

Hedefteki Mucize İlaç Penisilin: Vermek veya Vermemek, İşte Mesele Bu!

Yard. Doç. Dr. Müge TOYRAN*

İdeal bir antibiyotik, mikroorganizmalara karşı etkin öldürücü özellik göstermeli, ancak konak hücrelerine herhangi bir zarar vermemelidir. Bu bakımdan penisilin gerçekten mucize bir ilaçtır. Penisilin, bakteri yaşamı için elzem olan bakteri duvarının yapımını engellediğinden birçok mikroorganizma için öldürücüdür. Oysa benzer bir duvar yapısına sahip olmadığından, insan hücresini etkilemez. Çok geniş bir etki yelpazesine sahip olması, kolay elde edilebilmesi ve ucuz olması penisilin mucizesini arttırmaktadır.

Günümüzden 5000 yıl önce bile insanların hastalıklardan kurtulmak için küflü peynir yedikleri bilinmekle birlikte, penisilin saflaştırılıp bir ilaç olarak kullanıma girmesi hayli zaman almıştır. Alexander Fleming 1929 yılında bazı mantar suşlarının, stafilokok kolonilerinin üremelerini durdurduğunu bulduktan çok sonra, 1941 yılında, Froy ve Chain isimli iki araştırmacının katkılarıyla penisilin ilk defa insanda kullanılmıştır. Bu yeni ilaç 2. Dünya Savaşı'nda birçok askerin hayatını kurtarmıştır (Resim 1). Mary Hunt tarafından daha çok miktarda penisilin üretimini mümkün kılan, *Penicillium chrysogenum* suşunun bulunması mucize ilacın yaygın olarak kullanımını sağlamış, böylece daha önce ölümcül olan bir çok hastalığın tedavisi mümkün hale gelmiştir (Resim 2).

Bu mucizeye gölge düşüren ilk olay 1946 yılında penisiline bağlı bir anafilaksi vakasının bildirilmesi olmuştur. Ölümle sonuçlanan ilk anafilaksi vakasının 1949 yılında gözlenmesi endişeleri daha da arttırmıştır. Bununla beraber zaman geçtikçe bu ciddi reaksiyonun çok nadir görüldüğü ortaya çıkmıştır. Farklı çalışmalarda penisiline bağlı anafilaksi sıklığı 1-5/100.000 olarak bildirilmektedir. Ölümle sonuçlanan anafilaksi ise bundan çok daha ender görülmektedir. Geniş

* Gazi Osman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT

1. Penisilin veya diğer beta laktamların en uygun tercih olduğu durumlarda yeterli tedavi alamalarına,
2. Dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına,
3. Yan etki sıklığının artmasına,
4. Maliyetin artmasına neden olacaktır.

Söz konusu belirtinin penisiline bağlı allerji olduğu düşünülüyorsa, bu yanıtın IgE aracılıklı olup olmadığının ayırt edilmesi gereklidir. Çünkü anafaksi riski taşıyan hastalar, ilaç veya metabolitlerine karşı IgE üreten hastalardır. Allerjik reaksiyonun bir hekim tarafından gözlenebildiği durumlarda tanı daha kolay olabilir. Ne yazık ki, çoğu zaman eldeki tek veri hasta veya yakınından alınan öyküdür. Öyküde:

