklara penisiline göre daha etkilidirler. Listeria monocytogenes'e etkinliği oldukça iyidir. Beta

laktamaz üreten tüm bakterilere ve *Pseudomonas Aeruginosa*'ya etkisizdirler. Bu grupta ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin bulunmaktadır. Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılabilir. Diğerlerinin yalnız oral kullanımları vardır. Amoksisilin biyoyararlanımı ampisiline göre daha yüksektir. Daha yüksek kan düzeylerine ulaşılırken ishal yapma olasılığı da daha düşüktür. (10,11)

3. Karboksipenisilinler

Bu grupta tikarsilin ve karbenisilin bulunmaktadır. Aminopenisilinlerin etki alanına ilave olarak *Pseudomonas Aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* türlerine de etkindir. Tikarsilin ülkemizde yoktur. Karbenisilin günümüzde oldukça yüksek direnç oranları ve yine yüksek oranlarda tuz içermesi nedeniyle kullanımı yoktur. Sadece karbenisilin indanil sodyum tuzu (karindasilin) yüksek idrar konsantrasyonları nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaktadır (10,11).

4. Üreidopenisilinler

Antipsödomonal penisilinler veya geniş spektrumlu penisilinler olarak da bilinirler. Bu grupta bulunan antibiyotikler; azlosilin, piperasilin ve mezlosilin olup, bunlar ampisilin semisentetik türevleridir. Hepsi monosodyum tuzu şeklinde kullanılır. Ancak, karboksipenisilinlere oranla içerdikleri tuz miktarı çok daha azdır. Primer etkinlikleri Gram negatif bakteriler ve *Pseudomonas Aeruginosa*'dır. En fazla etkinlik piperasilinde, daha sonra mezlosilindedir. Sadece parenteral yoldan kullanılırlar. Kullanım alanları Gram negatif bakterilerle oluşan orta ve ciddi şiddetteki infeksiyonlar ve *P. aeruginosa* infeksiyonlarıdır. *P. aeruginosa* infeksiyonlarında bir aminoglikozidle kombine kullanılması önerilir.(10,11).

5. Penisilinaza dirençli penisilinler (Antistafilokoksik penisilinler)

Stafilokokların hemen tamamının salgıladığı penisilinaz enzimine dayanıklı olan tek penisilin grubudur. Ayrıca streptokoklara da etkisi vardır. Ama bu etki penisilinden daha iyi değildir. Hemen sadece stafilokok infeksiyonlarında kullanılır. Bu nedenle antistafilokoksik penisilinler olarak da bilinirler. Ancak, metisiline dirençli stafilokoklara karşı tüm beta-laktamlar gibi

bunların da etkisinin olmadığı unutulmamalıdır. Bu grupta bulunan nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilinden sadece nafsilin ülkemizde bulunur ve parenteral kullanılır. Metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarında ilk seçilecek ilaçtır (8,11).

Penisilinlerin klinik kullanımları

Penisilin G:

A,B,C,G grubu streptokoklarla oluşan infeksiyonlar (tonsillofarenjit, erizipel, impetigo gibi), duyarlı Streptokokus Pneumoniae'nin neden olduğu menenjit, pnömoni gibi infeksiyonlar, Neisseria Meningitidis menenjiti, gonore, sifilis, tetanoz, şarbon, aktinomikoz gibi infeksiyonlar.

Penisilinaza dirençli penisilinler: Penisilinaz yapan ama metisiline duyarlı stafilokokların neden olduğu osteomyelit, endokardit, sepsis, yumuşak doku infeksiyonları, menenjit gibi stafilokok infeksiyonları.

Üreidopenisilinler: Gram negatif-bakteriler ve Pseudomonas Aeruginosa'nın neden olduğu daha çok hastane kökenli sepsis, pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, intra abdominal infeksiyonlar (anti-anaerob bir ilaçla kombine), deri ve yumuşak doku infeksiyonları. Pseudomonas Aeruginosa infeksiyonlarında aminoglikozidlerle kombine olarak kullanılması önerilir.

Aminopenisilinler: Beta-laktamaz yapmayan Haemofilus Influenzae'nin neden olduğu menenjit, otitis media, sinüzit, pnömoni gibi infeksiyonlar, Listeria monocytogenes menenjiti, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları, tifo ve basilli dizanteri gibi infeksiyonlar. Basilli dizanteride özellikle barsaktan emilimi daha az olan ampisilin tercih edilir.

Penisilinlerin yan etkileri

Tüm penisilinlerde karşılaşılan başlıca yan etki allerjik reaksiyonlardır. Penisilin kullananlarda allerjik reaksiyon gelişme oranı %1-10 arasındadır. Bunların da ancak % 5-10'u hayatı tehdit eder niteliktedir. Fatal anafilaksi oranı ise 2/100 000'dir. Bu oranlar parenteral uygulamalar için geçerli olup, oral kullanımda daha da ender görülür. Ürtiker, deri döküntüleri, serum hastalığı gibi allerjik reaksiyonlar, ilaca bağlı ateş, pozitif Coombs testi, vaskülit gibi yan etkiler tüm penisilinlerle oluşabilir. Özellikle penisilin G yüksek dozlarda nörotoksisite ve konvülsiyonlara, ampisilin deri döküntüleri ve ishale, karboksipenisilinler sodyum yüklenmesine, nafsilin tromboflebit ve transaminaz yükselmesine, metisilin ise interstisyel

nefrite neden olabilir. Penisilinler (tikarsilin dışında) gebelerde güvenle kullanılabilirler (6,9,10,11).

İlaç etkileşimleri

Ampisilin allopurinol ile birlikte kullanıldığında deri döküntüleri sıkça görülür. Ampisilin ve amoksisilin oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Probenesid, indometasin, asetil salisilik asit penisilinlerin tübuler sekresyonunu bloke edebilir. Tetrasiklinlerle penisilinler arasında belirgin bir antagonizm, aminoglikozidlerle ise belirgin bir sinerjizm vardır. Buna karşın penisilinlerle (özellikle karboksipenisilinler) aminoglikozidler aynı solüsyon içinde birlikte verilirse her iki ilaç da inaktive olabileceğinden bu iki ilacın uygulanması arasında yarım saat kadar bir fark olmalı ve ayrı ayrı verilmelidir (6,7,9-12).

Allerjik Reaksiyonlar

Tipleri ve Prevalans

Gell ve Coombs tamamı penisilin ile birlikte görülebilen 4 tip immünopatolojik reaksiyon tanımlamışlardır.(Tablo 1)

Tablo 1-Penisiline karşı gelişen immünopatolojik reaksiyonların sınıflaması

Reaksiyon tipi		Antikor	Hücre	Klinik
I	Anafilaktik	Ig E	Bazofiller	Anafilaksi Ürtiker
II	Sitotoksik	Ig G , Ig M		Coombs + hemolitik anemi İlaça bağlı nefrit
III	İmmun kompleks hastalığı	Soluble immün komplekter		Serum hastalığı İlaç ateşi
IV	Gecikmiş tip hipersensitivite	Bilinmiyor	Duyarlanmış T lenfositleri	Kontakt dermatit
V	İdiopatik	Ig M ?		Makulopapuler döküntüler Eosinofili Stevens-Johnson Sendromu Eksfoliyatif dermatit

Tip 1 reaksiyonlar-Erken Hipersensitivite reaksiyonları

Bu reaksiyonlar doku mast hücreleri ve/veya dolaşımdaki basofillere yüksek afiniteli IgE reseptörleri ile bağlanan önceden oluşmuş penisilin-özgü IgE antikorlarının bağlantısı sonucu oluşur. Sonuç ürtiker, larinks ödemi ve hipovolemik şok ile ya da şok olmaksızın

bronkospazm gelişimidir. Penisilin tedavisi sırasında allerjik reaksiyonların görülme olasılığı %0.015 ila % 0.004 arasındadır.(13) Bir kerelik penisilin uygulaması sırasında ölüm görülme olasılığı %0.0015 ila %0.002 arasında iken tedavi protokolu sırasında gelişme olasılığı her 50.000-100.000 kişide bir kişi olarak bildirilmiştir. Hastanın beta adrenerjik antagonist kullanımı eğer anaflaksi gelişirse ölüm riskinin artırabilir. Çünkü anaflaktik reaksiyonun tedavisi daha güç olur.(14–16) Tip 1 reaksiyonlar da anaflaksin mortalite olasılığı olmasından dolayı klinikte en önem taşıyan tip olmaktadır. Bu nedenden dolayı bu reaksiyonların anlaşılması ve engellenmesinde daha çok çalışmalar yapıla gelmiştir.

Tip 2 reaksiyonlar-Sitotoksik Antikor

Penisilin belirteçleri dolaşımdaki kan hücrelerine kimyasal olarak bağ kurabilirler ve IgG yahut IgM antikorları ya da kompleman sistemi yoluyla hızlandırılmış bir yıkıma neden olurlar. Klinik olarak sonuç hemolitik anemi ya da trombositopenidir.

Tip 3 reaksiyonlar-İmmun Kompleksler

Penisiline özgü IgG ya da IgM antikorları serum proteinlerine (çoğunlukla albumin) tutunmuş penisilin parçaları ile birleşerek dolaşımdaki kompleksleri oluştururlar. Bu dolaşan kompleksler daha sonra komplemana tutunur ve dokularda birikerek doku hasarına neden olur.

Tip 4 reaksiyonlar-Gecikmiş Hipersensitivite

Penisiline bağlı kontakt dermatit timus kökenli lenfositleri ile ilgilidir. 1940'larda ağız yıkama solüsyonlarında ve diş macunlarında kullanımı penisiline bağlı kontakt dermatite neden olması (%5–10) ardından bundan sonraki dönemde hastalarda topikal antibiotik olarak kullanımı terk edilmiştir. Mesleki nedenlerden dolayı penisiline maruz kalmış kişilerde (hemşireler / eczacılar) hala kontakt dermatit görülmektedir ancak çoğu vaka antibiotik paketleme üretimi /paketlenmesi merkezlerinde tespit edilmektedir.(13–14)

İdiopatik Reaksiyonlar

Bu reaksiyonların tam immünolojik mekanizması bilinmemektedir. Aslında, ilaca bağlı immün mekanizma ile tesadüfen ilişkili olup olmadığını kanıtlamak zordur. Penisiline bağlı oluşan makulopapüler döküntü bu tarz bir idiyopatik reaksiyon örneğidir. Penisilin tedavisi alan hastalardaki kızamık benzeri döküntülerin sıklığı %2 civarındadır. Ampisiline bağlı döküntüler daha siktir ve tedavi sırasında %5,2-9,5 oranında görülürler.(17-19) Ebstein-Barr virüs, sitomegalovirus enfeksiyonu ya da akut lenfositik lösemi geçiren hastalarda ampisilin

kullanımı daha yüksek bir döküntü orana sahiptir.(%69-100) (20) Bu artmış insidansının nedeni bilinmemektedir.

Şaşırtıcı bir şekilde, diffüz eritemli eksanem hastalarının %25'inde penisilol'e özgü IgM antikorlarının düzeyi oldukça yüksek bulunmuştur.(21) Eksfoliyatif dermatit ve Steven-Johnson Sendromlu hastalar için immünolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Penisiline karşı immünolojik olmayan bir mekanizma ile Prokain penisilinin intramusküler ya da dikkatsizce yapılan intravenöz enjeksiyonundan sonra psödoanafilaktik reaksiyon gözlenmiştir.(22) Bu reaksiyon çoğunlukla prokaine bağlı toksik ve embolik olayların kombinasyonu sonucu oluşur ve IgE'ye bağımlı reaksiyon değildir.(22)

Levine penisilin reaksiyonlarının ortaya çıkma sürelerine göre isimlendirilmesini önermiştir.(14) (Tablo-2)

Tablo 2- Penisilin reaksiyonlarının ortaya çıkma sürelerine göre isimlendirilmesi

Reaksiyon tipi	Süre	Klinik
Erken Dönem reaksiyonlar	0-1 saat	Anafilaksi Hipotansiyon Larinx ödemi Ürtiker- anjiödem Wheezing
Hızlandırılmış reaksiyonlar	1-72 saat	Ürtiker- anjiödem Larinx ödemi Wheezing
Geç Dönem reaksiyonlar	> 72 saat	Morbiliform döküntü İnterstisyel nefrit Hemolitik anemi Nötropeni Trombositopeni Serum hastalığı İlaç ateşi Stevens-Johnson sendromu Eksfoliyatif dermatit

Erken reaksiyonlar penisilin uygulamasından sonraki 1 saat içine gözlenir ve klinik olarak diffüz ürtiker, rinit, wheezing, larenks ödemi, hipotansiyon ya da şok ile ortaya çıkar.

Hızlandırılmış reaksiyonlar ise 1-72 saat sonra gözlenir, mutlaka ürtiker oluşur ancak bazen larenks ödemi izlenir.

Geç reaksiyonlar 72 saat sonrasında gelişir. Makulopapuler eksanem, ilaç ateşi, hemolitik anemi, nefrit, lökopeni, eksfoliyatif dermatit, Steven Johnson Sendromu ile serum

hastalığı (ateş, artralji, diffüz adenopati, döküntü ve renal tutulumu olan) geç reaksiyonun bulgularıdır.

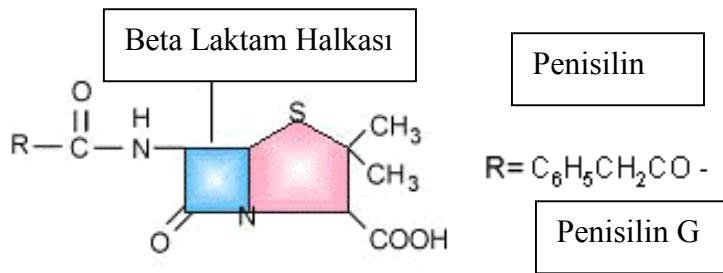
İmmünokimya

Haptojenik Antijenler ve Tesbiti

Penisilin düşük moleküler ağırlıklı bir maddedir .(Moleküler ağırlığı 356) Multivalan hapten kompleksleri oluşturmak üzere öncelikle doku makromolekülleri (proteinler) ile kovalent bağlar yapması gereklidir. Bu multivalan hapten kompleksleri immün yanıt oluşturmak üzere gereklidir.(23) İnsanlara verilen moleküllerin yaklaşık %5'i proteinlere kovalent olarak bağlanır.(24) Reaksiyonların çoğu aminoasitler ile gerçekleşir. Çünkü onların lisin ve histidin gibi yüklü yan zincir grupları mevcuttur.(25) Başlangıçta penisiline karşı görülen birçok alerjik reaksiyondan yüksek moleküler ağırlıktaki protein ve polimerleri içeren homojen olmayan yapılar sorumlu tutulmuştur. Bu homojen olmayan yapılar ilk dönemde üretilen penisilinlerde bulunmaktaydı.(26) Ancak daha sonra tespit edilebilir dozda protein ve polimerden arındırılmış penisilin yapısında bile hipersensitivite reaksiyonu oluşabildiği tesbit edildi. Bundan dolayı alerjik reaksiyonun penisilinın kendisinden kaynaklanabileceği ortaya çıktı.(27,28)

Penisilinler antimikrobiyal etkinliklerinin olduğu beta-laktam halkası içeren bir 6-aminopenisillanik asit çekirdeği ve beş üyeli tiazolidin halkası içerir. (Şekil-1)

Şekil 1-Penisilinın kimyasal yapısı



Levine ve Parker'ın çalışmalarında fizyolojik ortamlarda beta-laktam halkasının kendiliğinden açıldığı ve karbonil grubunun, yakınındaki proteinlerin epsilon amino grupları ile amid bağı oluşturarak ortaya penisilol grubu çıktığını göstermişlerdir.(29,30) Bu penisilol grubu majör belirteç olarak bildirilmiştir. Çünkü proteinler ile irreversible bağ yapan penisilin moleküllerinin %95'inin penisilol grupları oluşturduğu görülmüştür.(21) Penisilinden penisilol

oluşum aşamasında ana ara madde olarak yüksek reaktivitesi olan penisillenik asit ara bileşiği gözlenmiştir. Bir kısım penisilol grubu ise doğrudan penisilin molekülünden oluşabilmektedir.(21) Bu reaksiyon prototip olan benzil penisilin ve tüm yarı sentetik penisilinler ile oluşur. Yan zincir varlığı penisilol oluşum hızını etkilese de farklı yarı sentetik penisilinlerin immünojenitesini önemli ölçüde etkilemez.

