

Beta Laktam Alerjileri

Sadık Demirsoy

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Alerji Bilim Dalı, Ankara, Prof.Dr.

Tarihçe

Beta-laktam antibiyotiklerin tıpta kullanımı aslında binlerce yıl önceye gitmektedir. Günümüzden 5000 yıl önce yazılan Sümer tabletlerinde vücutta hastalıkları cin adı verilen (Türkçe: can, Latince: genius) küçük canlıların hasta peynir küfü yerse vücuttan kovulacağı yazılmıştır. Aynı uygulama Anadolu'nun doğusunda günümüze kadar gelmiş ve küflü peynir şifa niyetine hastalara yedirilmiştir. Ancak penisilin bilimsel olarak bulunması 1929 yılında mümkün olmuştur. Alexander Fleming stafilokokların çoğalmasını Penicillium notatumun engellediğini bulmuştur. Howard Froy ve Ernest B.Chain adlı araştırmacılar penisilinli ilk kez 1941 yılında uygulamaya başladılar (1-3).

1946 yılında penisilinle bağlı ilk anafaksi, 1949 yılında da ilk olarak penisilinle bağlı anafaksiye bağlı ölüm bildirildi. Aynı yıl Sardunya adası lağımalarında gelişen sefalosporiumdan adı verilen bir mantardan sefalosporin elde edildi. Halen başta penisilin olmak üzere bütün beta-laktam antibiyotikler bütün Dünya'da yaygın olarak kullanılmakta ve milyonlarca insanın yaşamını kurtarmaya devam etmektedirler (3).

Epidemiyoloji

Beta-laktam antibiyotikler diğer antibiyotiklerden daha az ters reaksiyonlara neden olurken daha fazla alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere bağlı alerjik reaksiyonların görülme sıklığı bazı yayınlarda %1-10, bazı yayınlarda da % 4-8 arasında değişmektedir (4). En sık rastlanan bulgu makulopapuler döküntü ve ürtikerdir. Anafaksi nadir görülmektedir. Ancak ilaçlara bağlı gelişen anafaksinin yaklaşık olarak % 75'i beta-laktam antibiyotiklerine bağlı gelişmektedir. Yapılan bir araştırmada profilaksi amacı ile benzatin penisilin uygulanan 1740 hastanın 3.4 yıl boyunca süren uygulama sonucu alerjik reaksiyon 10.000 enjeksiyondan 1.23'ünde gelişirken, 12 yaşın altındaki hiçbir hastada anafaksi bildirilmemiştir. Fatal anafaksi gelişme riski ise 32000 enjeksiyondan birinde görülmüştür (5).

A.B.D'de her yıl penisilin uygulanan 400-800 hasta fatal anafaktik reaksiyon ile ölmektedir. Bu hastaların yarısında indikasyonu olmadığı halde antibiyotik önerilmiştir. Penisilinle bağlı anafaksi çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülür. Bu daha çok tekrarlayan uygulamalar sonucu duyarlanmanın artmasına bağlıdır (6).

İngiltere'de yapılan bir araştırmada 271 penisilin uygulanan hastanın 21'inde ilaç ters reaksiyonu ortaya çıkmıştır. Lokalize kaşıntısız raş 8 hastada, kusma ve/veya bulantısız solunum güçlüğü olmadan kaşıntılı raş 8 hastada, niteliği tam olarak anlaşılmayan klinik bulgular 6 hastada, dispne ile giden jeneralise raş 3 hastada, göğüs ağrısı ile giden kaşıntılı raş 3 hastada ortaya çıkmıştır (7).

Başta amoksisilin olmak üzere aminopenisillinleri alan hastalarda kaşıntısız makulopapüler döküntü sıklıkla görülmektedir. Bir haftayı aşan sürede amoksisilin alan hastalarda döküntü çıkma oranı % 5-10 arasındadır. Eğer hasta enfeksiyöz mononükleozis ise bu oran % 70-100'e çıkar (8).