1. Reaksiyon sırasında hastanın yaşı öğrenilmelidir. Penisilin allerjisi daha çok 20-50 yaşlar arasında görülmektedir.
2. Reaksiyonla ilgili bilgilerin kimden alındığı öğrenilmelidir. Bu öykünün güvenilirliğini belirlemeye yardımcı olur.
3. İlacın alınması ile belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre öğrenilmelidir. Tip 1 reaksiyonların çoğu ilk 1 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Daha az olmakla birlikte 72 saat içinde IgE aracılıklı geç reaksiyonlar görülebilir.
4. Ortaya çıkan belirtiler ayrıntılı öğrenilmelidir. Döküntü varsa kaşıntının eşlik edip etmediği sorulmalıdır. Sistemik belirtilerin (bilinç değişikliği, tüm vücutta kızamık, solunum sıkıntısı, hipotansiyona eşlik eden taşikardi, ses değişiklikleri, gastrointestinal belirtiler, vb.) varlığı araştırılmalıdır.
5. Penisilin hangi yolla uygulandığı ve uygulanan penisilin öğrenilmelidir. Parenteral uygulamalarda reaksiyon gelişme riski çok daha yüksek olmakla birlikte oral uygulamalarda da anafaksi dahil tip 1 reaksiyon görülebileceği unutulmamalıdır. Penisilin G uygulanan hastalarda risk benzerdir penisilin uygulananlardan daha yüksektir.
6. Hastanın ilacı hangi hastalık için kullandığı öğrenilmelidir.
7. Hastanın kullandığı diğer ilaçlar neler olduğu ve bu ilaçları hangi hastalıklar için kullandığı öğrenilmelidir. Bu iki madde reaksiyondan sorumlu ola-

bilecek diğer etkenlerin ortaya çıkarılmasını sağlar.

8. Penisilin uygulaması kesildiğinde ne olduğu öğrenilmelidir.
9. Hastanın bu reaksiyondan önce veya daha sonra penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikleri kullanıp kullanmadığı ve bu uygulamalardan sonra bir reaksiyon gelişip gelişmediği öğrenilmelidir.

Öykü çok önemli olmakla birlikte tip 1 reaksiyon düşündürmeyen veya şüpheli öyküsü olan hastalarda da dikkatli davranılmalıdır. Solensky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu hastaların %33'ünde penisilin deri testlerinin pozitif olduğu görülmüştür. Hastanın doğrudan gözlenmesi veya öyküsü ile kuvvetle anafaksi düşünülen hastalarda deri testi yapılması önerilmemektedir. Tanıda arada kalan vakalarda deri testi yapılabilir.

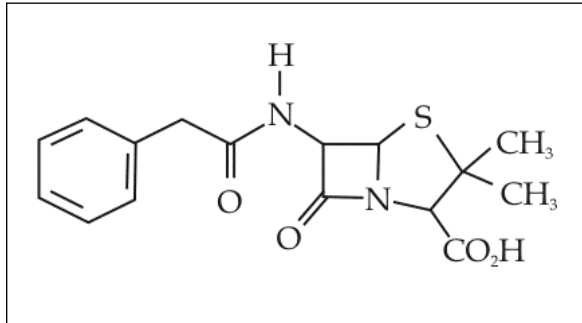
Deri testi

Deri testi sırasında sorumlu olduğu düşünülen allerjenler ile test yapılmaktadır. Penisilin deri testi için kullanılacak solüsyonlardan Tablo 1'de belirtilen yoğunlukta birer damlası ön kol volar yüze damlatılıp, lansetin ucu solüsyonun içinden geçirilerek epidermise takılarak kaldırılır (epikutanöz -prik-test yapılır) ve 15 dakika sonra negatif kontrolden 4 mm veya daha büyük çaplı endurasyon olması pozitif kabul edilir. Hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü olanlarda çözeltiler 1/1000 oranında sulandırılmalı ve deri testi sırasıyla 1/100, 1/10 ve 1/1 sulandırılmış çözelti ile yapılmalıdır. Son bir yıl içinde reaksiyon öyküsü olanlarda çözeltiler 1/10 sulandırılmalıdır. Test negatif bulunursa intradermal teste geçilir. Intradermal test için yine ön kolun volar yüzüne her solüsyondan 0.02 ml intradermal enjekte edilir. Oluşan endurasyonun çapı kaydedilir. Onbeş dakika sonra ölçülen endurasyon çapı, enjeksiyonla oluşan endurasyondan ve negatif kontrolden 2 mm daha büyükse test pozitif kabul edilir.