Majör antijenik belirteçlerin tanımlanmasından sonra Parker bir çalışmada penisilol-polilizin (PPL) oluşturmak üzere penisilol belirtecini zayıf immünojenitesi olan polilizin taşıyıcı molekülüne eklemiştir. Bu yapay oluşturulmuş komplet antijen deney çalışmalarında hem insanda hem de hayvanda olmak üzere penisilin hipersensitivesinin tesbitinde başarılı bir şekilde test allerjisi olarak kullanılmıştır.(25) Bu sentetik antijenin deri testinde kullanımı, penisilin doku proteinlerine in vivo konjugasyon yetersizliği olduğu durumlar olsa bile diagnostik duyarlılığın 3 ya da 4 kat artmasına neden olur.(30,31) Bu çalışmaların ardından bir Radyoallergosorbent Test (RAST) Assay sisteminde bu penisilol-eklenmiş proteinler, majör belirtece karşı olan serum IgE antikorlarını tesbit etmek üzere kullanılmıştır.(32)

PPL uygulaması ile IgE yolaklı sistem ile gelişen tüm penisilin duyarlılıkları tesbit edilemez. Levine ve Redmond diğer metabolik yollar ile benzilpenisilin yıkılarak ek antijenik belirteçler oluşturabildiğini bulmuşlardır.(33) Bu yıkım maddeleri küçük miktarlarda oluşmuşlardır, farklı tarzda immün yanıt oluştururlar bu yüzden de minör belirteçler olarak adlandırılırlar. Bazı belirteçler labil oldukları ve multivalan formda hazır bir şekilde oluşturulamadıkları için, minör belirteçlere yönelik deri testinde benzilpenisilin ve onun hidroliz ürünlerinin bir ya da birkaçı karıştırılarak kullanılır. Levine'nin değerlendirdiği orijinal minör belirteç karışımı (MDM) içerik olarak benzilpenisilin, alkalin hidroliz ürünü benzilpenisilloat ve asit hidroliz ürünü benzilpenilloat içerir. Minör belirteçlerin uygulama derisinde uygun multivalan konjugatlar oluşturmak üzere ilk önce proteinler ile kimyasal reaksiyona girdiği kabul edilir. Ancak bu görüş kanıtlanmamıştır ve günümüzde konjugatların tam kimyasal yapıları bilinmemektedir. Çeşitli emilim çalışmalarının sonucunda PPL'ye reaktif, penisiline reaktif ve penilloat-penilloat 'a reaktif antikorlar farklıdır ve birbirleri ile kros reaksiyon yapmaz.(33) Yine de penisilol IgE antikorları ve minör belirteçlere karşı IgE antikorları sentezinin birliktelik gösterirler. Bir belirtece karşı antikor geliştiren bir olguda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer belirtece karşı antikor geliştirme olasılığı 5-10 kat daha fazladır.(34)

Penisilin Antijenlerine Karşı Humoral İmmün Yanıt

Penisilin tüm majör antikor ve immünositleri içeren bir ilaca özgü immün yanıt oluşturma özelliğine sahiptir. Kişilerin tek başına penisiline karşı immün yanıtlarında belirgin bir heterojenite vardır. Benzer şekilde hapten özgüllüğü, isotip farklılığı ve oluşmuş antikorların miktarındaki farklılık ile antikorların affinitesinde de heterojenite izlenir.

Oldukça yüksek duyarlı bir pasif hemaglutinasyon assay'i kullanılarak normal kişilerin hemen hemen %100'ünde benzilpenisilol (BPO) 'e karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu kişilerin bir kısmı öncesinde penisilin tedavisi aldıklarını yalanlamışlardır. Ancak çoğunda BPO-özgü IgM antikor düzey titreleri düşüktür.(21,34) Hiç penisilin tedavisi almamış kişilerde BPO ile reaktif IgM antikorlarının sentezinin nedeni çevreden az miktarlarda kontakt yolu ile penisilin alımı olabilir. Ya da doğal olarak kros-reaksiyon yapan fonksiyonel birim ile sensitizasyon (duyarlaştırma) nedeni ile olabilir. En az 10 gün boyunca 2 gram ya da daha fazla dozda penisilin alan hastaların yaklaşık %40'ında BPO'ya özgü IgG antikor yanıtı oluşur.(35) Hastanın IgG ya da IgE yanıtı oluşturma yeteneği kısmi olarak genetik kontrol altında olabilir.

Levine, erken hipersensitivite reaksiyonlarının minör belirteçlere karşı yönelmiş IgE antikorları tarafından yapılandırıldığını göstermiştir. Ancak bazılarının majör belirteçlere karşı oluşan IgE antikorları olduğu da bildirilmiştir.(21,33,34) Bunun nedeni yakın dönemde penisilin almış olan hastalarda BPO'ya özgü IgE antikorlarının, MDM 'ye özgü IgE antikorlarından 5 kat daha sık görülmesinden dolayıdır. BPO'ya özgü IgE yolaklı erken hipersensitivite reaksiyonlarının nadir görülmesinin nedeni olarak BPO'ya özgü IgE antikorunu üreten hastaların aynı zamanda BPO'ya özgü IgG antikorunu (bloke edici antikor gibi davranan) da üretebileceği Levine tarafından öne sürülmüştür. Bu IgG antikorları hücreye bağlı IgE antikorları ile yarışır ve mast hücrelerinden mediatör salınımını engeller ya da azaltır. Minör belirteçlere karşı oluşmuş bir IgG antikorunu günümüze dek tespit edilmemiştir.(33) Bunun nedeni penisilin uygulamasından sonra oluşan minör belirteçlerin miktarının az olması olabilir. Bu miktardaki belirteç IgG yanıtı oluşturmada yeterli olmayabilir. Minör belirteçlere özgü IgE antikorlarının erken anaflaktik reaksiyonlar ile birlikteliğini açıklayan diğer bir alternatif yaklaşım şudur. Minör belirteçlere özgü IgE antikorlarının bağlanma affinitesi düşük doz indüksiyonundan dolayı, BPO'ya özgü IgE antikorları ile karşılaştırıldığında çok yüksek olabilir.

Hızlanmış ve ürtiker reaksiyonları genellikle BPO'ya özgü IgE antikorları ile oluşur. BPO'ya özgü IgG antikorlarında bir artışın, sürekli penisilin tedavisine rağmen ürtiker reaksiyonların kendiliğinden gerilemesi ile ilgili olduğu düşünülmüştür.(21)

Hızlandırılmış ve geç ürtiker reaksiyonların arasındaki fark: Hızlandırılmış reaksiyonlarda tedavi öncesinde BPO'ya özgü IgE antikorları gelişirken, geç ürtikeryal reaksiyonlarda bu antikorlar tedavi sırasında gelişir.(21,33)

IgE'ye Bağlı Penisilin Reaksiyonlarında Risk Faktörleri

Yaş

20 ve 49 yaş arası genç ve orta yaşlı hasta grubu akut alerjik penisilin riski geliştirmede en büyük risk taşıyan gruptur.(13) Penisilin reaksiyonları çocuk ve yaşlılarda da görülse de sıklıkları yetişkinlerde görülenden daha azdır.(36) Yaşlılarda akut reaksiyon riski daha az olmasına rağmen reaksiyonlara bağlı ölüm oranı yetersiz kardiopulmoner rezervleri olması nedeni ile daha fazladır. Çocuklarda bu riskin daha az olmasının nedeni ise yetişkinler kadar birikim penisilin dozuna sahip olmamalarından dolayı olabilir. Ancak bir çalışmada ebeveynlerin yarısından fazlası çocuklarının 2 yaş civarında beta laktam antibiotik aldıklarını belirtmişlerdir.(37) Hymenoptera (kanatlı böcekler) duyarlılığından elde edilen çalışmalarda çocukların IgE antikor yanıtlarının yetişkinlerden daha hızlı dağıldığına (çözüldüğüne) olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.(38) Bir çalışmada penisilin deri testi pozitif olan 42 çocuk 1 yıl sonra tekrar test edildiğinde 14 çocuğun (%33) deri testi reaktivitesini kaybettiği izlenmiştir.(39)

İmmün Yanıt

Birçok deneysel çalışma; bir kişinin birçok düşük moleküler ağırlıklı kimyasal maddeye karşı oluşturduğu immün yanıtın, genetik bir zemine dayandığını göstermiştir.(40) En az 10 gün boyunca günde minimum 2 gr penisilin dozu almış 60 hastalık bir çalışmada %38'inin penisilol'a özgü IgG antikorları, %18'inin penisilol'a özgü IgE antikorları olduğu ve %50'sinin ise hiç antikor olmadığı tespit edilmiştir.(35) Penisiline özgü herhangi bir immün yanıt oluşturmayan hastaların penisiline karşı alerjik reaksiyon oluşturma olasılığı çok azdır ya da yoktur. Ancak penisiline karşı immün yanıtını genetik nedenlerden olup olmadığı tam olarak belirlenmelidir.

Penisilin'e Özgü IgE 'nin Kalıcılığı

Prospektif bir çalışmada, 60 hastalık bir grupta PPL, minör belirteç karışımı (MDM), serum BPO'ya özgü IgE ve IgG antikorlarının deri reaktivitesini incelenmiştir.(35) BPO'ya özgü IgE antikorlarının yarı ömrü 10 ile >1000 gün arasında değişmekte olduğu tespit edilmiştir. Penisilin antikorlarındaki bu farklı düşüşlerin herhangi bir klinik yada immünolojik parametre ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu parametreler penisilin tedavisinin yakın olup olmadığı, başlangıçta hastanın antikor titreleri ya da penisilin reaksiyonuna ait önceki bir öykü anamnezini de içermektedir. Ayrıca tetanus toksoid IgE yarı ömrü ile karşılaştırıldığında

BPO'ya IgE antikorlarının yarı ömrü arasında bir korelasyon olmadığı ve bu sonuç penisilin antikorlarının kaybolmasının sadece IgE katabolizmasının bir fonksiyonu olmadığını belirtmiştir.(35) Penisilin IgE antikorlarının metabolizmasını hangi faktörlerin kontrol ettiğine dair ileri çalışmalar gerekmektedir.(Penisiline maruz kalma, çevredeki kros reaktif antikorlar) Ancak penisiline özgü IgE antikorları halen devam eden hasta; antikorları hızlı bir şekilde kaybolan hasta ile karşılaştırıldığında kümülatif olarak belirgin derecede penisilin alerji riski taşımaktadır.

Atopi yada Diğer Alerji Öyküsü

İlk çalışmalar atopi öyküsü olan hastaların kontrol hastalarından daha sıklıkla penisilin deri testi pozitifliği gösterdiğini öne sürmüştür.(21) Ancak daha sonra yapılan daha büyük boyutta ki bir çalışmada atopik olan ve olmayan hastalar arasında penisilin deri testi reaktivitesi açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir.(35) Ayrıca deri testi pozitif ve negatif hastaların incelemesinde atopi öyküsü açısından bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.(36,41) Ölümcül penisilin reaksiyonu olan hastaların alerjik öykü anamnezine ait yazılı veriler tam olmasa da bu insanlarda beklenilenden daha fazla oranda bir atopik geçmiş tespit edilmiştir.(13) Bu yüzden atopik bir geçmiş hastanın IgE antikor üretim sıklığını artırmasa da, atopi öykünün mevcudiyeti duyarlı hastaları IgE antikorları oluşturduğu durumda ciddi anaflaktik reaksiyon riski oluşturur.