Bir diğer grup beta-laktam antibiyotikler olan sefalosefalosporinlere karşı, özellikle 2. ve 3.kuşak sefalosporinlere karşı şiddetli ve fatal alerjik reaksiyon çıkma ihtimali oldukça düşüktür. En sık ortaya çıkan alerjik deri döküntüleridir. (2. ve 3.kuşak sefalosporinlerde % 1-3 oranında görülür).

Risk faktörleri

Beta-laktam antibiyotik alerjilerine karşı hangi hastaların daha eğilimli olduğu konusunda hem halk, hem de tıp çevrelerinde yanlış kanılar vardır. Risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

a) Hastanın yaşı: Beta-laktam antibiyotiklere karşı en fazla risk taşıyan yaş grubu 20-50 yaşları arasındadır. Çocuklarda bu antibiyotiklere karşı alerji gelişme riski düşüktür. 50 yaşından sonra da bu risk azalmaktadır.

b) Önceden yapılan penisilin uygulanması

c) Önceden hastanın çeşitli yollardan penisilin uygulanması

Duyarlılığın gelişmesine neden olduğu, uygulamanın sık yapılması duyarlılığın gelişme olasılığını artırdığı için risk faktörüdür. Daha önceden penisilin uygulaması yapılmamış hastalarda ilk uygulamada çok nadir de olsa alerjik reaksiyon gelişebilir. Bu durum daha önce penisilin uygulanmış hayvan yenilmesi, penisilin ile bulaşmış tıbbi aletlerin kullanımı, sağlık personelinin topikal teması veya inhalasyonu sonucu duyarlanmanın gelişmiş olmasına bağlı olabilir (6).

d) Cinsiyet, ırk, HLA doku grupları: Beta-laktam antibiyotik alerjisinin gelişmesinde bir risk faktörü değildir. Ancak Romano ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada HLA-A2 (% 50) ve HLA-DRW5 (% 83,3) doku grubu taşıyanlarda aminopenisillinlere karşı gecikmiş tip duyarlılığın daha fazla olduğu bulunmuştur (9).

e) Atopi: Penisilin allerjisinde atopi bir risk faktörü değildir. Ancak penisilin allerjisi gelişen atopik hastalarda alerjik reaksiyonlar daha şiddetli olmaktadır (6).

f) Parenteral uygulama: Penisiline karşı allerjik reaksiyonlar penisilin hangi yoldan verilirse verilsin ortaya çıkabilir. Ancak parenteral yoldan penisilin verildiği zaman klinik tablo çok daha şiddetlidir ve fatal sonuçlanan anafilaksilerin büyük kısmı parenteral penisilin uygulanan hastalarda görülür. Oral uygulama ile anafilaksi çok az vakada bildirilmiştir (6).

Klinik tablo

Ani reaksiyonlar: Penisilin uygulamasından sonra bir saat içinde gelişirler. Anafilaksi, hipotansiyon, laringiyal ödem ve hışıltı başlıca bulgulardır. Genellikle ne kadar erken gelişirlerse o kadar fatal seyrederek. Ürtiker en sık gelişen klinik belirtidir. Hayatı tehdit eden hipotansiyonla giden ve asfiksiye neden olan laringiyal ödemle giden anafilaksi tablosu gelişebilir. Ayrıca astım, rinit gibi klinik tablolar ayrı ayrı veya beraber ortaya çıkabilir. Ani tip reaksiyonlar penisilin minor determinant antijenlerine karşı gelişen IgE antikorları aracılığı ile gelişen tip I reaksiyonlardır. Hasta mutlaka daha önce duyarlı hale gelmiştir (6,10).