Penisilinlerin yapısında bir beta laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve halkaya bağlanan yan zincir bulunur (Resim 3). En sıklıkla sorumlu tutulan yapılar, penisilin metabolizması sırasında ortaya çıkan benzilpenisilolizin (majör determinant) ve penilloat, penisilloat, penisilloilamindir (minör determinantlar). Penisilin allerjisinde halka yapısı

Tablo 1. Penisilin deri testi için kullanılacak solüsyonlar

Benzilpenisiloi poli-L-lizin (majör determinant)	6 X 10 ⁻⁵ M
Benzilpenisilin G	6.000 ünite/ml
Minör determinant karışımı	10 ⁻² M
Ampisilin	1-12.5 mg/ml
Amoksisilin	1-20 mg/ml
Sefalosporin	1-3 mg/ml
Aztreonam	3 mg/ml
Imipenem	1 mg/ml
Histamin	1-0.275 mg/ml
Serum fizyolojik veya diğer maddeleri çözmek için kullanılan sıvı	

**Resim 3.** Penisilinlerin yapısı

gibi yan zincirlerin de rol oynayabileceği gösterilmiştir. Deri testinin duyarlılığı, majör ve minör determinantlar kullanıldığında %99, yalnız benzilpenisiloi ve penisilin G kullanıldığında %90-95 olarak bildirilmektedir. Gerçekten uygun şekilde yapılan deri testi negatif bulunan hastalarda penisilinle allerjik reaksiyon nadiren görülmektedir ve bu hastalarda hayatı tehdit eden ciddi bir reaksiyon bildirilmemiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, penisilin allerjisinden en sık sorumlu bulunan molekülün majör ve minör determinantlar değil amoksisilin olduğu bildirilmekte ve bu durum amoksisilin kullanımının artmasına bağlanmaktadır. Amoksisiline allerjisi olan hastaların bir kısmında yalnız majör ve minör determinantlarla yapılan test negatif bulunmaktadır ve böyle vakalarda sorumlu bölgenin beta laktam halkası değil, yan zincir olduğu düşünülmektedir. Bu verilerin ışığında penisilin allerjisi şüphesi ile deri testi yapılacak hastalarda diğer determinantların yanında, amoksisilin de kullanılması önerilmektedir.

Deri testi uygulamasındaki önemli sorunlardan biri

test için kullanılacak standart solüsyonların temin edilmesidir. Bugün majör ve minör determinant içeren kullanılacak standart ticari ürünler bulunmaktadır; ancak bu ürün oldukça pahalıdır ve açıldığında özelliğini kaybettiğinden aynı gün içinde tüketilmesi gerekmektedir. Birçok merkezde aynı gün içinde birden çok penisilin testi gerektiren hasta başvurusu olmadığından solüsyonun verimli kullanımı mümkün olmamaktadır. Beklenen ilacın test için kullanımı ise, çok farklı oran ve içerikte determinant taşıdığından önerilmemektedir. Bir çok merkezde test solüsyonlarının elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle yapılamamaktadır.

Deri testi yapılmasını kısıtlayan etkenlerden biri de test sırasında hastaya duyarlı olduğu maddelerin verilmesi sonucu ortaya çıkabilecek reaksiyonlardır. Deri testi sırasında gelişen sistemik reaksiyon sıklığı %1-13 arasında olmakla birlikte anafilaksi ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Test sırasında gelişen ciddi reaksiyonlar genellikle, önerilenden yüksek yoğunlukta ve miktarda solüsyonların kullanımı veya prik test yapmadan intradermal test yapılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle test protokolüne titizlikle uyulması gerekmektedir. Uygun şekilde yapıldığında deri testi oldukça güvenilir bir testtir ve gelişebilecek reaksiyonlara müdahale edilebilecek koşullar hazırlanmak koşuluyla gerekli olan hastalara uygulanmalıdır.