Verilme Dozu ve Yolu

Penisilin parenteral uygulamasının oral uygulamadan daha sıklıkla allerjik reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Sullivan ve arkadaşları tüm literatürü taradıklarında sadece dokuz hastada oral beta-laktam antibiotik kullanımı sonrası anaflaktik ölüm olduğunu bildirmişlerdir.(42) Bu veri her yıl parenteral uygulama sonucu bildirilen yüzlerce ölüm ile karşılaştırılınca çok çarpıcıdır. Bunun nedeninin oral yoldan az doz verilmesi mi ya da penisilin antijenlerinin emilim ve elde edilmesinin uygulama yoluna bağlı olup olmadığı açık değildir. Cinsel yolla bulaşan hasta kliniğinde yapılan bir çalışmada bu konu incelenmiş olup Prokain penisilin (3 gr IM) verilmesinden ilk 72 saat sonra muhtemel immünolojik reaksiyonun gözlemlenen oranı %1.4 iken oral ampisilin (3.5 gr p.o) (karşılaştırılabilen dozu) ile gözlemlenen oran daha fazla olmamıştır.(p> 0.05) Bu karşılık benzatin penisilin (1.5 gr IM) uygulamasında bu oran % 2,24 olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni depo penisilinlerin bilinen şekilde allerjik reaksiyon oluşturma eğilimlerinin yüksek olmasıdır.(43)

Önceden Penisilin'e Maruz Kalma

Penisilin anaflaktik reaksiyonları için penisiline özgü IgE antikorlarının gelişmesi gereklidir. Bunun içinde hasta öncesinde penisiline maruz kalmalıdır. Bu yönden değerlendirildiğinde penisilin hipersensitivite reaksiyonları olan tüm hastalar penisilin ile öncesinde bir tedavi dönemi geçirmiş olmalıdır. Durum her zaman böyle değildir. Nadiren bir hastada uzamış bir ilk doz tedavisi sırasında da duyarlılık gelişebilir ve klinik bir allerjik reaksiyon ortaya çıkabilir. Ek olarak çevresel nedenlerden dolayı da penisilin maruziyeti oluşabilir. Bu kaynaklara ek olarak penisilin eklenmiş süt (44) ve etler ile donmuş yiyeceklerde bulunan penisilin (2) ve hatta yumuşak bir içki olabilir(45).Uzun bir dönem boyunca penisilin verilmiş ineklerin süt ve etlerinin satışı yasaklanmıştır ancak 1960'larda A.B.D'deki sütlerin %6'sında, İngiltere ve İrlanda'da satılan süt örneklerinin %5-45'inde penisilin bulunduğu gösterilmiştir.(13) Son yıllarda yapılan çalışmalarda kontamine yiyeceklerin birçok duyarlılık ve reaksiyonun kaynağı olabileceği bildirilmiştir.1985 yılında İskoçya'da taranan sütlerin % 4,4'ünde tespit edilebilir penisilin kalıntılarına rastlanmıştır.(46) 1986'da Ormerod ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtikeri olan 50 hastanın 15 tanesinde penisilol RAST pozitifliği ve penisilin belirteçlerine karşı deri testi pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir.15 hastanın 13 tanesine 25 ünite benzilpenisilin içeren (0.1 U/ml) 250 ml süt verilerek provokatif test uygulanmış 4 tanesinde pozitif, 3 tanesinde reaksiyonsuz ve 6 tanesinde negatif reaksiyon görülmüştür.(47) Diğer gizli potansiyel alanlar ise bebeğin penisilin ile tedavi edilmiş bir anneden süt alması(41), medikal alanda ya da ilaç üretim alanlarında çevresel maruziyet (48) ve deri testi uygulamasındaki ajanlardır.(49)

Önceki Penisilin Reaksiyonları Öyküsü ve Reaksiyon Aralıkları

Penisilin reaksiyon öyküsü olan hastalar negatif öyküsü olan hastalar ile karşılaştırıldığında tekrar maruz kalma ardından reaksiyon gösterme olasılığı 4 ya da 6 kat artmıştır.(36) Bunun yanında penisilin alerji öyküsü negatif olan hastalar %2-3 allerjik reaksiyon oranı var iken, bu oran alerji öyküsü pozitif olanlarda % 9-10 olarak bulunmuştur.(41) Ancak önceki penisilin reaksiyonunun tipi deri testi negatif hastalarda bile reaksiyon riskini belirgin ölçüde etkiler. Bir çalışmada, anaflaksi ve ürtiker hikayesi olan hastalar ile belli belirsiz ya da penisilin reaksiyon öyküsü bilinmeyen hastalar karşılaştırılmış ve belirgin derecede yüksek reaksiyon oranları bulunmuştur. Bu yüzden penisiline karşı IgE-bağımlı reaksiyonu olan hastalar IgE antikor düzeyleri deri testi ile ölçülemeyecek düzeye düşse bile tekrar penisilin ile tedavi edildiklerinde hala benzer reaksiyonların rekürrens riski

mevcuttur.(35) Beta-laktam antibiyotiklere karşı çoğu ciddi ve ölümcül alerjik reaksiyonların, öyküsünde alerjik reaksiyon gözlenmeyen hastalarda meydana geldiği bilinmektedir.(50) Negatif penisilin allerji öyküsü yanlış bir güvenlik duygusu oluşturmamalıdır.

Yukarda belirtildiği gibi anti-BPO-özgü IgE antikorlarının insanlardaki yarı ömrü değişkenlik gösterir. Ama bir grup penisiline allerjisi olan hasta için, zaman içerisinde önceki reaksiyonlar IgE yolaklı reaksiyon riski ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Sullivan ve arkadaşları akut alerjik reaksiyonun ilk 1-2 ayı içerisinde uygulanan deri testinin %80-90 oranında pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Bu süreden sonra çocuk ve yetişkinlerin her ikisinde birden zamana bağımlı olarak deri testinin pozitiflik oranı düşer ve 10 yıl içerisinde bu oran % 20'nin altına iner.(49) Diğer çalışmalarda da son alerjik reaksiyondan sonra zamanla birlikte deri reaksiyonlarında bir azalma bildirilirken bu oran Sullivan ve arkadaşlarının bildirdiği orandan düşük belirtilmiştir.(39) Ancak bazı hastalarda penisiline özgü IgE antikorları belirsiz bir süre kalıcı olabilmektedir. 40 yıl öncesine ait penisilin maruziyeti olan hastaların bir kısmında bile pozitif deri testi tespit edilmiştir. Penisilin serum hastalığı reaksiyonu olan hastalarda yoğun IgE antikor oluşumu sıklıkla kalıcıdır ve yıllar boyunca alerjik reaksiyonlara karşı yüksek risk taşıyabilirler.(21)

Alerjik reaksiyon sonrası deri testine (+) yanıt alma şansı zamanla azalır. Bir çalışmada yanıt oranı yılda % 10 dan azdır(49). Böylece penisiline karşı erken reaksiyon geliştiren hastaların % 50 si 5 yıl sonra % 75-80 i, 10 yıl sonra (-) deri testine sahip olacaktır. Bazı yazarlar bu hastaların geri kalan popülasyonla karşılaştırıldığında eğer tekrar penisilin alırlarsa daha yüksek sensitizasyon riski ile yüz yüze kaldığını öne sürmektedirler(51).

Penisilinden kaynaklanan anafilaksi epizodu sonrası deri testleri 1-2 hafta ya da daha uzun süre yalancı – negatif sonuç verebilir(52). Anafilaktik epizod sırasında multipl ilaç alan hastalarda bu husus, suçlu ajan açık olmadığından geçerli değildir.

Reaksiyon riskini artırmadığı sayılan faktörler

İrk, cinsiyet, kişide ya da ailesinde atopi öyküsü, diğer ilaçlara karşı allerji ve penisilin küfüne karşı allerjidir.(53)

Penisilin Allerjisine Bağlı Deri Testi

Klinik Deneyimler

Hikayesinde penisilin allerjisi olan hastaların %5-20 'sinde penisilin tedavisinin endike olduğu durumlarda tedavi başarısızlığı, artmış toksisite ve alternatif antibiyotik ücretini içeren ciddi ölçüde klinik etkiler ile karşılaşılabılır. Penisiline karşı olan alerjik reaksiyonları

gidermede penisilin tedavisinin sonlandırılması en etkin yöntem olsa da akut IgE –bağımlı reaksiyon risk grubundaki hastaları tahmin etmek klinik açıdan önemlidir.

Bu hastaları tespit etmede penisilin reaganları (ajanları) ile oluşan erken dönem kızarıklık ve şişlik deri testi çok yararlı olmuştur. Deri testleri serum hastalığı, hemolitik anemi, ilaç ateşi, intertisyel nefrit, kontakt dermatit, eksfoliatif dermatit veya makulopapuler eksantem gibi IgE-yolaklı olmayan reaksiyonlarda prediktif (tahmin edici) bir değer taşımamaktadır. Tedavi sırasında IgE sentezindeki artışlar nedeni ile hızlandırılmış ya da geç IgE bağımlı reaksiyonlar tedavi öncesi deri testleri negatif olsa da görülebilir.

Deri testi sitotoksik tip reaksiyon antikor – antijen immun kompleks aracılı reaksiyon ya da gecikmiş tip hücresel reaksiyon gibi diğer immun mekanizmaların neden olduğu reaksiyonları tahmin ettirmeyebilir, sadece penisilin spesifik Ig E antikorların varlığını saptar(54).

Penisilin alerjisine karşı deri testlerini içeren klinik çalışmalar başlangıçta sadece penisilol-polilisin'i (PPL) içermekte idi. Bu soliter ajanın kullanımı ile önemli olan tüm IgE bağımlı reaksiyonların tahmin edilemeyeceği ortaya çıkınca, çalışmalara benzilpenisilin içeren deri testleri ve penisilloat, penilloat ve putative hapten penisillol-amine gibi diğer minör belirteçler eklenmiştir.

Negatif depenisilin alerjisi öyküsü olan hastalarda pozitif deri testi oranı % 2-7 dir.(49)

PPL ve MDM'ye karşı negatif deri testi olan hastalara terapötik dozda penisilin verildiğinde IgE'ya bağlı reaksiyonlar nadiren gelişir ve mutlaka hafif şiddette olup kendiliğinden geçer(55). Penisilin alerjisi öyküsü olan ve negatif deri testi olan hastaların yaklaşık %1'i hızlandırılmış ürtikeryal reaksiyonlar geçirir ve yaklaşık %3 'ünde de diğer hafif bulgular izlenir. Deri testi negatif hastalarda penisilin anaflaksisi bildirilmemiştir. Uygun bir şekilde yapıldığında negatif deri testi yaşamı tehdit edici reaksiyon riskinin ihmal edilebilir olduğunu ve herhangi bir beta-laktam antibiyotiğin güvenilir bir biçimde kullanılabileceğini belirtir.

Akut allerjik reaksiyon riski; öyküsü negatif hastalarda %10 iken, öyküsü pozitif hastalarda %50-70 arasında değişmektedir. Bu risk hymenoptera (kanatlı böcek) hipersensitivitesi için, pozitif öyküsü ve deri testi olan hastalarda tespit edilen risk ile aynıdır. Sınırlı bir deneyimle söylenebilir ki, bu risk hastaların minör belirteçlere karşı pozitif deri testi varlığında biraz daha yüksek oranda gözlenmektedir.(56)

Öyküsü pozitif ancak deri testi negatif hastalardaki bazı çalışmalarda hem majör hem de minör belirtilere karşı penisilin verilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 6x10⁻⁵ M konsantrasyonundaki PPL (PRE-PEN, Kremers-Urban, Milwaukee) ticari anlamda deri testi ajanı olarak kullanılmaktadır. Avrupa da farklı ajanlar kullanılabilir.

Biz hastanemizde yapmış olduğumuz bu çalışmamızda Allergopharma adlı firmaya ait Allergopen test kitini kullandık. Test kitinde pozitif kontrol (histamin) , negatif kontrol (salin) , PPL ve MDM solusyonları mevcuttu.

Sadece PPL'nin tek başına kullanımı yaklaşık %10 ile %20 arasındaki tüm potansiyel pozitif reaksiyonları kaçırabilir.(41,49) Eğer benzilpenisilin G (taze olmayan penisilin anlamı yoktur) 10.000 U/ml (10-2 M) dozunda seyreltilip tek başına minör belirteç olarak kullanılırsa, deri testi reaktif hastaların %5 ile %10 'u kaçabilmektedir.(31,49) Ancak bu kaçırılan hastalar, ciddi anaflaktik reaksiyon riskinde olabilirler.(57) Minör belirteç ajanlarının ticari olarak elde edilememesi, risk belirlemede penisilin deri testinin genel kullanımını engellemektedir. Çünkü öyküsü pozitif hastaların %80 'i deri testi negatif olacaktır ve hastalar uygun deri testinden sonra ancak güvenilir bir şekilde penisilin alabilecektir. Yarı-sentetik penisilinler penisilin G'ye benzer çekirdekçik içerdiklerinden ve çekirdek yapısı majör antijenik özgülüğü belirlediğinden, yarı-sentetik penisilinlerden oluşturulan ajanlar ile yapılan deri testi faydalı olmamıştır. Negatif benzilpenisilin deri testi olan hastalar nadiren de olsa herhangi bir yarı sentetik penisilini güvenilir şekilde alabilir. Buna karşılık PPL ve MDM'ye karşı pozitif deri testi olan hastalarda yarı sentetik penisilin verilmesi kontraendikedir.

Teknik ve Güvenilirlik

İntradermal test öncesi epikütanöz testler güvenlik aralığı oluşturmak için uygulanmalıdır. Pozitif (histamin ve opiat) ve negatif (çözücü) kontroller kullanılmalıdır. Uygun doz ve uygun çözücülerle birlikte kullanıldığında penisilin ajanlarına karşı deri testi mutlak bir güvenilirlikle uygulanabilir. Sistemik reaksiyonlar genelde hafif şiddette olsa da ciddi olarak da oluşabilirler ve % 1 oranında görülürler.(24) Bu nedenle uygun tıbbi tedavi şartları ve hekim kontrolü altında deri testi uygulanmalıdır. Penisiline karşı gelişen sistemik reaksiyondan günler yada haftalar sonra hastalar desensitize edilip negatif deri testi gösterdikleri görülmelidir. Reaksiyon sonrası başlangıç testleri negatif ise akut reaksiyondan 3-6 hafta sonra deri testi tekrarlanmalıdır. (24) Deri testinde ajan olarak PPL ve MDM tercih edilmelidir. Deri testinde kullanılan ajan olarak yarı sentetik penisilinlerin eklenmesine genellikle ihtiyaç duyulmaz ancak seçilmiş vakalarda uygun olabilir. Solley, çalışmasında deri testi pozitif hastaları tespit etmede yarı sentetik penisilin türevlerinin kullanımının sonuçları

artırdığını bildirmiştir.(4) Buna karşılık Warrington ise çalışmasında yarı sentetik penisilinlerin PPL ve MDM 'ye eklenmesinin ek bir hasta grubunu tespit etmediğini bildirmişlerdir.(59)

Moss ve arkadaşları ise PPL ya da penisiline karşı deri testinin negatif olduğu kistik fibrozisli hastalarda tikarsilin ve piperasiline karşı da pozitif deri testi olduğunu belirtmiştir.(60)

Penisilin Deri Testi Güvenirliği

Eğer uygun şekilde yapılırsa deri testi güvenlidir. Anaflaksi ve ölümü içeren ciddi reaksiyonlar bildirilmesine rağmen sistemik reaksiyon oranı % 1'den azdır.

Penisilin deri testine karşı ciddi reaksiyonlar genellikle test protokollerinin bozulmasına (önerilen dozlardan fazla doz verilmesi) ya da ilk önce prick testi yapmadan intradermal testlerin yapılmasına bağlı olabilir(61).

Deri testi penisilin ya da diğer beta laktam antibiyotiklere karşı eksfoliyatif dermatit (Stevens – Johnson sendromu) toksik epidermal nekroliz öyküsü olan hastalara önerilmemektedir (52).

Deri Testi Endikasyonları ve Sonuçların Yorumlanması

Penisilin alerji öyküsü olan hastalar olamayanlara göre takip eden penisilin kürlerine karşı reaksiyon geliştirme olasılığına sahiptir(51). Bununla birlikte bu hastaların % 80'inde deri testleri ile penisilin spesifik Ig E antikorları saptanmaz ve güvenli bir şekilde penisilin alabilirler.