Hızlanmış reaksiyonlar: Penisilin ve türevlerinin uygulanmasından sonra 1-72. saatler arasında gelişen reaksiyonlardır. Ani tip reaksiyonlar gibi hasta önceden duyarlanmıştır. Ancak bu duyarlanma daha çok penisilin major haptentik determinant antijenlerine (penisiloin) karşıdır. Genellikle ürtiker ve anjiödem şeklinde belirtiler ortaya çıkar. Hayatı tehdit eden laringial ödem ve hipotansiyon gibi belirtiler son derece nadirdir (6,10).

Geç reaksiyonlar: Penisilin uygulamasından 72 saat sonra ortaya çıkan belirtilerdir. En sık ortaya çıkan belirti tedavi sırasında % 1-3 oranında görülen, gövde ve ekstremitelerin proksimalini tutan deri döküntüsüdür. Birkaç hafta içinde deskuamasyonla kaybolur. Bu hastaların % 25'inde major determinanta özgül IgM tesbit edilmesine rağmen döküntünün immunolojik olarak nasıl olduğu belli değildir. Nadiren IgE aracılıklı ürtiker gelişebilir. Ayrıca çok daha nadir olarak ekzfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekrolizis ve eritema multiforme gibi ciddi deri bulguları ortaya çıkabilir (6,10).

Geç belirtiler arasında deri döküntülerinden sonra en sık görülen belirti ilaç ateşidir. Ayrıca serum hastalığı benzeri reaksiyon, hemolitik anemi, trombositopeni, lökopeni, interstisyel nefrit ve hipersensitivite vaskülit gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir (6,10).

Penisiline bağlı serum hastalığı benzeri reaksiyon penisilin uygulamasından 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Ateş, proteinüri ve/veya ödem, atralji, ürtiker ve makulopapüler döküntü gibi klinik belirtiler ile karakterizedir. Periartiküler ödem ve eritem gelişir. Hastalarda başta penisiloin kökenli haptentik-protein konjugatı olmak üzere minor determinantlara karşı duyarlılık gelişebilir. Vakaların büyük bir kısmı kendiliğinden düzelebilir. Penisilin G ile lenfosit stimülasyonu testi pozitifdir (6,10).

Yukarıdaki belirtilerin hepsi beta-laktam antibiyotikleri ile, yani penisilinler ve sefalosporinler ile gelişebilir. Ancak her birinin kendine özgü özellikleri olan allerjik reaksiyonlar oluşturabilirler.

Yeni beta-laktam antibiyotiklerden bir monobaktam olan aztreonam, penisilin ile hemen hiç çapraz duyarlılığı olmadığı için IgE aracılıklı penisilin duyarlılığı olan hastalar rahatlıkla verilebilir. Buna karşılık bir karbapenem olan imipenem ile penisilin arasında belirgin olarak çapraz duyarlılık bulunduğu için penisiline karşı ani veya hızlanmış reaksiyonu (IgE aracılıklı) olan hastalara imipenem verilmemelidir (6).

Makulopapuler raş ampisilin tedavisinde daha sık, % 3-8 oranında görülürken, diğer penisilinlerle % 2 oranında görülür. Ayrıca bu oran ampisilin alıp, enfeksiyöz mononükleozis, hiperürisemi, kronik lenfositik lösemi olan ve allopurinol alan hastalarda bu oran daha yüksektir. Bu döküntüyü diğer nedenlerle oluşabilecek döküntülerden ayırt edebilecek bir yöntem yoktur (11).

Patogenez

Penisilin kendisi immunolojik reaksiyon başlatamayacak kadar düşük molekül ağırlığına (<400 Da) sahiptir. Allerjenik olabilmesi için kendisinin veya türevlerinin vücut proteinleri ile kovalen bağlar oluşturması, yani haptentik olması gereklidir. Haptentik özelliği penisilin kendisinde olduğu gibi bütün beta-laktam antibiyotiklerde de vardır (10).