Deri testinin sensitivitesi yüksek olmakla birlikte, sonucunun ne kadar süre geçerli olduğu tartışmalıdır. Deri testinin kendisine veya çevreden farkında olmadan alınabilecek (örneğin gıdaların içindeki) penisilinlere bağlı yeni bir duyarlanma oluşabileceği için, bazı yazarlar test sonucunun ancak 72 saat güvenilir olduğunu, bu nedenle testin

Tablo 2-A. Penisilin allerjisi olan hastalarda uygulanacak oral desensitizasyon protokolü

Penisilin V dozu*	Yoğunluk (ünite/ml)	Miktar (ml)
1	1.000	0.1
2	1.000	0.2
3	1.000	0.4
4	1.000	0.8
5	1.000	1.6
6	1.000	3.2
7	1.000	6.4
8	10.000	1.2
9	10.000	2.4
10	10.000	4.8
11	80.000	1.0
12	80.000	2.0
13	80.000	4.0
14	80.000	8.0

* Dozlar arasında bekleme süresi 15 dakika, toplam süre 3 saat 45 dakika ve verilen toplam doz 1,3 milyon ünitedir.

antibiyotik verilmeden önce yapılması ve vakit geçirmeden tedaviye başlanması gerektiğini savunmaktadır. Üçyüzyirmidokuz gönüllüde yapılan bir çalışmada deneklerin %2.5'inde deri testi sonrası duyarlanma olduğu gösterilmiştir. Az sayıda hastada deri testi ile duyarlanma ihtimali olmakla beraber bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. Test sonrası yapılan tedaviye bağlı oluşabilecek duyarlanma nedeniyle de, bazı yazarlar testin her antibiyotik uygulamasında tekrarlanmasını önermektedir. Farklı çalışmalarda deri testi negatif hastalarda, penisilin tedavisi sonrasında duyarlanma sıklığı %0-16 arasında bildirilmiştir. Solensky ve arkadaşları, deri testi negatif olan 48 hastaya 10 gün oral penisilin tedavisi verdikten sonra deri testini tekrarlamış ve hiçbirinde testin pozitifleşmediğini görmüşlerdir. En azından oral tedavi ile tekrar duyarlanma olasılığı düşük görünmektedir.

Deri testi negatif bulunan hastalara, özellikle ciddi anafilaksi öyküsü varsa, tedavi başlanmadan önce oral deneme testi (ODT) yapılması önerilmektedir. Bir çalışmada, hastaların %16.9'unda deri testi negatifken ODT ile reaksiyon saptandığı bildirilmiştir. Test için hastaya yarım saat ara ile tedavi dozunun, sırasıyla, 1/100'ü, 1/10'u ve tamamı verilir. Reaksiyon görülmeyen hastalarda tedaviye devam edilir.

Tablo 2-B. Penisilin allerjisi olan hastalarda uygulanacak intravenöz desensitizasyon protokolü

Penisilin G dozu*	Yoğunluk (ünite/ml)	Miktar (ml)
1	100	0.1
2	100	0.2
3	100	0.4
4	100	0.8
5	1.000	0.15
6	1.000	0.30
7	1.000	0.60
8	1.000	1.00
9	10.000	0.2
10	10.000	0.4
11	10.000	0.8
12	100.000	0.15
13	100.000	0.30
14	100.000	0.60
15	100.000	1.00
16	200.000	25
17	400.000	25
18	800.000	25
19	1.600.000	25
20	3.200.000	25
21	5.000.000	25

* Dozlar arasında bekleme süresi 15 dakikadır.

Deri testi veya ODT ile reaksiyon saptanan hastalara beta laktam grubu dışında antibiyotikler (vankomisin, makrolidler, kinolonlar, sülfonamidler) kullanılması önerilir. Eğer hastanın tedavisi için tek seçenek penisilin ise desensitizasyon uygulanarak tedavi verilebilir (Tablo 2).

İn vitro testler

Deri testleriyle ilgili sorunlar ve test sırasında reaksiyon ve yeniden duyarlanma riski bulunması nedeniyle tanıda kullanılabilecek in vitro testler üzerinde çalışılmaktadır. Bu testlerin deri testi ile gözden kaçabilecek bazı hastaların tanınmasında da yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Torres ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %13'ünde deri testi negatifken in vitro testlerle tanı konulduğu bildirilmiştir. Bugün için kullanılan testlerin uygulamaları zor ve maliyetleri yüksek, duyarlılıkları da deri testine göre oldukça düşüktür. Testlerin günlük kul-

lanıma girebilir hale gelmesi için çalışmalar sürmektedir.