Yine de penisilin alerji öyküsü olan herhangi bir hasta- şüpheli (makülopapüler döküntü, izole gastrointestinal semptomlar, bilinmeyen detaylar)ya da inandırıcı (anafilaksi, anjiödem, ürtiker, bronkospazm)- penisilin ihtiyacı olduğunda ilacı almadan önce deri testi gereklidir(62). Şüpheli penisilin öyküsü olan hastaların % 33ünde test pozitifdir(63). Deri testleri tercihen hastanede penisilin verilmeden kısa süre önce yapılmalıdır(54).

Bununla birlikte pratik açıdan bazı durumlarda örneğin kalp kapakçığı hastalığı olan dental girişim öncesi profilaktik antibiyotik gereksinimi olan bir hasta gibi test ayaktan tedavi temelinde yapılabilir (54).

Pozitif öyküsü olan ve negatif deri testi olan hastalar tekrar penisilin ile karşılaştıklarında meydana gelen alerjik reaksiyonların hepsi hafif ve kendini sınırlayıcı olduğu gözlenmiştir.. Hiç hayatı tehdit eden yalancı negatif reaksiyona rastlanmamıştır(55).

Diğer taraftan penisiline karşı alerjik reaksiyon olan ve major ya da minör determinanta karşı pozitif deri testi olan hastalar alternatif antibiyotik almalıdır. Penisilin kullanımı mutlaka şart ise desensitizasyon gereklidir (62).

Tam minör determinat karışımı ticari olarak uygun olmadığı için bazı yazarlar eğer hastanın penisiline karşı ciddi IgE aracılı reaksiyonu (anafilaksi) öyküsü varsa ve deri testleri negatif ise major determinant ve Penisilin G kullanarak bir test challenge dozu önermektedirler (64).

Test dozunda challenge; terapötik dozun 1/ 100'ü (veya önceki reaksiyon ciddi ise terapötik dozun 1/1000'i) takiben 1/ 10' u ve eğer reaksiyon yoksa reaksiyon tam terapötik doz yapılır. Reaksiyon gelişirse, hastanın penisiline gereksinimi varsa ve kabul edilebilir alternatif uygun antibiyotik yoksa penisilin ile desensitizasyon önerilir (64).

Penisiline karşı alerjik reaksiyon öyküsü olmayan hastaların % 2-7 'sinde pozitif deri testi olabilir.(49) Penisiline bağlı anaflaktik ölümlerin çoğu, öncesinde penisilin reaksiyonu öyküsü olmayan hastalarda gelişir.(50) İdeal olanı Beta Laktam antibiotik kullanımından önce tüm hastalarda deri testi uygulanmasıdır. Cinsel yolla bulaşan hastalık kliniği olan ve öyküsü negatif hastaların rutin deri testinin sistematik bir çalışmada bu tür testin maliyete karşın karlı olmadığı belirtilmiştir.(65) Öncesinde penisilin allerjisi öyküsü olan hastalarda tedavi seçeneği olarak Beta-laktam antibiotik uygulanacaksa deri testinin yapılması önerilmektedir. Eğer deri testi pozitif ise eşit etkinlikte kros-reaksiyon vermeyen bir antibiotik kullanılmalıdır. Penisiline yönelik deri testi ilacın kullanımından hemen önce uygulanmalı ve IgE 'ya bağımlı reaksiyon öyküsü olan hastalarda beta-laktam antibiyotiğin her kullanımından önce tekrarlanmalıdır. Eksfoliyatif dermatit, Steven-Johnson, Lyell Sendromu gibi penisilin verilmesine kesin kontraendikasyonlar oluşturan başka reaksiyonları olan hastalara deri testi uygulanmamalıdır.(52)

Penisiline Karşı IgE Antikorlarını Tespit Etmede Diğer Testler

Penisilol belirteçlerine karşı IgE antikorlarını tespit etmede RAST gibi diğer solid-faz immunassay yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak günümüzde minör belirteçlere karşı in vitro RAST yöntemi yoktur.(66) PPL 'ye karşı pozitif deri testi olan hastaların %60-90'nında BPO-özgü RAST pozitifdir. Majör belirteçlerin tesbitinin daha uzun süre alması, daha pahalı olması, daha az özgün olması ve minör belirteçlerin tesbitinde yetersiz olması nedeni ile RAST ve diğer in vitro analoglar klinik olarak sınırlı kullanıma sahiptir. Sadece pozitif olduklarında mantıklı çıkarım değerleri olur. Penisilol RAST negatif hastalar klinik penisilin reaksiyonlarının düşük riskini taşıyabilirler sadece bu test anaflaktik reaksiyon olasılığını

dışlamaz. Çünkü daha önce belirtildiği gibi birçok benzer reaksiyon minör belirteç yolları ile olur.(32)

Penisilin Desensitizasyonu

Endikasyonları

Pozitif penisilin deri testi olan hastalar için penisiline alternatif olarak etkin, kros reaksiyon vermeyen antibiyotikler mevcuttur. Eğer alternatif antibiyotikler başarısız olur, kabul edilemeyen yan etki oluşturur veya etkisi az olursa bu takdirde desensitizasyon protokolü ile penisilin verilmesi planlanabilir. Bu gibi enfeksiyonlar öncelikle enterokoka bağlı subakut endokardit, stafilokoklara bağlı beyin absesi, bakteriyel menenjit veya psödomonasa bağlı osteomyelit ya da sepsis, listeria enfeksiyonu, nörosifiliz ya da hamilelik sırasında gelişen sifiliz olabilir. Bu tarz desensitizasyon protokollerinin kullanımı anafilaksi riski olasılığını düşürür. Desensitizasyon IgE'ye bağımlı olmayan reaksiyon oluşumunu engellemez. Eksfoliyatif dermatit ya da Steven-Johnson Sendromu öyküsü olan hastalarda beta laktam antibiotik kullanımı yaşamı tehdit edici reaksiyon oluşturabileceği için, tekrar Beta Laktam antibiotik kullanımı mutlak kontraendikasyondur.

İşlem

Akut penisilin desensitizasyonu yoğun bakım şartlarında uygulanmalıdır. Ek risk faktörleri düzeltilmelidir. Beta adrenerjik antagonistler kesilmelidir. Astım hastaları optimum kontrol altında olmalıdır. IV damar yolu açılmalı, EKG ve spirometre uygulanmalıdır. Kan basıncı, nabız, solunum hızı ve klinik durumu doz verilmeden önce ve her bir dozdan 10 ve 20 dakika sonra tekrar not edilmelidir. Antihistaminik ve steroidlerle premedikasyon önerilmemektedir çünkü bu ilaçların ciddi reaksiyonları engellemede kanıtlanmış etkisi yoktur ve reaksiyonun ilk belirtilerini gizleyebilir, protokolün değiştirilmesini engelleyebilir.(67,68)

Hem oral hem de IV yoldan desensitizasyon uygulamak için protokoller geliştirilmiştir. (42,69) Oral uygulamanın avantajı ; oral yoldan verilen penisilin önceki oluşmuş konjugat ve polimerlerin emilimine yada yıkımına neden olarak akut alerjik reaksiyon gelişimini engeller. Ayrıca az sayıda oral penisilin tedavisi sonucu gelişmiş anaflaktik reaksiyon bildirilmiş ve çoğunlukla verilme yolu değil verilme dozu ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Parenteral uygulamanın avantajı uygulama alanının doğrudan görülebilmesi ve sistemik bir reaksiyon gelişiminde enjeksiyon alanının proksimaline turnike uygulamasına fırsat vermesidir.1987'den beri 93 vakada oral desensitizasyon bildirilmiş ve bu vakaların 74'ü Sullivan ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır.(70) 74 hastanın %32'si ya sensitizasyon sırasında(1/3) yada desensitizasyon sonrası penisilin tedavisi sırasında (2/3) geçici alerjik reaksiyon göstermişlerdir. Bu reaksiyonlar genellikle kendiliğinden düzelen ve hafif reaksiyonlardır. Bir

IgE yolaklı reaksiyon (wheezing ve bronkospazm) gelişiminde desensitizasyon tamamlamadan bırakılmalıdır.(71) IgG ve IgM yolaklı komplikasyonlar (serum hastalığı, hemolitik anemi ve glomerulonefrit) desensitizasyon grubunun %5'inde görülür ve bu oran, penisiline allerjik olmayan hastalarda penisilin tedavisi yapılması sırasında görülenden daha çoktur.(70) Wendel ve arkadaşları (72) ciddi enfeksiyonu (çoğunlukla sifiliz) olan 15 hamile kadını başarılı bir şekilde desensitize etmişlerdir. Tüm bayanlar tedavi edilmiş ve desensitizasyon reaksiyonları deri ile sınırlı kalmıştır (%33) . Parenteral desensitizasyon uygulamasının daha fazla oranda akut allerjik reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir.(69) Ancak Graybill ve arkadaşlarının belirttiği gibi çoğu hasta parenteral yol ile güvenli olarak desensitize edilebilir.(73) Son dönemde 12 hastanın intravenöz yol ile başarılı desensitizasyon uygulaması bildirilmiştir.(74) Ancak bu çalışmada şaşırtıcı bir oranda izole minör belirteç deri reaksiyonunda artış izlenmiştir. Bununla birlikte deri reaksiyonlarının desensitizasyon sırasında negatife dönüşüp dönüşmediği hakkında bilgi verilmemiştir.(74)

Desensitizasyon ardından penisilin ajanlarına karşı deri reaksiyonlarının sıklığı ve şiddeti azalmıştır.(42,75,76) Desensitizasyon sırasında kaşıntı, gezici ürtiker, rinit, yada hafif wheezing gibi hafif sistemik reaksiyonlara neden olan herhangi bir dozda, uygulama hasta sistemik semptomlar veya bulgular açısından tolere edebileceği düzeye kadar tekrarlanmalıdır. Hipotansiyon, larenks ödemi yada astım gibi daha ciddi reaksiyonlar tedavi edilmeli, desensitizasyona devam edilecekse doz 10 kat azaltılmalı ve hastanın stabil olması sağlanmalıdır.(69)

Birçok hasta kronik desensitizasyon elde etmek üzere düşük doz penisilin tedavisine alınır (genelde günde 2 yada 3 kez). Beta Laktam antibiyotiklere karşı meslek nedeni ile sürekli maruziyet olun durmlarda kronik desensitizasyon uygulamak gerekir .(75,77)

Penisilin desensitizasyonu işleminin indüklediği klinik toleransı açıklamada birçok mekanizma öne sürülmüştür. Desensitizasyon sırasında, deri yanıtları artışı yada değişmesi nedeni ile yavaş yavaş verilen penisilin, IgE antikorlarının güvenli bir şekilde tükettiği ve bloke ettiği öne sürülmüştür. Ancak bu şüphelidir, çünkü akut desensitizasyon sırasında serumda BPO'ya özgü IgE antikorları değişmediği bilinmektedir.(75) Klinik tolerans mekanizmasında IgG'yi bloke eden antikorların indüksiyonu da öne sürülmüştür ancak bazı çalışmalarda akut dönemde BPO-özgü IgG antikorlarının artmadığı gösterilmiştir.(75,78) Uzun dönem tedavinin son basamaklarında, geç dönem spesifik IgG antikorlarının oluşumu bazı korumalar sağlayabilir. Diğer önerilen mekanizmalar monovalan penisilol protein konjugatlarının haptenleri inhibisyonu, mediatörlere karşı taşıflaksi ve mediatör azaltılmasıdır. Diğer bir mekanizma da 'tam' (multivalan) antijene maruz kalma ile tetiklenen mast hücre ve

bazofillerde ilerleyici bir yıkımdır. Bunun sonucunda ardından gelen mediatör salınımı için gerekli olan antijen eşik düzeyinde artış olur. Sullivan bu hücrel yanıtızlığın hem antijene özgü hem de doza bağımlı olduğunu göstermiştir. (79) Naclerio ve Sullivan'ın çalışmalarında gösterdikleri gibi desensitizasyon durumu bir çeşit dinamik dingedir. Akut desensitizasyon esnasında ve hemen sonrasında deri testleri negatifleşir ancak penisilin ile tedavinin ileri aşamalarında tekrar artabilirler. (75,79) Bir hastada penisilinin son dozundan 30 dakika sonra deri testi negatif olmasına rağmen bir sonraki dozdan hemen önce tekrar pozitifleşmiş olduğu gözlenmiştir.(79) Naclerio çalışmasında kronik desensitizasyon olgularında BPO özgü IgE ve IgG antikorlarının ve total IgE antikor düzeyinin başlangıçta arttığını, 3.üncü hafta civarında sabit bir düzeyde kaldığını ardından belirli bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir.(75) Bir çalışmada başarılı bir şekilde penisilin desensitizasyonu uygulanıp başlangıçta PPL'ye karşı pozitif deri testi olan hastanın negatife dönüştüğu tespit edilmiştir. Ayrıca penisilol insan albuminine maruz kaldığında bazofillerinden in vitro histamin salınımının azaltmadığı ortaya çıkmıştır.(80) İn vitro ortamda, BPO'ya karşı yanıt veren hasta bazofillerinin pasif şekilde desensitize olmuş normal dönörde, bazofil degranulasyonuna neden olan ve kendi kanında mevcut olan piperasilol antijenlerine (desensitizasyon sonrası) yeterli miktarda maruz kalsa bile histamin salınımı neden yapmadıkları açık değildir. Bir kez desensitize olduktan sonra hastanın penisilin ile tedavisi devam etmemelidir yada allerjik reaksiyon riski artar.Eğer hastanın gelecekte beta laktam antibiyotik ihtiyacı olursa ve hala penisilin ajanlarına karşı pozitif deri testi var ise tekrar desensitizasyon gerekli olacaktır.