Penisilin haptentik olabilecek, yani vücut proteinlerine bağlandığı zaman onlara antijenik özellik kazandıracak birçok metabolite dönülebilir. Ancak penisilin % 90'ından fazlası penisiloinle döner. Tip I reaksiyonlarının % 75'inden fazlası, Tip II, III ve IV reaksiyonları bu determinanta bağlı geliştiği için major determinant adı verilir. Penisiloinin polilizin ile birleştirilmesi ile deri testlerinde kullanılan penisiloin polilizin (PPL) elde edilir. Major determinanta karşı oluşan IgE aracılıklı immun reaksiyonlar yaşamı tehdit edici anafilaktik klinik tablolara neden olmazlar (6,10).

Penisilin küçük bir kısmı, % 10'nundan azı diğer yollardan metabolitler oluştururlar. Bunlar penisiloinik asit, penisiloin, benzil penisilin kendisi ve başka metabolitleridir. Bütün bunlara minor determinantlar denir ve fatal anafilaksiden bunlar sorumludur (6,10).

Penisilin alan herkeste immun cevap oluşur. Uygulamadan sonra bakıldığında herkeste düşük düzeyde serumda major determinanta karşı IgM, IgG ve çok az miktarda IgE saptanabilir (6,10).

Ani tip, yani penisilin uygulamasından sonra ilk 1 saat içinde gelişen allerjik reaksiyonlara minor determinantlara özgül IgE antikorları neden olur. Major determinanta özgül IgE daha sık oluşmasına rağmen, ani tip reaksiyonun nadiren oluşması bu determinantın blokör tip antikorlar da oluşturmasına bağlanmaktadır. Ayrıca minor determinantlara özgül IgE antikorların mast ve bazofil hücrelerine daha fazla affinitesi olduğu bilinmektedir (6,10).

Hızlanmış reaksiyonlardan, yani penisilin uygulanmasından sonra 1-72. saatler arasında gelişen reaksiyonlardan büyük ölçüde major determinanta özgül IgE antikorları sorumludur. Bu antikorların oluşturduğu reaksiyonlar daha sonra oluşan ve major determinanta özgül, blokör tipte IgG antikorları tarafından engellenmektedir. Hızlanmış reaksiyonlarda oluşan ürtikerlerin tedaviye devam edilmesi ile kaybolması bu şekilde açıklanmaktadır (6,10).

Buraya kadar anlattığımız IgE aracılıklı allerjik reaksiyonların yanında son zamanlarda ilaca özgül T hücre reaksiyonlarının da ciddi allerjik reaksiyonlara yol açtığı bulunmuştur. Deneysel ve in vivo çalışmalar T hücre özgüllüğünün penisilin ana omurgası kadar, yan zincirlerine karşı da olabilmektedir. Antijenik özgüllüğü penisilin bağlandığı proteinlerin yapısından çok haptentik determinant kazandırmaktadır. Sonuç olarak penisilinlerin in vitro olarak Th0/Th1 fenotiplerini modüle edebileceği gösterilmiştir. Bu da penisilin ve türevlerinin tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların yapılacağını göstermektedir (11-13).

Deri testleri

Ani ve hızlanmış tip penisilin alerjilerine tanı koymada deri testleri oldukça kıymetli bir yöntemdir. Ancak hangi hastalara penisilin deri testi yapılacağı tartışmalıdır. Genel olarak kabul edilen düşünce daha önceden şüpheli penisilin alerjisi tarif eden ve penisilin uygulaması mutlaka gereken hastalara deri testlerinin uygulanmasıdır. Bu testler penisilin alerjisi olmayan kişilerin de % 2-7'sinde pozitifdir (6). Deri testlerinin kendileri de fatal anafaktik reaksiyonlara yol açabileceğinden mutlaka testler hastane ortamında yapılmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

Deri testi için antihistaminiklerin önceden kesilmesi gerekir. Örneğin astemizolde bu süre 4-5 haftayı bulur. Bu nedenle deri testleri ile birlikte negatif kontrol (serum fizyolojik) testinin yanında histamin solüsyonu (% 0,01 veya 0,275 mg/ml) da uygulanmalıdır. Histamin testine cevap vermeyen hastalar antihistaminik yönünden tekrar sorgulanmalıdır.