Penisilin allerjisi tanısında aşağıdaki in vitro testler kullanılmaktadır:

1. İmmünoassayler- RAST, ELİSA ve FEİA ile serumda özgül Ig E araştırılması: Bu testlerin sensitivitesinin %80 civarında olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte testin pozitif bulunması anlamlıdır. Bir çalışmada benzilpenisiloin ve amoksisilinle karşı IgE bakılarak, deri testi negatif, test pozitif olan hastaların sıklığı %11.5 olarak bildirilmiştir. Yani bu testlerin kullanılması ile deri testi ile gözden kaçabilecek bazı vakaların yakalanması mümkün olabilir. Deri testinden önce yapılacak testlerde özgül IgE saptanması halinde teste gerek kalmadan tanı konulabilir; ancak IgE saptanmayan vakaların deri testi ile değerlendirilmesi gerekir.

2. CAST-ELİSA Lökotrien üretim testi: Bu testte hastanın lökositleri ilaçla aktive edildiğinde ortaya çıkan sulfidolökotrien (LTC₄, D₄, E₄) salınımı değerlendirilmektedir. Bir çalışmada bu maddenin salınımının yalnızca anafilaksi olan vakalarda görüldüğü bildirilmiştir. Nadir yayınlarda yöntemin tanıda yararlı olabileceği belirtilmektedir.

3. T lenfosit transformasyon testi: Bu testte, hastanın T lenfositlerinin, test ortamında ilaç ile karşılaştığında gösterdiği çoğalma ölçülmektedir. Çoğalmanın fazla olması lenfositlerin daha önce ilaca karşı duyarlandığını göstermektedir. Sensitivitesi %60-70, spesifitesi %79-93 civarında bildirilmektedir. Bu test Tip 1 dışındaki allerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

4. Mast hücresi proteaz triptaz testi: Vücutta triptazın tek kaynağı mast hücreleridir. FEİA ile ölçülen triptaz düzeyi yalnız anafilaksisi ve mastositozu olan hastalarda 20 ng/ml üzerine çıkmaktadır.

5. Histamin salınım testi: İlaçla uyarılan bazofillerden histamin salınımının ölçülmesidir.

6. Bazofil aktivasyon testi (flow sitometri stimulasyon testi-FAST): Bu testte in vitro uyarılma sonrası hastanın kanında ortaya çıkan CD63 taşıyan bazofillerin yüzdesi, akım hücre sayımı (flowsitometri) yöntemi ile bakılmaktadır. Testin sensitivitesi %50 gibi düşük bir değer olmakla birlikte spesifitesi %93 olarak bildirilmiştir.

In vitro testler özellikle, deri testlerinin güvenilir olmaması nedeniyle 6 yaşından küçük çocuklarda yararlı olabilir.

Penisilin Allerjisi Saptanan Hastaya Sonraki Tedavilerinde Penisilin Kullanımı

IgE'nin vücutta kalış süresi 10-1000 gün arasında değişmektedir. Bu geçicilik penisiline bağlı tip 1 duyarlılığın da geçici olmasını gerektirmektedir. Apter ve arkadaşları, 3.375.162 penisilin reçete edilen hastadan 60 gün içerisinde tekrar penisilin kullananları değerlendirmiş, ilk kullanımda allerjik reaksiyon tarif eden hastaların yalnız %0.18'inde reaksiyon görüldüğünü, reaksiyonların 3/4'ünün ürtiker şeklinde ortaya çıktığını ve ilk dozda anafilaksi geçiren 16 hastanın 15'inde ikinci dozda hiçbir allerjik reaksiyon görülmediğini bildirmişlerdir. Hayatının bir yerinde penisilin allerjisi geçirmiş bir hastanın ömür boyu allerjik olarak etiketlenmesi doğru değildir. Penisilin duyarlılığının kalıcı olmaması nedeniyle kanıtlanmış penisilin allerjisi olan hastalar için bile tekrar penisilin kullanımı gerektiğinde, durumun yeniden değerlendirilmesi düşünülebilir.