Allerjik kişilere güvenli bir şekilde penisilin uygulanmasına yönelik başarılı immunolojik stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır. Başlangıçta univalan haptten inhibitörleri (BPO-N2- formillizin gibi) penisilin hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisinde ümit verici olmuşlardır.(81-83) Ancak deri testi pozitif olanların %38'inin, putative hapttenin kendisi ile birlikte pozitif deri reaksiyonları gösterdiği ardışık klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca hapttenin her zaman anflaktik reaksiyonları engellememiştir.(84)

İlgili Antibiotiklere Karşı Duyarlılık

Sefalosporinler

1950 yıllarında slime mold sefalospriumdan sefalosprin-C'nin elde edilmesi sefalosporin adı altında antibiotik grubunun ortaya çıkmasına neden olmuştur.(85) Sefalosporinler penisilinler gibi beta laktam halkası içermesine rağmen penisilin molekülündeki 5 üyeli tiazolidin halkasının yerine sefalosporin ekirdekiğinde 6 üyeli dihidrotiazin halkası mevcuttur. Sefalosporinlerin, klinik kullanıma girmesinde kısa bir süre sonra anafaksi dahil olmak üzere allerjik reaksiyonlar bildirilmiş ve sefalosporinler ile

penisilin arasındaki kros-reaktivite olasılığı gündeme gelmiştir.(86) Sorunlardan birisi de, erken dönemdeki sefalosporin içeriğinde eser miktarda penisilin karışması ve bu yüzden kros-reaktivite ölçüsünde normalden fazla ölçümlere neden olmasıdır.(87)

Sefalosporin molekülünün allerjik reaksiyon yapan tam haptojenik belirteci bilinmemektedir. Bu nedenle penisilin ile sefalosporinlerin immunolojik kros-reaktivite gösterme sıklığı hakkında soru oluşturmaktadır. Sefalosporinlerin, penisilinlerin minör belirteçlerine benzer (homolog) minör haptojenik belirteçleri oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.(88,89)

İnsanlar ve hayvanlarda yapılan çalışmalar IgG ve IgM antikorlarını değerlendirmek üzere hemagglütinasyon kullanarak penisilin ve sefalosporinler arasındaki kros reaktiviteyi göstermişlerdir. Penisilin yada sefalosporinler ile sensitize edilmiş eritrositler ile serumun absorpsiyon ve kros-inhibisyonu in vitro ortamda yoğun bir kros reaktivite göstermiştir.(89) Ayrıca, penisilin tedavisi altındaki hastaların sefalosporin antikor titrelerinde bir artış gözlenmiştir. Benzer bir penisilin antikor titre artışı, sefalosporin tedavisi altındaki hastalarda da gözlenmiştir.(90-93) Hayvanlardaki pasif kütanöz anaflaksisi reaksiyonları ve insanlardaki Prausnitz-Kustner reaksiyonları penisilin ve sefalosporinlere karşı IgE antikorları arasındaki kros-reaksiyonları göstermiştir.(94) 1967'de Pederson ve Bjergaard penisiline karşı sistemik reaksiyon geçirmiş 13 hastadan serum örneklerini gönüllülere enjekte etmiştir. Hastalara 24 saat sonra IV sefalotin enjeksiyonu uygulanmış, 13 bölgenin 8'inde pozitif Prausnitz-Kustner reaksiyonuna neden olmuştur.(94) Assem ve Vickers'in çalışmasında, penisiline allerjisi olan 24 hastanın % 80'inde lökosit histamin salınım testi pozitif olduğu tespit edilmiş ve %50'sinde sefalodrin gamaglobulin konjugatlarına pozitif lenfosit transformasyonu görülmüştür. Bunun yanında penisiline allerjik olmayan 10 hastanın hiçbirinde pozitif test izlenmemiştir.(91)

Retrospektif çalışmalarda, penisilin allerjisi öyküsü olan hastalarda sefalosporin uygulamasında 4-8 kez daha çok sıklıkla allerji izlendiğini göstermiştir.(95-96) Bu çalışmalardaki ana sorun ise, pozitif penisilin allerjisi öyküsünün sadece %25 vakada deri testi ile doğrulanmış olmasıdır. İkinci sorun ise ,birçok sefalosporin reaksiyonunun immünolojik yolakla gelişmeyebileceğidir. Smith'in çalışmasında, kimyasal ilişkisi olmayan ilaç grubuna öncesinde allerjik reaksiyon gösterdiği bilinen hastalarda penisilin reaksiyonları 3 kat daha fazla görülmektedir. (87)

Birçok çalışmada deri testi ajanı olarak doğal sefalosporinler kullanılmıştır. Çünkü ajanların yıkım ürünleri hakkında yeterli bilgi yoktur. 1mg/ml'den daha fazla konsantrasyondaki sefalosporin dozu, deri test ajanı olarak kullanıldığında yanlış pozitif

reaksiyonlar verir.(97) Pozitif penisilin deri testi olan hastalara, doğal sefalosporinler ile deri testi uygulandığında yaklaşık %50 'si pozitif olarak bulunmuştur.(49,91) Bazı çalışmalarda sefalosporin konsantrasyonları mg/ml olarak kullanılmıştır. Sefalosporin deri testi pozitif olan hastaların bir kısmına sefalosporin uygulanmıştır, bunun nedeni pozitif deri testinin prediktif (tahmini) değeri belirlemek içindir. Buna karşılık penisilin deri testi pozitif ve sefalosporin ile tedavi edilmiş az sayıda hasta içeren 2 adet çalışma vardır. Solley ve arkadaşları,(58) penisilin deri testi pozitif 27 hastayı sefalosporin ile tedavi etmişler ve allerjik reaksiyon görmemişlerdir. Saxon da yan etki olmaksızın 10 hastayı tedavi etmiştir. (98)Her iki çalışmada hastaların penisilin reaksiyonuna ait özgeçmişleri detaylı bir şekilde bildirilmemiş ve ayrıca sefalosporinlerin artırılmış doz ile uygulanıp uygulanmadığı bildirilmemiştir. Penisilin allerjisi gözlenmemiş hastalarda primer sefalosporin allerjisi bilgisi verilmiştir ancak tam insidans bildirilmemiştir.(99)

Sefalosporin allerjisine neden olan haptojenik belirteçlerinin türlerini bilmediğimiz için ve doğal sefalosporin kullanan deri testlerinin prediktif (tahmini) değeri bilinmediğı için sefalosporin allerjisine ait doğru tahminler ileri çalışmalarda ortaya çıkacaktır. Penisilin ve sefalosporinler arasındaki klinik olarak belirgin kros-reaktivitenin insidansı muhtemelen azdır ancak istatistiki verilerde işlem dışı bırakılamaz çünkü yaşamı tehdit edici anaflaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Sefalosporin hipersensitivitesinin teşhisinde daha iyi tahmin edici testler geliştirilmedikçe penisilin deri testi pozitif hastalarda ancak diğer antibiotik gruplarının kullanımı istenmediğı sürece sefalosporin grubu antibiotikler kullanılmamalıdır. Eğer sefalosporin grupları kullanılacaksa uyarlanmış bir desensitizasyon protokolu eşliğinde kullanılmalıdır.

Monobaktamlar

Monobaktam grubu antibiotikler, penisilin ve sefalosporinlerin bisiklik yapısı yerine monosiklik halka yapısı içeren yeni bir beta laktam antibiotik grubudur. Monobaktamların, aerobik gram negatif bakterilere karşı bakterisidal etkisi vardır.(100) Bu yeni antibiotik grubunun prototipi aztreonamdır. Bir çalışmada aztreonam ve penisilin ile sefalosporinlerin kros-reaktivitesini araştırılmış ve Tavşanlar penisilin, sefalotin ve aztreonam protein konjugatları ile immünize edildilmiş ve antiserumları katı- faz radioimmunosorbent assay laboratuvarında kros reaktivite çalışmasına alınmıştır. Aztreonil-HSA anti-penisilol ve anti-sefalosporil antikolarını engellemede ihmal edilebilir etkinlik göstermişlerdir. Buna karşılık penisilol ve sefalosporil konjugatları anti-aztreonam antikolarını engellemede çok zayıf etkinlik göstermişlerdir.(101) Bu bulgu benzilpenisilin ve sefalotin arasında görülen in-vitro kros reaktivitesinin tersine bir bulgudur. Serbest aztreonam anti-aztreonam antikor

bağlanmasını engelleyen aztreonil konjugatları ile molar değer karşılaştırmasında eşit etkinliktedir. Bu bulgular ışığında. Azteronama özgü antikorlar çoğunlukla yan zincire spesifiktir. (101) Bu yan zincire özgü immün yanıt ,üçüncü kuşak seftazidimin (aztreonam ile benzer büyük aminotiazil yan zinciri içeren) anti-aztreonam antikorlarının engellemesi ile doğrulanmıştır .Farklı yan zincir içeren diğer monobaktamlar ise engelleyici fonksiyon içermektedirler.

Pozitif penisilin deri testi olan 41 hastada, penisilinin minör ve majör belirteçlerine analog aztreonam belirteçleri deri testinde kullanılmıştır. Uygulanan konsantrasyonlar kontrol grubunda deri reaksiyonu göstermeyen olarak tespit edilmiştir. Penisiline allerjik 41 hastanın hiçbirisinde aztreonam ajanlarına karşı pozitiflik izlenmemiştir.(100) Pozitif penisilin deri testi olup negatif aztreonam deri testi olan, 22 hastanın 20 tanesi terapötik dozda aztreonam ile tedavi edilmiş ve IgE 'ye bağımlı hiçbir reaksiyon izlenmemiştir.(102) Bu 20 hastanın tamamında aztreonam tedavisi öncesi penisilol-özgü IgE ve IgG antikorları ölçülmüş ve aztreonam tedavisinden sonra penisilol özgün antior titrelerinde ani bir artış izlenmemiştir. Bu sonuç aztreonam ve penisilin arasında immünolojik bir reaksiyon olmadığını destekler.(103,104) Graninger ve arkadaşları öyküsünde penisilin ve veya sefalosporinlere karşı allerjisi olan 23 hastayı aztreonam ile tedavi etmişlerdir. Bu hastaların sadece 1 tanesinde 3 hafta sonrasında ürtiker benzeri reaksiyon izlenmiştir.(105) Bu verilerin ışığında aztreonam ve diğer Beta Laktam antibiyotiklerin arasında zayıf bir kros-reaktivite olduğu düşünülebilir ve penisiline allerjik olguların tamamı değilse bile çoğunda aztreonam güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Aztreonam'ın immünojenitesi birden fazla aztreonam dozu almış olan 36 hastada oldukça düşüktür bu hastalarda aztreonam'a özgü IgE antikorları %0, IgG antikorları %3 oranında görülür.(101)Bu oranlar penisilin uygulanan hastalarda IgE için %20, IgG için %38 'dir.(35) Öncesinde monobaktam uygulaması almamış hastalarda penisilinle önceki maruziyet güvenilir bir şekilde tahmin edilebilir.Bu yeni grup b-laktam antibiotiklerin nisbi immünojenitesi, haftada birkaç kez monobaktam tedavisi alacak hastalar için ek çalışmalara gereksinim vardır.

Karbapenem

Karbapenemler İmipenem'in prototipi olduğu yeni bir Beta Laktam antibiotik grubudur. Penisilinler gibi bu antibiotik grubunda da bisiklik nükleus içeren Beta Laktam halkası ve 5 üyeli halkası mevcuttur. İmipenemler hem gram negatif hem de aerobik gram pozitif bakterilere karşı geniş bir spektrum içerir.(97) Saxon ve arkadaşları penisilin allerjisi öyküsü olan 40 hastaya penisilin belirteçlerine benzer imipenem ajanı kullanılarak deri testi uygulanmıştır. Bu uygulamada özgül olmayan reaksiyon oluşturmayacak şekilde dozlar

uygulanmıştır.(97) Deri testi uygulanan 40 hastanın 20 tanesi tüm penisilin ve imipenem ajanlarına karşı negatif idi. Diğer 20 hastanın ise 10 tanesi penisilin ajanlarından en az bir tanesine pozitif deri testi göstermiştir. İmipenemoat 'a karşı pozitif deri testi olan bir hastada analog penisiloat'a karşı sınırda pozitif test gözlenmiştir. Penisilin ajanlarına karşı pozitif deri testi olan 20 hastanın 9 tanesinde analog imipenem belirteçlerine karşı pozitif deri reaksiyonu mevcuttur. Penisilin minör belirteçleri ve analog imipenem ajanlarına karşı yüksek oranda kros-reaktivite mevcuttur.(97) Bu bilgiler ışığında penisilin deri testi pozitif hastalardan karbapenemleri uzak tutmak gereklidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde halen faal olarak çalışan ve penisilin duyarlılığı tarif etmeyen hemşire ve sağlık memurları arasında yapılmıştır. Çalışmamız; amacı ve uygulanması ile ilgili olarak hastanemiz Etik Kurul tarafından onaylanmış ve başhekimlikten izin alınarak gerçekleştirilmiştir. Test materyeli olarak Allergopharma şirketinin Allergopen isimli kiti kullanılmıştır.

Testler, kit materyalinin ekonomik kullanımı amacı ile gruplar halinde uygulandı. Çalışmaya hastanemizde görevli tüm hemşire ve sağlık memurları davet edildi. Gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmamıza katılan her deneğe; penisilin, penisilin alerjisi ve çalışmamızın amacı hakkında bilgi verildi ve imzalı onayları alındı. Beta laktam grubu antibiyotiklere karşı geçmişte alerji öyküsü ve ayrıca başka alerji öyküleri sorgulandı. Sorgulanan alerji ve atopi öyküsü; astım, alerjik nezle, ilaç alerjisi, besin alerjisi, ürtiker, atopik dermatit, arı ve diğer böcek alerjisi, lateks alerjisini içermekteydi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1-Bilinen penisilin alerjisinin olmaması
- 2-Bilinen herhangi bir ilaca alerji öyküsünün olmaması
- 3-Test öncesinde antihistaminik ilaç almamış olması
- 4-Halen fiilen hemşirelik ve ya sağlık memurluğu yapıyor olması
- 5-18 yaşından büyük olmak
- 6-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 7-Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmamak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- 1- Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar,
- 2- Antihistaminik ilaç kullananlar
- 3- Bilinen ilaç alerjisi olanlar
- 4-Gönüllü olmamak

Deneklere deri testi, kurallarına uygun olarak pozitif kontrol, negatif kontrol, major determinant olan benzil penisilolpolilizin (PPL) solusyonu ve minor determinant karışımı (MDM) solusyonu ile yapıldı.

Prik testler için sulandırılan antijenlerden ön kolun ön yüzüne bir damla damlatıldı ve stallerpoint test iğneleri kullanılarak deride 1 mm. delik açıldı. 20 dakikalık bekleme süresinin

ardından testler yorumlandı. Yorumlama işleminde üretici firmanın önerdiği kriterler esas alınarak oluşan ödem plağının çapı ölçüldü. Ödem plağı çapı 0-5 mm arasında ise test negatif, 5 mm.' den büyük ise test pozitif kabul edildi.(Tablo 3)

Tablo 3- Testin yorumlanması

Testin yorumlanması	Ödem plağı
0- 5 mm	Negatif
> 5 mm	pozitif

Prik testlerin negatif bulunması durumunda intradermal testlere geçildi . Bu amaçla 26 numara insülin iğnesi kullanılarak , diğer ön kolun ön yüzüne 0,05 ml antijen solusyonu verilerek bir kabarıklık oluşturuldu ve 20 dakika beklendikten sonra sonuçlar prik testlerde olduğu gibi oluşan ödem plağının çapı ölçülerek yorumlandı. Yukarıda yapılan dört ayrı deri testi işleminden herhangi birinde pozitif sonuç alınan vakalar penisiline duyarlı olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme Ki kare testi ve 2 yönlü McNemar testi ile yapıldı.

BULGULAR :

Çalışmamıza halen hastanemizde fiilen görev yapan ve yaşları 18-48 arasında değişen (27.81 +- 6.93) toplam 83 yardımcı sağlık personeli (hemşire ve sağlık memuru) katıldı(Tablo 4)

Tablo 4- Yaş ortalamaları

Cinsiyet	Mean	Std .Sapma	Median	Minimum	Maximum	N
Kadın	27,9	7,13	27,00	18	48	78
Erkek	26,4	1,82	26,00	24	29	5
Toplam	27,81	6,93	27,00	16	48	83

Erkeklerin sayısı 5 idi ve 24–29 yaşları (26,4+-1,82) arasındaydı.