Test solüsyonları (6)

1-Penisilolil-polilizin (PPL) solüsyonu

Major determinanta karşı oluşan alerjik reaksiyonların saptanmasında kullanılır. A.B.Devletlerinde prepen, Avrupa 'da allergopen adında preparatları vardır. 10-6 M konsantrasyonda epidermal (prik) testinde kullanılır.

2-Penisilin G solüsyonu

10.0 U/ml konsantrasyonda kullanılır.

3-Minor determinant karışımı

Halen ülkemizde hazır preparatı yoktur. Avrupa'da allergopen adında preparatı vardır. Bazı merkezlerde penisilin G'nin alkali ortamda 2-3 gün bekletilmesi ile elde edilen solüsyon, minor determinant olarak kullanılmaktadır. Ancak bu solüsyonlarda çok az oranda penisilolat ve penilolat içermesi nedeni ile ticari preparatların kullanılması önerilmektedir. 8000 U/ml uygulanır.

4-Amoksilin solüsyonu

20 mgr/ml önce epidermal, sonra intradermal uygulanır.

5-Aztreonam solüsyonu

2 mgr/ml intradermal uygulanır.

6-Histamin solüsyonu

% 0,01 veya 0,275 mgr/ml uygulanır.

7-Negatif kontrol solüsyonu (serum fizyolojik)

Daha önceden anafaksi öyküsü varsa solüsyonlar 100 misli sulandırılmalı, testler sıra ile 1/100, 1/1'lik solüsyonlarla yapılmalıdır.

Testlerin yapılışı

1-Epidermal (prik) test

Solüsyonlardan bir damla ön kolun volar yüzüne damlatılır ve lanset ucu solüsyonun içinden hafifçe epidermise takılarak, epidermis kaldırılarak delinir ve 15 dakika beklenir. Üç mm'nin üstünde, etrafı eritemli endurasyon pozitif kabul edilir. Endurasyon negatif kontrol ile aynı büyüklükte ise test tekrarlanmalıdır.

2-Intradermal test

Kolun dış kısmına 0,02 ml intradermal uygulanır ve 15 dakika beklenir. Üç mm'den büyük endurasyon pozitif kabul edilir (14).

PPL ve MDM solüsyonları ile deri testi negatif çıkan hastalarda penisilin uygulandığı zaman fatal anafaksi çıkma olasılığı hemen yok iken, hızlanmış ürtikerial reaksiyonlar % 1, diğer hafif reaksiyonlar % 3'ün altında görülür. Tersine bu testlerin pozitif çıktığı hastalarda daha önce penisilin allerji öyküsü yoksa alerjik reaksiyon çıkma olasılığı % 10, varsa % 50-70 arasında değişir (6).

Serum özgül IgE düzeyleri

Deri testleri serum özgül IgE düzeylerini ölçmekten daha güvenilir bu yöntem pek çekici değildir. Major determinant, penisilin G, amoksilin ve ampisiline karşı oluşan özgül IgE düzeylerini ölçmek için yöntemler geliştirilmiştir.

Beta-laktam antibiyotikler arasındaki çapraz duyarlılık

Beta-laktam grubu antibiyotiklerden olan penisilinler ve sefalosporinler arasında çapraz duyarlılık gelişebileceği uzun yıllardır söylenmektedir. Önceleri yapılan yayınlarda çapraz duyarlılık oranı % 5-16 arasında değişir iken, günümüzde pratik uygulamalarda bu oranın bu kadar yüksek olmadığı gözlenmektedir (9).