Diğer Betalaktamlarla Çapraz Reaksiyonlar

Penisilin grubu antibiyotikler aynı beta laktam halkasına sahiptir ve penisilin allerjisi saptanan hastalarda kullanılmamalıdır. Son yıllarda özellikle amoksisilin duyarlılığının arttığı bildirilmektedir. Amoksisilin duyarlılığı olan hastaların bir kısmında diğer penisilinlere duyarlanma olmadığı gösterilmiştir. Bu vakalarda sorumlu bölgenin halka yapısı değil yan zincir olduğu düşünülmektedir.

Diğer betalaktam grubu antibiyotiklerden en sık kullanılan ve en geniş grubu oluşturan sefalosporinlerle ilgili tartışmalar sürmektedir. Penisilin allerjisi olan kişilerde sefalosporine allerji geliştirme riski artmıştır. Çapraz reaksiyon, halka yapısıyla veya yan zincirlerle ilişkili olabilir. Sefamandol, sefaloram, sefalotin, sefaloridin yan zincirleri penisilin G ile benzerdir. Sefaleksinin yan zinciri ampisiline, sefadroksilin yan zinciri amoksisiline ve seftazidimin yan zinciri aztreonamla aynı yapıdadır; ancak bu yapısal benzerliklerin çapraz reaksiyon riski üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çapraz reaksiyon riskinin eskiden düşünüldüğünden daha az

olduğu bildirilmektedir. Sefalosporinlerle çapraz reaksiyon 1980'den önceki yayınlarda %10-20 arasında saptanmışken son yıllarda sıklık %2'ye düşmüştür. Bu durumun yeni ilaçlarda penisilinlerle bulaşın daha az olmasına ve benzilpenisilinle benzer yan zincir taşıyan sefalotin ve sefaloridin'in kullanımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Penisilin allerjisi olan hastaların sefalosporin kullanımının kısıtlanması, geniş etki yelpazeli diğer ilaçların kullanımına, bu da dirençli mikroorganizmaların, yan etkilerin ve maliyetin artmasına ve bazı durumlarda hastanın iyi tedavi olamamasına neden olacaktır. Macy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, betalaktam olmayan antibiyotikler kullanılan grupta yan etki sıklığının, penisilinlerle deri testi pozitif olan hastalarda bile, sefalosporin kullananlardan fazla olduğu saptanmıştır. Novalbos ve arkadaşlarının çalışmasında, kanıtlanmış penisilin allerjisi olan 41 hastanın 2'sinde sefalosporinle deri testi pozitif bulunmuş, hastalara kontrollü olarak artan dozlarda sefazolin, sefuroksim ve seftriakson IM yolla verilmiş ve hiçbirinde olumsuz bir etki görülmemiştir. Daubat ve arkadaşları penisilin allerjisi öyküsü olan ve sefalosporinlerle tedavi edilen 606 hastadan yalnız birinde reaksiyon (egzemada kötüleşme) olduğunu bildirmişlerdir.

Ne yazık ki penisilinlere allerjisi olan hastalarda sefalosporin allerjisi varlığının test edilmesi için iyi tanımlanmış yöntemler mevcut değildir. Kullanılacak ilaçla deri testi yapılabilmektedir ancak sefalosporin allerjisinden sorumlu determinantlar iyi

tanımlanmış olmadığından doğrudan ilaçla yapılan testin geçerliliği bilinmemektedir. Bazı yazarlar sefalosporoil ve sefalosporanil gibi sefalosporin determinantlarına karşı IgE bakarak oldukça iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedir.

Karbapenem grubu antibiyotikler, penisilinlerle çapraz reaktif kabul edilmeli ve tip 1 reaksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bir monobaktam olan aztreonam penisilinle nadiren çapraz reaksiyon göstermektedir.