Bayanların sayısı 78 idi ve 18–48 yaşları (27,9+- 7,1) arasındaydı.

Çalışmamıza katılan 83 yardımcı sağlık personeli meslek yılına göre; meslekteki süresi 10 yıla kadar olanlar (<10 yıl) ve 10 yıl dahil olmak üzere daha fazla süre çalışanlar (≥ 10 yıl) şeklinde iki gruba ayrıldı. Meslekteki süresi <10 yıl olan grup 48 kişi (% 57,8) ve Meslek süresi ≥10 yıl olan grup 35 kişiydi (%42,2).

Aynı şekilde çalışmakta olduğu birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapıp yapmadığına göre 2 gruba ayrıldı. 60 kişinin kliniğinde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapılmaktaydı.(%72,3) . Çalışmakta olduğu birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapılmayan grup 23 kişiden oluşmaktaydı.(% 27,7) ve hastanemizin ameliyathane, kan merkezi ve polikliniklerinde görev yapıyorlardı.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre çalışmaya katılan 83 kişiden 55' inin geçmişte alerji ve atopi öyküsü yoktu.(% 66,3) . 28 kişi geçmişte alerji ve atopi öyküsü vermekteydi. (% 33.7)

Çalışma grubumuzda meslek süresi ile geçmişte alerji ve atopi öyküsü karşılaştırıldı. Toplam 83 kişiden 55' inde geçmişte alerji ve atopi öyküsü yoktu ve bu 55 kişinin 33 tanesi meslek süresi 10 yıldan daha az olan gruptandı. Geçmişte alerji ve atopi öyküsü veren 28 kişinin 15' inin meslekteki süresi 10 yıldan daha fazla olan gruptandı. Başka bir deyişle meslekteki süresi < 10 yıl olan 48 kişinin 33 tanesinde (% 68,8) geçmişte alerji ve atopi öyküsü negatif iken 15 tanesinin (% 31,3) öyküsü pozitifti. Meslek süresi 10 yıl ve daha fazla olan 35 kişilik grubun 22 sinde (% 62,9) alerji ve atopi öyküsü negatif ve 13 kişide geçmişte alerji öyküsü vardı. Meslek süresi ve özgeçmişinde allerji öyküsü açısından gruplar istatistiksel olarak ki- kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Meslek yılına göre alerji ve atopi öyküsü sıklığının farklılık göstermediği görüldü.(x²=0.31; p=0.575) (Tablo 5)

Tablo 5- meslek yılına göre allerji öyküsü sıklığı

			Allerji Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
Meslek yılı	<10 yıl	n	33	15	48
		%	68,8	31,3	100
	≥10 yıl	n	22	13	35
		%	62,9	37,1	100
Toplam		n	55	28	83
		%	66,3	33,7	100

Çalışmakta olduğu bölümde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapılması ile özgeçmişte alerji ve atopi öyküsü sıklığı karşılaştırıldı. Buna göre çalıştığı bölümde beta laktam uygulaması yapılmayan 23 kişilik grubun 14 'ünde (% 60,9) alerji öyküsü yoktu, dokuz kişide (%39,9) geçmişte alerji öyküsü pozitif. Aynı şekilde beta laktam uygulaması yapılan bölümlerde çalışan 60 kişiyi incelediğimizde 41 kişinin (%68,3) geçmişte alerji ve atopi öyküsünün olmadığı, buna karşılık 19 kişide (% 31,7) alerji ve atopi öyküsünün pozitif olduğu gözlemlendi. Çalıştığı bölümde Beta laktam grubu antibiyotik uygulaması ile özgeçmişte alerji ve atopi öyküsü sıklığı ki- kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Beta laktam grubu antibiyotik uygulaması ile allerji sıklığının istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü. ($\chi^2= 0.41$; $p= 0.520$) (Tablo6)

Tablo 6- Beta laktam grubu antibiyotik uygulama ve özgeçmişinde allerji öyküsü sıklığının karşılaştırılması

			Allerji Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
Beta Laktam Uygulama	yok	n	14	9	23
		%	60,9	39,1	100
	var	n	41	19	60
		%	68,3	31,7	100
Toplam		n	55	28	83
		%	66,3	33,7	100

Penisiline alerjisi pozitif olan vaka sayısı 10 kişiydi. (%12) .

Penisiline duyarlı olduğu kabul edilen 10 kişilik grup, geçmişte atopi ve allerji öyküsü yönünden karşılaştırıldı. Buna göre penisiline duyarlı olan 10 kişinin 3'ünde (%3,6) atopi ve allerji öyküsü pozitif ve 7 kişide (% 8,4) atopi ve alerji öyküsü yoktu. Penisilin alerjisi negatif olduğu halde geçmişte atopi ve allerji öyküsü olan kişi sayısı 25'ti (% 30,1). Buna karşılık

penisilin duyarlılığı pozitif olarak bulunan 7 kişinin (% 8,4) özgeçmişinde atopi ve allerji öyküsü yoktu. Penisilin duyarlılığı tesbit edilen ve geçmişte atopi ve allerji öyküsü negatif olan 7 kişilik grup (% 8,4) ile penisilin duyarlılığı tesbit edilmeyen fakat geçmişte allerji ve atopi öyküsü pozitif olan 25 kişilik (% 30,1) grup 2- yönlü McNemar testi kullanılarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu. ($p < 0.002$) Özgeçmişte atopi ve allerji öyküsü varlığının penisilin duyarlılığını artırmadığı saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7- Penisilin duyarlılığı ve özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsünün karşılaştırılması

			Alerji ve atopi Öyküsü		Toplam	
			Yok	Var		
Penisilin Allerjisi	Yok	n	48	25	73	
		%	57,9	30,1	88	
	Var	n	7	3	10	
		%	8,4	3,6	12	
Toplam			n	55	28	83
			%	66,3	33,7	100

Penisiline duyarlı olduğu kabul edilen 10 kişilik grup (%12) ailesinde atopi ve allerji öyküsü ile karşılaştırıldı. Buna göre penisiline duyarlı olan 10 kişinin beşinde (% 6) ailede atopi ve allerji öyküsü pozitif ve diğer beş kişide (%6) ailesinde atopi ve allerji öyküsü yoktu. Penisilin allerjisi negatif olduğu halde ailesinde atopi ve allerji öyküsü olan kişi sayısı 10 olarak tespit edildi. (% 12). Penisilin Duyarlılığı tesbit edilen ve ailesinde atopi ve allerji öyküsü negatif olan 5 kişilik grup (% 6) ile penisilin duyarlılığı tesbit edilmeyen fakat ailesinde atopi ve allerji öyküsü pozitif olan 10 kişilik (%12) grup 2- yönlü McNemar testi kullanılarak değerlendirildi ve istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). (Tablo 8)

Tablo 8- Penisilin allerjisi ve ailede allerji ve atopi öyküsünün karşılaştırma tablosu

			Ailede Allerji Öyküsü		Toplam	
			Yok	Var		
Penisilin Allerjisi	Yok	n	63	10	73	
		%	75,9	12	88	
	Var	n	5	5	10	
		%	6	6	12	
Toplam			n	68	15	83
			%	81,9	18,1	100

Penisilin duyarlılığı tespit edilen 10 kişilik grup ile deneklerin çalıştıkları birimlerde beta laktam antibiyotik uygulaması yapıp yapmadıkları karşılaştırıldı. Buna göre penisilin duyarlılığı saptanmayan 73 kişinin (% 88), 50' sinin (% 60,2) çalıştıkları bölümlerde beta laktam antibiyotik uygulaması yaptıkları tespit edildi. Buna karşılık penisilin duyarlılığı tespit edilen 10 (%12) kişinin tamamı çalıştıkları bölümlerde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapıyorlardı. Başka bir deyişle çalıştıkları bölümde beta laktam grubu antibiyotik kullanmayan 23 (%27,7) kişilik grupta penisilin duyarlılığı tespit edilmedi. Penisiline duyarlılığı tespit edilen ve kliniğinde beta laktam uygulaması yapılmayan grup ile (n=0) penisiline duyarlılığı tespit edilmeyen ancak çalıştıkları birimde beta laktam uygulaması yapılan 50 kişilik grup (%60,2) karşılaştırıldı ve 2-yönlü McNemar test ile değerlendirildi ve ileri derecede anlamlı bulundu. ($p<0,001$) Çalışmakta olduğu birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol alanlarda, etkene kronik maruziyetin penisilin duyarlılığını artırdığı saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9-Penisilin Allerjisi ve Beta laktam grubu antibiyotik uygulama karşılaştırması

			Beta Laktam Uygulama		Toplam
			Yok	Var	
Penisilin Allerjisi	Yok	n	23	50	73
		%	27,7	60,2	88
	Var	n	0	10	10
		%	0	12	12
Toplam		n	23	60	83
		%	27,7	72,3	100

Penisilin duyarlılığı tespit edilen grup meslek süreleri ile karşılaştırıldı. Penisilin duyarlılığı tespit edilen 10 kişilik grubun (%12) , 7 tanesinin (%14,6) meslek süresi 10 yılın altındaydı. Başka bir deyişle meslekteki süresi 10 yılın altında olan 48 kişilik grupta penisilin duyarlılığı tesbit edilen kişi sayısı 7 (% 14,6), meslek süresi 10 yıl ve daha fazla olan gruptaki 35 kişinin 3 ' ünde penisilin duyarlılığı tesbit edildi. Meslekteki yıla göre penisilin duyarlılığı sıklığı Ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü. ($\chi^2=0.69;p=0,406$) (Tablo10)

Tablo 10- Penisilin allerjisi ve meslek yılı karşılaştırılması

			Penisilin Allerjisi		Toplam
			Yok	Var	
Meslek Yılı	<10 Yıl	n	41	7	48
		Toplamdaki %	85,4	14,6	100
	≥10 Yıl	n	32	3	35
		Toplamdaki %	91,4	8,60%	100
Toplam		n	73	10	83
		Toplamdaki %	88	12	100

Deneklerde yapılan penisilin allerjisi testleri verilen reaksiyonlara göre eritem ve plak şeklinde sınıflandırıldı.(PPL Eritem, PPL Plak, MDM Plak, MDM Eritem) .

PPL ‘ ye eritem şeklinde cevap veren kişi sayısı 9 ‘ du. (%10,8) .

PPL eritem tesbit edilen 9 kişinin tamamı çalıştığı bölümde beta laktam antibiyotik uygulaması yapmaktaydı. Çalıştığı bölümde beta laktam uygulaması yapılmayan 23 kişilik grupta PPL eritem tesbit edilmedi. PPL eritemi pozitif olan ve çalıştığı birimde beta laktam antibiyotik uygulanmayan grup (n=0) ile PPL eritemi tesbit edilmeyen ancak kliniğinde beta laktam antibiyotik uygulaması yapılan 51 kişilik grup (% 61,4) karşılaştırıldı ve istatistiksel değerlendirme 2- yönlü McNemar test ile yapıldı ve ileri derecede anlamlı bulundu. (p<0,0001) Beta laktam uygulamasında aktif rol alan hemşirelerde etkene kronik maruziyet ile PPL Eritem reaksiyonu görülme sıklığının arttığı saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11- PPL Eritem tesbit edilenlerle beta laktam grubu antibiyotik uygulama karşılaştırılması

			Beta Laktam Uygulama		Toplam
			Yok	Var	
PPL Eritem	Yok	n	23	51	74
		Toplamdaki %	27,7	61,4	89,2
	Var	n	0	9	9
		Toplamdaki %	0	10,8	10,8
Toplam		n	23	60	83
		Toplamdaki %	27,7	72,3	100

PPL eritem ile geçmişte atopi ve allerji öyküsü sıklığı araştırıldı. Buna göre PPL eritem tesbit edilen 9 kişinin (%10,8) 7 sinde (%8,4) geçmişte bilinen atopi ve allerji öyküsü yoktu.2

kişi (%2,4) PPL eritemi pozitif olduğu halde geçmişte atopi ve allerji öyküsü veriyordu. Çalışmamızda PPL eritem pozitif olan ve atopi ve allerji öyküsü olmayan 7 kişilik grup ile PPL eritemi olmadığı halde geçmişte atopi ve allerji öyküsü olan 26 kişilik grup 2-yönlü McNemar test ile değerlendirildi ve ileri derecede anlamlı fark olduğu gözlemlendi. ($p < 0,001$) Buna göre özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyetinin PPL eritem reaksiyonu sıklığını artırmadığı saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12- PPL eritem tesbit edilenler ile Allerji ve Atopi Öyküsü karşılaştırılması

			Allerji ve atopi Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
PPL Eritem	Yok	n	48	26	74
		%	57,8	31,3	89,2
	Var	n	7	2	9
		%	8,4	2,4	10,8
Toplam		n	55	28	83
		%	66,3	33,7	100

PPL eritem ile deneklerin ailelerindeki allerji ve atopi öyküsü sıklığı incelendi. PPL eritemi pozitif olarak değerlendirilen 9 kişilik (%10,8) grubun 5' inde ailesinde atopi ve allerji öyküsü yoktu. Buna karşılık PPL Eritem tesbit edilemeyen 74 kişilik grubun (% 89,2) , 11 'inde (% 13,3) ailesinde allerji ve atopi öyküsü pozitif. PPL Eritem pozitif olarak tesbit edilen ve ailesinde allerji ve atopi öyküsü olmayan 5 kişilik grup ile PPL eritem tesbit edilemeyen ancak ailesinde allerji ve atopi öyküsü pozitif olan 11 kişilik grup karşılaştırıldı ve 2- yönlü McNemar test ile değerlendirildi, bu iki grup istatistiksel olarak fark bulunmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 13)

Tablo 13- PPL Eritem Tesbit Edilenler İle Ailede Allerji Ve Atopi Öyküsü Karşılaştırılması

			Ailede Allerji Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
PPL Eritem	Yok	n	63	11	74
		%	75,9	13,3	89,2
	Var	n	5	4	9
		%	6	4,8	10,8
Toplam		n	68	15	83
		%	81,9	18,1	100

PPL reaksiyonu plak şeklinde değerlendirilen kişi sayısı 6 idi .(% 7,2).

PPL plak tesbit edilen 6 kişinin tamamı çalıştığı bölümde beta laktam antibiyotik uygulaması yapmaktaydı. Çalıştığı bölümde beta laktam uygulaması yapılmayan 23 kişilik grupta PPL plak tesbit edilmedi. PPL plak pozitif olan ve çalıştığı birimde beta laktam antibiyotik uygulanmayan grup (n=0) ile PPL plak tesbit edilmeyen ancak kliniğinde beta laktam antibiyotik uygulaması yapılan 54 kişilik grup (% 65,1) karşılaştırıldı ve istatistiksel değerlendirme ki-kare 2- yönlü McNemar test ile yapıldı ve ileri derecede anlamlı bulundu. (p<0,001) Buna göre Beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol alan hemşirelerin etkene kronik maruziyet nedeni ile PPL Plak reaksiyonu sıklığını artırdığı saptandı.