Penisillin alerji öyküsü olan hastalarda tedavide sefalosporin seçimi reaksiyonun IgE aracılıklı olup olmadığına göre değişir. Öykü belirgin değilse ve reaksiyon IgE aracılıklı olana uyuyorsa deri testi yapılır. Bir çalışmada bu tür hastalarda deri testi üçte bir oranında pozitif bulunmuştur. Test pozitif , sefalosporin gerekli görüldü ise seçilen sefalosporin ile desensitizasyon yapılır. Bir diğer yol seçilen sefalosporin ile dereceli provokasyon yapılır. Öyküde IgE aracılıklı reaksiyon tanımlanmıyorsa deri testi yapılmadan dereceli provokasyon testi yapılabilir (15).

Penisilinden ayrı olarak izole amoksilin alerjisi tanımlanmıştır. İzole amoksilin alerjisi denilebilmesi için amoksilin ile yapılan deri testinin ve/veya provokasyon testinin pozitif çıkması; benzil penisilolil polilizin (PPL) ve minor determinant determinant karışımı (MDM) ile yapılan deri testlerinin negatif olması ve hastanın benzil penisilini tolare edebilmesi gerekir (16).

Penisilin ve türevleri ile monobaktamlar arasında çapraz duyarlılık çok azdır. Aztreonam bu nedenle penisilin allerjisi olan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Buna karşılık bir karbapenem olan imipenem ile penisilinin minor determinantları arasında oldukça sık çapraz duyarlılık vardır ve penisilin ile yapılan deri testleri pozitif olan hastalara verilmemelidir (6).

Tablo 1. Oral desensitizasyon protokolü					
Basamak	Penisilin V Unite/ml	mg/ml	miktar (ml)	doz	
				unite	(mg)
1	1000	0,6	0,1	100	0,06
2	1000	0,6	0,2	200	0,12
3	1000	0,6	0,4	400	0,24
4	1000	0,6	0,8	800	0,48
5	1000	0,6	1,6	1600	0,96
6	1000	0,6	3,2	3200	1,92
7	1000	0,6	6,4	6400	3,84
8	10000	6	1,2	12000	7,2
9	10000	6	2,4	24000	14,4
10	10000	6	4,8	48000	28,8
11	80000	48	1,0	80000	48
12	80000	48	2,0	160000	96
13	80000	48	4,8	320000	192
14	80000	48	1,0	640000	384
Hasta 30 dakika gözlenir. Uygulanan penisilin V yerine penisilin G (IV) konur.					
15	500000	0,25	125000		
16	500000	0,50	250000		
17	500000	1,0	500000		
18	500000	2,25	1125000		
Basamaklar arası 15 dakikadır.					

Tedavi

Penisilin allerji öyküsü olan hastaların takibinde şu sıra izlenmelidir:

1- Aynı etkiyi sağlayacaksa beta-laktam antibiyotik olmayan bir antibiyotik ile tedavi uygulanmalıdır.

2- Aynı etkiyi beta-laktam olmayan başka antibiyotik sağlamıyorsa, çapraz duyarlılık olasılığı akılda tutularak bir başka beta-laktam antibiyotiğe başlanır. Ancak başlanmadan önce uygulanacak antibiyotiklerle deri testleri yapılır. Deri testi negatif ise test dozu uygulanır. Bu doz beta-laktam antibiyotikleri için 15 dakikada bir, intravenöz olarak 0,005 mg, 0,01 mg, 0,10 mg, 0,50 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg ve daha tam dozdur. Deri testi pozitif ise desensitizasyon düşünülmelidir.

3- Penisilinden başka bir antibiyotik aynı etkiyi yapmayacaksa daha önce yapılan deri testleri yapılır. Negatif sonuç alınmışsa çıkabilecek fatal anafilaktik reaksiyonlar için gerekli tedbirler alındıktan sonra test dozu ile 15 dakikada bir sıra ile 50, 100, 500, 5000,10.000, 50.000 ve 100.000 unite intravenöz uygulama yapıldıktan sonra tam doz uygulamaya geçilir (6).