Ig E Aracılıklı Olmayan Reaksiyonlara Yaklaşım

Penisilinlerle bildirilen en sık allerjik reaksiyonlar makülopapüler döküntülerdir. Kaşıntının eşlik etmediği ve özellikle ilaç alımından 72 saatten uzun süre sonra ortaya çıkan döküntüler genellikle tip 1 aracılıklı değildir ve çoğunlukla ilaç devam edilse bile kendiliğinden geçme eğilimindedir. Bu tür döküntü öyküsü olan hastalarda, öyküyü şüpheli hale getirecek ek şikayetler yoksa, deri testi veya başka testler yapılmasına gerek olmadan penisilinler kullanılabilir. Toksik epidermal nekroliz veya Stevens Jhonson Sendromu gibi ciddi reaksiyon öyküsü olan hastalarda deri testi yapılmamalı ve penisilin kullanılmamalıdır.

Tip 1 reaksiyon dışındaki allerjik durumların tanısında epidermal testlerin 48-72 saat sonrası değerlendirilmesi, allerjenin ince bir tabaka halinde deriye teması ve üzerinin kapatılması şeklinde uygulanan yama testleri ve lenfosit transformasyon testi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu testlerin etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Represcription of penicillin after allergy like events. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;113:764-770.
2. Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: Consider trying penicillin again. *Cleveland Clin J Med*, 2003; 70(4):313-325.
3. Baumgart KW, Baldo BA. Cephalosporin allergy. *N England J Med*, 2002;346(5):380.
4. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*, 2001 Sep;56(9):862-870.
5. Blanca M, Torres MJ, Mayorga C, Padial A. Penicillin allergy is a global problem: The European experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112(5):1014-1015.
6. Demirsoy MS. Penisilin ve Diğer Beta Laktam Antibiyotiklerin Allerjileri. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2002.
7. Gomez M B, Torres M J, Majorga J, Perez-Inestroza E, Suau R, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004;4:261-266.
8. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*, 2001 Sep 13;345(11):804-809.
9. Langley J M, Halperin S A, Bertolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program. *Clin Invest Med*, 2002;25(5): 181-184.
10. Luque I, Leyva L, Torres M J, et al. In vitro T cell responses to b-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions *Allergy*, 2001 Jul;56(7):611-618.
11. Macy E, Burchette R J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing. *Allergy*, 2002 Dec;57(12):1151-1158.

12. Macy E, Mangat R, Burchette R J. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear followup in 568 test result negative subjects exposed to oral penicillins. *Allergy Clin Immunol*, 2003;111:1111-1115.
13. Medrela W, Wolanczyk-Medrela A, Liebhart J, et al. Value of the leukotriene generation test in diagnosis of immediate hypersensitivity to penicillin. *Pol Merkuriusz Lek*, 2002;12(69):194-197.
14. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy*, 2001;31:438-443.
15. Nugent J S, Quinn J M, Mcgrath C M, et al. Determination of the incidence of sensitisation after penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003;90:398-403.
16. Pichler W J, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2004;59(8):809-820.
17. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, et al. Allergy to beta lactam antibiotics in children. *Pediatrics*, 1999;104(4):45.
18. Robinson J L, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis*, 2002; 35(1):26-31.
19. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti a, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:1186-1190.
20. Salkind AR, Cuddy P G, Foxworth J W. Is this patient allergic to penicillin? An evidence based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*, 2001;285(19):2498-2505.
21. Sanz ML, Gamboa ML, Antepara I, Gasuf C, Vila L, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*, 2002 Feb;32(2):277-286.
22. Schnyder B, Pichler W J. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin induced morbilliform skin eruptions. *Clin Exp Allergy*, 30:590-595.
23. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000;85:195-199.
24. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*, 2003;58:961-972.
25. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*, 2002;32:270-276.
26. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*, 2001;56:850-856.
27. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*, 2004;59(2):219-224.