(Tablo 14)

Tablo 14- PPL plak tesbit edilenler ile beta laktam grubu antibiyotik uygulama karşılaştırılması

			Beta Laktam Uygulama		Toplam	
			Yok	Var		
PPL Plak	Yok	n	23	54	77	
		%	27,7	65,1	92,8	
	Var	n		6	6	
		%		7,2	7,2	
Toplam			n	23	60	83
			%	27,7	72,3	100

PPL Plak ile deneklerin ailelerindeki alerji ve atopi öyküsü sıklığı incelendi. PPL plak pozitif olarak değerlendirilen 6 kişilik (% 7,2) grubun 4' ünde ailesinde atopi ve alerji öyküsü yoktu. Buna karşılık PPL Plak tesbit edilemeyen 77 kişilik grubun (% 92,8) , 13 'ünde (% 15,7)ailesinde alerji ve atopi öyküsü pozitif. PPL plak pozitif olarak tesbit edilen ve ailesinde alerji ve atopi öyküsü olmayan 4 kişilik grup ile, PPL eritem tesbit edilemeyen ancak ailesinde alerji ve atopi öyküsü pozitif olan 13 kişilik grup karşılaştırıldı ve 2- yönlü Mc-Nemar test ile değerlendirildi, bu iki grup istatistiksel olarak fark bulunmadı. (p>0,05) (Tablo 15)

Tablo 15- PPL Plak tesbit edilenler ile ailede alerji ve atopi öyküsünün karşılaştırılması

			Ailede Alerji Öyküsü		Toplam	
			Yok	Var		
PPL plak	Yok	n	64	13	77	
		%	77,1	15,7	92,8	
	Var	n	4	2	6	
		%	4,8	2,4	7,2	
Toplam			n	68	15	83
			%	81,9	18,1	100

PPL plak ile geçmişte atopi ve allerji öyküsü sıklığı araştırıldı. Buna göre PPL plak tesbit edilen 6 kişinin (%7,2) , 4' ünde (%4,8) geçmişte bilinen atopi ve allerji öyküsü yoktu. 2 kişi (%2,4) PPL plak pozitif olduğu halde geçmişte atopi ve allerji öyküsü veriyordu. Çalışmamızda PPL plak pozitif olan ve atopi ve allerji öyküsü olmayan 4 kişilik grup ile PPL plak olmadığı halde geçmişte atopi ve allerji öyküsü olan 26 kişilik grup 2-yönlü McNemar test ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

($p < 0,0001$) Özgeçmişinde atopi ve alerji öyküsü mevcudiyetinin PPL Plak reaksiyonunu artırmadığı saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16- PPL plak tesbit edilenler ile ve özgeçmişinde alerji ve atopi öyküsü sıklığı karşılaştırılması

			Özgeçmişinde Allerji ve Atopi Öyküsü		Toplam
			Yok	Var	
PPL Plak	Yok	n	51	26	77
		%	61,4	31,3	92,8
	Var	n	4	2	6
		%	4,8	2,4	7,2
Toplam		n	55	28	83
		%	66,3	33,7	100

TARTIŞMA

Sağlık personeli çalışmakta oldukları birimlerde meslekleri ile ilgili çeşitli risk faktörleri ile karşı karşıyadır. Bunlardan bazıları arasında lateks allerjisi, Hepatit C infeksiyonu, tüberküloz sayılabilir. Lateks allerjisi kontakt dermatite, astım ve allerjik rinite sebep olabilir.(106) Bir çalışmada Türkiye’de kliniklerde görevli sağlık personelinde tüberküloz infeksiyonu açısından artmış risk bulunmuştur.(107) Enjektör ucu ile yaralanmalar sonucu Hepatit C infeksiyonu bulaşımının önlenmesi açısından sağlık çalışanlarına gerekli eğitimin verilmesi, standart yaklaşım ve immunizasyon programlarının düzenlenmesi önerilmektedir.(108) Benzer bir yaklaşımla sağlık çalışanları ve özellikle kliniklerinde antibiyotik uygulamasında rol alan personelin kronik maruziyet nedeni ile özellikle penisiline karşı duyarlılığında artış olabilir.

Genel popülasyonda penisilin alerjisinin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık öyküsünde penisilin alerjisi negatif olan bireylerde penisilinlerle yapılan deri testlerinde pozitiflik oranı % 2–7 arasında bulunmuştur (49), yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonların sıklığı ise % 0,01 - % 0,05 arasında değişmektedir. Penisilinle yapılan deri testlerinin negatif bulunması durumunun anafilaksi riskini çok düşürdüğü bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada penisilin alerjisi öyküsü olmakla beraber hem major hem minör determinantlarla yapılan deri testleri negatif olan bireylerin yalnızca % 2,9 unda daha sonra penisilin alındığında hafif bir sistemik reaksiyon olduğunu rapor etmiştir(55). Araştırmalardan elde edilen bilgiler penisilin alerjisinde anafilaksi dışında kalan alerji öyküsünün deri testlerinden daha az güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır.(53) .Nitekim çalışma grubumuzda hiçbir hemşirede penisilin veya başka bir ilaçla alerji öyküsü olmamasına rağmen % 12 sinde penisilin major ya da minör determinantlarına karşı duyarlılık bulunmuştur.

Dünyada yapılan çalışmalar ve bilgiler ışığında penisilin alerjilerinin en sık görüldüğü yaş grubu 20-49 yaşları arasında olup çalışmamıza katılan grubun yaş aralığı verilerin sıklığının karşılaştırılması açısından uygun yaş grubudur.(13)

Penisilin duyarlılığı tesbit edilen 10 hemşirenin tamamının kliniğinde beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol alıyor olması; bu personelin penisilin ve benzeri antibiyotiklerin tozlarına gerek temas gerek inhalasyon ve bazen de enjektör ucunun batması vb şekillerde maruz kalarak duyarlanmalarını arttırdığını düşündürmektedir. Çünkü bu 10 kişinin hiç birisi kendisinde penisilin duyarlılığı tarif etmemekte ve duyarlı olduklarını bilmemektedir. Bu personel penisiline duyarlı oldukları konusunda bilgilendirilerek gerekli şekilde uyarılmışlardır. Çalıştığı birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapılmayan

gruptaki 23 kişinin hiç birisinde penisilin alerjisi saptanmamış olması da bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

Bizim çalışmamızda penisilin alerjisi pozitifliği ile ailesinde alerji ve atopi öyküsü arasında anlamlı fark bulunamamıştır ve literatür ile uyumludur.(53)

Literatürde bu konudaki çalışmalar genellikle hasta populasyonunda ve normal bireylerde yapılmış olup sağlık çalışanlarında yeterli veri yoktur. Mesleki nedenlerden dolayı penisiline maruz kalmış kişilerde (hemşire ve eczacılar, daha fazla sıklıkta antibiyotik paketleme ünitesinde çalışanlarda) kontakt dermatit tesbit edildiği görülmüştür.(13,14) Penisilinle yapılan deri testlerinde oluşabilecek risk kaygısı bu testlerin günlük pratikte rutin kullanılmasını kısıtlamaktadır. Ancak doğru teknik ve antijenlerle yapıldığında test sırasında sistemik reaksiyon olasılığı çok düşüktür. Çalışma grubumuzda test yaptığımız 83 hemşirenin hiç birinde sistemik bir reaksiyona rastlanmamıştır. Literatürde bir çalışmada uygun şartlarda ve doğru teknikle penisilin alerjisi öyküsü olmayan çocuklarda penisilin sensitivitesi araştırılmış ve 147 çocuğa bizim çalışmamızda uyguladığımız teknikle deri testi yapılmış ve sadece 1 çocukta PPL testi esnasında hafif bir sistemik reaksiyon gözlemlendiği bildirilmiştir(109).

Sonuç

Test sırasında doğru antijenlerin doğru teknikle kullanılması ve oluşabilecek sistemik reaksiyonları tanıma ve tedavi konusunda hazırlıklı olunması durumunda penisilin deri testlerini güvenli kabul edebiliriz. Hemşireler günlük işlerinde kullandıkları ve temas ettikleri beta laktam antibiyotiklerle duyarlılaşmakta ve daha sonra oluşabilecek alerjik reaksiyonlara hazır hale gelmektedirler. Bunun için ilaç uygulamaları sırasında mutlaka eldiven ve maske kullanmaları ve belli aralıklarla oluşabilecek gizli duyarlılıklar yönünden test edilmeleri gereklidir.

ÖZET

GEREKÇE: Penisilinler ve diğer beta laktam antibiyotikler dünyada en sık reçete edilen antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin allerjik reaksiyonlara yol açmaları önemli bir sorundur. Penisilin allerjisi öyküsü negatif kişilerde allerjik reaksiyonların sıklığı % 1- 10 civarındadır ve bu oran öyküsü pozitif kişilerde % 6 – 40 lara çıkabilmektedir. Mevcut çalışmalar hastalar ve normal bireylerde yapılmış olup sağlık çalışanlarında penisilin allerjisi konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu çalışmada Şişli Etfal Eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan ve penisilin duyarlılığı tarif etmeyen hemşirelerde penisilin duyarlılığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için hastanemiz Etik Kurulu ve Başhekimlik onayı alındıktan sonra hastanemizde çalışan tüm hemşirelere çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiştir. Çalışmamıza katılmaya istekli olanlar gruplar halinde test için çağırılmıştır. Ayrıntılı tıbbi ve allerjik öyküleri alınmış, daha önce penisilin ve başka ilaç allerjisi öyküsü olanlar, antihistaminik kullananlar, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Deri prik testleri benzyl penisilloyl polilizin (PPL) ve minör antijenik determinantlar karışımı (MDM) ile yapıldı. Histamin fosfat (1 mg/ml) ve fizyolojik serum pozitif ve negatif kontrol olarak kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaşları 18–42 yıl arasında değişen 5'i erkek 83 yardımcı sağlık personeli katılmış ve hiçbirisinde penisilin ve diğer antibiyotiklerle allerji öyküsü saptanmamıştır. Ancak 28 kişinin (% 33,7) özgeçmişinde allerji ve herhangi bir atopik hastalık (bronşiyal astım, allerjik nezle.. gibi) öyküsü saptanmıştır. Testler yapıldığı esnada vakaların hiç birisinde sistemik hastalık yoktu ve fizik bulguları normaldi. Penisilin duyarlılığı 10 (%12) kişide tespit edilmiştir. Altı kişide PPL 'ye (% 7,2) , dört kişide (% 4,8) MDM' ye duyarlılık tesbit edilmiştir. Hiç bir vakada sistemik reaksiyon gözlenmemiştir

SONUÇ: Penisilin duyarlılığı tarif etmeyen 10 (% 12) kişinin tamamı, çalıştıkları birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol almaktaydı. Buna göre hemşireler günlük işleri sırasında kullandıkları ve temas ettikleri beta laktam grubu antibiyotiklerle farkında olmadan duyarlılaşmaktadır. Bu nedenle ilaç uygulamaları sırasında mutlaka eldiven ve maske kullanmaları ve belli aralıklarla oluşabilecek gizli duyarlanmalar açısından test edilmeleri gereklidir.

SONUÇLAR

1- Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde halen fiilen çalışan yardımcı sağlık personeli (hemşire ve sağlık memurları) arasında yapılmıştır.

2- Çalışmaya yaşları 18–42 arasında değişen (27,81 ± 6,93) toplam 83 kişi katılmıştır.

3- Çalışmaya katılan 83 kişinin 10 tanesinde (% 12) penisilin antijenlerine pozitif deri reaksiyonu saptanmıştır.

4- Altı kişide (% 7,2) PPL duyarlılığı, dört kişide (% 4,8) ise MDM duyarlılığı saptanmıştır.

5- Çalışmaya meslek süresi 10 yılın altında 48 (% 57,8) ve meslek süresi 10 yılın üstünde 35 (% 42,2) kişi katılmıştır. Toplam 28 kişide (% 33,7) özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü pozitif bulunmuştur. Bunlardan 15 tanesi (% 18,1) meslekteki süresi 10 yıldan daha az olan gruptandır. Meslek süresi ile özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü pozitifliği arasında ki kare testi ile istatistiksel fark yoktur. ($p>0,05$)

6- Çalışmaya katılan 83 kişiden 23 kişi çalışmakta oldukları birimde beta laktam uygulaması yapmadıkları ve bu 23 kişiden dokuz kişide özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyeti saptanmıştır. Beta laktam uygulamasında rol alıyor olmak ile özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü pozitifliği arasında ki kare testi ile istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

7- Çalışmaya katılan 83 kişinin 28'inde (%33,7) özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü mevcut olduğu görülmüştür. Penisilin duyarlılığı tespit edilen 10 vakadan (% 12) , yedi vakada (%8,4) özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü yoktur. Penisilin alerjisi tespit edilen grup ile özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü tespit edilenler arasında 2 yönlü McNemar test ile ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur.($p < 0,002$)

8- Çalışmaya katılan 83 kişinin 15'inde ailesinde allerji ve atopi öyküsü mevcut olduğu saptanmıştır. Penisilin duyarlılığı saptanan 10 kişinin (%12) 5 'inde ailesinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyeti (% 6) saptanmıştır. Ailesinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyetinin penisilin duyarlılığı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.($p > 0,05$)

9- Penisilin duyarlılığı saptanan 10 kişinin (% 12) tamamının çalıştıkları birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol aldıkları saptanmıştır. Başka bir deyişle çalıştıkları birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapmayan personelde penisilin duyarlılığı saptanmamıştır. Penisilin duyarlılığı ile çalıştıkları birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark vardır. ($p< 0,001$)

10-PPL deri testine eritem şeklinde reaksiyon dokuz (% 10,8) kişide saptanmıştır. PPL deri testine eritem şeklinde reaksiyon gösteren dokuz kişinin tamamının çalıştığı birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulamasında aktif rol aldıkları saptanmıştır. Beta laktam uygulamasında aktif rol alıyor olmak PPL eritem şeklinde reaksiyon sıklığı arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark vardır.($p < 0,001$)

11-PPL deri testine eritem şeklinde reaksiyon veren dokuz kişinin (% 10,8) , dört tanesinde (% 4,8) ailesinde allerji ve atopi öyküsü pozitif. Ailesinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyeti ve PPL deri testine eritem şeklinde cevap arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$)