Hastaya mutlaka penisilin ve türevleri verilecekse ve alternatif antibiyotikler yeterli etkinlikte değilse veya ters etkileri ortaya çıkıyorsa desensitizasyon uygulanabilir. Desensitizasyon oral veya parenteral yolla yapılabilir. Desensitizasyon için çeşitli protokoller geliştirilmiştir, ancak prensipte hepsi aynıdır. Hastanın duyarlı olduğu antibiyotik 15 dakikada bir artan dozlarda verilir.

Desensitizasyon sırasında her an fatal anafilaksi tablosu ortaya çıkabileceği için acil müdahalede kullanılacak araç-gereç hastanın yanında hazır bulundurulmalıdır.

Tablo 1'de oral, Tablo 2'de ise parenteral desensitizasyonun uygulanış protokolleri gösterilmiştir (6).

Tablo 2. Parenteral desensitizasyon protokolü			
Basamak	Beta-laktam antibiyotiğin konsantrasyonu (mg/ml)	Subkuten uygulanacak miktar(ml)	Doz (mg)
1	0,1	0,10	0,01
2	0,1	0,20	0,02
3	0,1	0,40	0,04
4	0,1	0,80	0,80
5	1	0,15	0,15
6	1	0,30	0,3
7	1	0,60	0,6
8	10	0,10	1
9	10	0,20	2
10	10	0,40	4
11	10	0,80	8
12	100	0,15	15
13	100	0,30	30
14	100	0,60	60
15	1000	0,10	100
16	1000	0,20	200
17	1000	0,40	400
18	1000	0,50	500
Hasta 30 dakika gözlenir.			
19	1000	İntravenöz	0,5 gr
20	1000	İntravenöz	1,5 gr
Basamaklar arasında 15 dakika beklenir.			

Kaynaklar

1. Saygılı A. Sümerlerde, Eski Mısır'da ve Yunanlılarda Tıp, Matematik ve Astronomi. Türk Tarih Kurumu Yayınları,1991.
2. Özden A.Muhtar. Türk Müfredatı, Farmakodinami ve Tedavi Dersleri, İ.Ü.Tıp Fakültesi Yayınları,1948.
3. Oftinski S. Alexander Fleming, Hastalığın Penisilinle fethi, Evrim Yayınevi ve Bilgisayar San.Tic.Ltd.Şti.1999.
4. Mendelson LM. Adverse reactions to beta-lactam antibiotics. Immunology and Allergy Clin North Am 1998;4:745.
5. Markowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on longterm benzathine penicilin G. The role of skin testing for penicilin allergy. Pediatrics 1996;7:981.
6. Des Warte RD. Drug allergy. Problems and strategies. 1984;74:209-332.
7. Kerr JR. Penicilin allergy. A study if incidence as reported by patients. Br J Clin Pract 1994;1:5.
8. Shepherd GM. Allergy to beta-lactam antibiotics. Immunology and Allergy. Clin North Am., 1991;11:611.
9. Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, et al. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;5:433.
10. Gorevic PD. Drug allergy. Allergy, (second ed), WB Saunders Co, Philadelphia 1997, Pp.620.
11. Adcock BB, Rodman DP. Ampicillin- specific rashes. Arch Fam Med 1996;5:301.
12. Blanca M. The contribution of side chain of penicillins to induction of allergic reactions. J Allergy Clinical Immunol 1994;94:562.
13. Weltzien HU, Padocan E. Molecular fetures of penicillin allergy. J Invest Dermatol 1998;110:203.
14. Padovan E. T cell response in penicillin allergy. Clin Exp Allergy 1998;4:33.
15. Badina AK. Diagnosis of penicillin side effects. Antibio Khimoter 1993;38:37.
16. Wickern GM, Nish WA, Bitner AS, et al. Allergy to beta-lactams : a survey of current practices. J Allergy Clin Immunol 1994;94:725.