12- Toplam altı vakada (%7,2) PPL deri testine reaksiyon plak şeklinde saptandı. Bu altı kişinin tamamı çalışmakta olduğu birimde beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapıyorlardı. PPL deri reaksiyonu plak şeklinde olması ile beta laktam grubu antibiyotik uygulaması yapıyor olmak arasında 2 yönlü McNemar test ile istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark saptandı.($p < 0,001$)

13- PPL deri testine plak şeklinde reaksiyon veren altı vakanın(% 7,2) dördünde (% 4,8) ailesinde allerji ve atopi öyküsü tespit edilmedi. PPL deri testine plak şeklinde reaksiyon ile ailede allerji ve atopi öyküsü arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$)

14- PPL deri testine plak şeklinde reaksiyon veren altı vakanın(% 7,2) dördünde (% 4,8) özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü tespit edilmedi. 2 yönlü McNemar test ile PPL deri testine plak şeklinde reaksiyon ile özgeçmişinde allerji ve atopi öyküsü mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu.($p < 0,0001$)

KAYNAKLAR

- 1-Gorevic PD. Drug allergy. in: Kaplan A, ed. Allergy. New York: Churchill Livingston, 1985:473-506.
- 2- Schwanz HJ, Sher TH. Anaphylaxis to penicillin in a frozen dinner. *Ann Allergy* 1984; 52:342-343.
- 3- Sullivan TJ. Pathogenesis and management of allergic reactions to penicillin and other beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1:344-350.
- 4- Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:238-244.
- 5-Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:76-81.
- 6- Akalın E ed, Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal ilaçlar. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevleri; 1994.
- 7- Andriole VT, ed. The Quinolones. 2nd ed. London: Academic Press; 1998.
8. Cunha BA. The antibiotic treatment of community-acquired, atypical and nosocomial pneumonias. *Med Clin North Am.* 1995; 79:581-597.
- 9- Benneth JE. Antifungal agents. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R; eds. Principles and practice of infectious diseases 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 401-410.
- 10- Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R; eds. Principles and practice of infectious diseases 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 279-305.
- 11- Gorbach SL, Mensa J, Gatell SM, eds. Pocket Book of Antimicrobial Therapy & Prevention. 7nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
12. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am.* 1995; 79:559-580.
- 13- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, De Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with penicillin particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull WHO* 1968; 38:159-188.
- 14- Berkelman RL, Finton RJ, Elsea WR. Beta-adrenergic antagonists and fatal anaphylactic reactions to oral penicillin. *Ann Intern Med* 1968; 104:134.
- 15-Jacobs RL, Geoffrey WR Jr, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:125-127.

- 16- Newman BR, Schultz LK. Epinephrine-resistant anaphylaxis in a patient taking propranolol hydrochloride. *Ann' Allergy* 1981; 47:35-36.
- 17- Levine B. Skin rashes with penicillin therapy: current management. *N Engl J Med* 1972; 286:42-43.
- 18- Shapiro S, Siskin V, Slone D, Lewis GP, Jick H. Drug rash with ampicillin and other penicillins. *Lancet* 1969; ii: 7628.
- 19- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Med Assoc* 1976; 235:918-922.
- 20- Kerns DL, Shira JE, Go S, Summers RJ, Schwab JA, Plunket DC. Ampicillin rash in children. Relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1973; 125:187-190.
- 21- Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966; 275:1115-1125.
- 22- Galpin JE, Chow AW, Yoshikawa TT, Guze LB. 'Pseudoanaphylactic' reactions from inadvertent infusion of procaine penicillin G. *Ann Intern Med* 1974; 81:358.
- 23- Eisen HN. Hypersensitivity to simple chemicals. In: Lawrence HS, ed. *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*. New York: P. B. Hoeber, 1959:111-126.
- 24- Sullivan TJ. Penicillin allergy. In: Lichtenstein LM, Fauci A, eds. *Current Therapy in Allergy*. St Louis: C.V. Mosby, 1985:57-61.
- 25- Parker CW. The immunochemical basis for penicillin allergy. *Postgrad Med J* 1964; 40: 141-155.
- 26- Pedersen-Bjegaard J. Possible advantages of highly purified penicillin in avoiding penicilloyl-specific sensitization and allergic reactions. *Acta Allergol* 1969; XXIV:303-325.
- 27- Dursch F. Search for protein contaminants in benzylpenicillin. *Lancet* 1968; May: 1005.
- 28- De Weck AL, Schneider CH, Guterson J. The role of penicilloylated protein impurities, penicillin polymers and dimers in penicillin allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968; 33:535-567.
- 29- Levine BB. Immunochemical mechanisms involved in penicillin hypersensitivity in experimental animals and in human beings. *Fed Proc* 1965; 24:45-50.
- 30- Parker CW. Immunochemical mechanisms in penicillin allergy. *Fed Proc* 1965; 24:51-54.
- 31- Parker CW. Drug therapy. *N Engl J Med* 1975; 292:511-514.
- 32- Kraft D, Roth A, Mischer P, Pichlers H, Ebner H. Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long-term follow-up study. *Clin Allergy* 1977; 7:21-28.

- 33- Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35:445-455.
- 34- Levine BB, Redmond AP, Fellner Mj, Voss HE, Levytska V. Penicillin allergy and the heteroneneous immune responses of man to benzylpenicillin. *J Clin Invest* 1966; 45:1895-1906.
- 35- Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567-572.
- 36- Sogn DD. Prevention of allergic reactions to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 78:1051-1052.
- 37- Schauf V, Nell P, Ghaey K et al. Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics in children given penicillin G or placebo at birth. *J Infect Dis* 1985; 152:1074-1075.
- 38- Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD. An epidemiologic study of insect allergy in children. II. The effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1982; 102:1361-1365.
- 39- Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980; 55:587-560.
- 40- Levine BB. Effect of combinations of inbred strain, antigen, and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970; 39:156-171.
- 41-Sogn DD. Penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:589-593.
- 42- Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:275-282.
- 43- Adkinson NF, Jr, Wheeler B. Risk factors for IgE-dependent reactions to penicillin. In: Kerr JW, Ganderton MA, eds. *XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. London: MacMillan Press Ltd, 1983:55-59.
- 44- Wicher K, Reisman RE, Arbesman CE. Allergic reaction to penicillin present in milk. *J Am Med Assoc* hapt. 1969; 208:143-145.
- 45- Wicher K, Reisman RE. Anaphylactic reaction to penicillin (or penicillin-like substance) in a soft drink. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:155-157.
- 46- McIntosh LJ. The incidence of antibodies in herd and retail milks in Scotland. *J Assoc Publ Anal* 1986; 24:81-90.
- 47-Ormerod AD, Reid TMS. Main RA. Penicillin in milk—its importance urticaria. *Clin Allergy* 1987; 17:229-234.

- 48-Shmunes E, Taylor JS, Petz LD, Garratty G, Fudenberg HH. Immunologic reactions in penicillin factory workers. *Ann Allergy* 1976; 36:313.
- 49- Sullivan TJ, Wedner HJ. Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:171-180.
- 50-Van Arsdel PP: Allergic Reactions to penicilin *J AM* 1965;181:172
51. Sogn DD, Evans R III. Shepherd GM. et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicilin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152:1025-1032.
- 52-. Solensky R, Mendelson LM. Systemic reactions to antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21:679—697.
- 53- Erffmeyer JE. Blaiss MS. Proving penicillin allergy. *Postgrad Med* 1990; 2:33—41.
- 54- Bernstein IL Gruchalla RS. Lee RE. et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma immunol* 1999; 83:665—700.
55. Adkinson NF Jr. Drug allergy. In Middleton E Jr, Reed CE. Ellis EF, et al, editors. *Allergy Principles and Practice*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1998:1212—1224.
- 56- Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969; 43:231—244.
- 57- Gorevic PD, Levine BB. Desensitization of anaphylactic hypersensitivity specific for the penicilloate minor determinant of penicillin and carbenicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:267-272.
- 58- Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:238-244.
- 59- Warrington R.J, Simons FER, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. *CMAJ* 1978; 11:787.
- 60-Moss RB. Babin S, Hsu Y-P, Blessing-Moore J, Lewiston NJ. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104:460-6.
- 61-Valyasevi MA. Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:132—136.
- 62- Nicklas RA. Bernstein IL Li JT et al. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 465—528.
- 63- Solensky P, Earl HS. Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:195—199.

- 64- DeSwarte RO. Patterson R. Drug allergy. in: Patterson R, Carroll Grammer L, Greenberger PA, editors. Allergic Diseases: Diagnosis and Management. Fifth edition. Lippincott-Raven Publishers, 1997:317—412.
- 65- Adkinson N.F, J. Allergy Clin Immunol 1984; 73:163
- 66- Adkinson NF Jr. Tests for immunoglobulin drug reactions. In: Rose NF, Friedman H, eds. Manual of Clinical Immunology. Washington, DC.: American Society for Microbiology, 1986:692—697
- 67- Mathews KP, Hemphill FM, Lovell RG, Forsythe WE, Sheldon JM. A controlled study on the use of parenteral and oral antihistamines in preventing penicillin reactions. J Allergy 1956; 27:1-15.
- 68- Sciple GW, Knox JM. Montgomery CH. Incidence of penicillin reactions after an antihistamine simultaneously administered parenterally. N Engl J Med 1959; 261:1123-1125.
- 69- Adkinson NF Jr. Penicillin allergy. In: Lichtenstein LM. Fauci A. eds. Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology. Ontario, Canada: B. S. Decker, 1983:57-62.
- 70- Stark BJ. Earl HS. Gross GN. Lumry WR, Goodman EL, Sullivan TJ. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. J Allergy Clin Immunol 1987; 79:523-532.
- 71- Earl HS. Sullivan TJ. Acute desensitization of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1987; 79:477-483.
- 72- Wendel GD. Stark BJ. Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 1985; 312:1229-1232.
- 73- Graybill JR, Sande MA. Reinartz JA, Shapiro SR. Controlled penicillin anaphylaxis leading to allergic desensitization. South Med J 1974; 67:62-64.
- 74- Borish L. Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1987; 80:314-319.
- 75- Naclerio R. Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. J Allergy Clin Immunol 1983; 71:294-301.
- 76- Adkinson NF Jr, Pienkowski MM. Escalating infections versus penicillin allergy. Hosp Prac 1983; 8: 181-196.
- 77- O'Driscoll B. Desensitization of nurses allergic to penicillin. Br Med J 1955; 2:473-475.
- 78- Fellner MJ. Van Hecke E, Rozan L, Baer RL. Mechanisms of clinical desensitization in urticarial hypersensitivity to penicillin. J Allergy 1970; 45:55-61.
- 79- Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:500-508.

- 80- Pienkowski MM, Kazmier Wi, Adkinson NF jr. Basophil histamine release remains unaffected by clinical desensitization to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82.
- 81- De Weck AL, Schneider CH. Specific inhibition of allergic reactions to penicillin in man by a monovalent hapten. I. Experimental immunological and toxicologic studies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1972; 42:782-797.
- 82- De Weck AL, Schneider CH. Specific inhibition of allergic reactions to penicillin in man by a monovalent hapten. II. Clinical studies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1972; 42:798-815.
- 83- Levine BB. N(a-D-penicilloyl) amines as univalent hapten inhibitors of antibody-dependent allergic reactions to penicillin. *J Med Pharm Chem* 1962; 5:1025-1034.
- 84- Basomba A, Pelaez A, Villalmanzo IG, Campos A. Allergy to penicillin unsuccessfully treated with a haptenic inhibitor (benzyl-penicilloyl-N² formil-lysine; BPO-Flys). *Clin Allergy* 1978; 8:341-345,
- 85- Griffith RS, Black HR. Cephalothin—a new antibiotic. *J Am Med Assoc* 1964; 189:823-837.
- 86- Grieco MH. Cross-allergenicity of the penicillins and the cephalosporins. *Arch Intern Med* 1967;119: 141-146.
- 87- Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. IV. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; 274:998-1002.
- 88- Petz L. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137: 74-79.
- 89- Levine BB. Antigenicity and cross-reactivity of penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis* 1973; 128: 364-346.
- 90- Girard J-P. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin and the cephalosporins demonstrated in men. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968; 33:428-438.
- 91-Assem ESK, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man. II. The immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins. *Immunology* 1964; 27:255-269.
- 92-Abraham GN, Petz LD, Fudenberg HH. Immunohaematological cross-allergenicity between penicillin and cephalothin in humans. *Clin Exp Immunol* 1968; 3:343-357.
- 93- Shibata K, Atsumi T, Itoivchi Y, Mashimo K. Immunological cross-reactivities of cephalothin and its related compounds with benzylpenicillin (penicillin G). *Nature* 1966; 212:419-20.
- 94- Pedersen-Bjergaard J. Cephalothin in the treatment of penicillin sensitive patients. *Acta Allergol* 1967; XXII: 299-306.

- 95-Anderson IA. Cross-sensitivity to cephalosporins in patients allergic to penicillin. *J Infect Dis* 1986;5:557-561.
- 96- Thoburn R, Johnson JE III, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. IV. The relationship of cephalothin and penicillin allergy. *J Am Med Assoc* 1966; 198:345-348.
- 97- Saxon A, Beal GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107:204-215.
- 98- Saxon A, Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 368.
- 99- Abraham GN, Petz LD, Fudenberg HH. Cephalothin hypersensitivity associated with anti-cephalothin antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968; 34:65-74.
- 100- Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Lack of cross reactivity between the monobactam, aztreonam, and penicillin in penicillin allergic subjects. *J Infect Dis* 1984; 149:16-22.
- 101- Adkinson NF Jr, Swabb EA, Sugeran AA. Immunology of the monobactam aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 93-97.
- 102- Adkinson NF Jr, Wheeler B, Swabb EA. Clinical tolerance of the monobactam aztreonam in penicillin allergic subjects. Abstract (WS-26-4) presented at the 14th International Congress of Chemotherapy, 23- 28 June, 1985, Kyoto, Japan.
- 103- Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF Jr. Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78: 19-26.
- 104-Adkinson NF Jr, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis* 1985; 7(suppl 4): 613-621.
- 105 Graninger W et al. Azthreonam, an alternative beta-lactam in patients with hypersensitivity to penicillins and cephalosporins. Abstracts (S-36-13) presented at the 14th international Congress of Chemotherapy, 23-28 June, 1985, Kyoto, Japan.
- 106-Larese Filon F, Bagnato E. Occupational allergy in health personnel. *Med Lav*. 2003;94(3):265-270
- 107-Cuhadaroglu C, Erelel M, Tabak L, Kilicaslan Z. BMC Infect Dis. Increased risk of tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in Istanbul, Turkey. *BMC Infect Dis*. 2002 Jul 26;2:14
- 108- Gurubacharya DL, Mathura KC, Karki DB. Knowledge, attitude and practices among health care workers on needle-stick injuries. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2003 Apr-Jun;1(2):91-94.

109-Cetinkaya F, CagY. Penicilin sensitivity among children without apositive history for penicilin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 ;15 :1-4