



Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Gelişen Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Hypersensitivity Reactions to Beta-lactam Antibiotics

Cansu GÖNCÜOĞLU¹(iD), Emre KARA¹(iD), Kutay DEMİRKAN¹(iD), A. Fuat KALYONCU²(iD), Serhat ÜNAL³(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik ve İmmünolojik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Göncüoğlu C, Kara E, Demirkan K, Kalyoncu AF, Ünal S. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları. FLORA 2021;26(1):23-33.

ÖZ

Beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkma olasılığı %5-18 arasında değişmektedir. Beta-laktam aşırı duyarlılığı olan hastalarda diğer antibiyotik gruplarının reçetelenme eğilimi, dirençli mikroorganizma insidansındaki artışın yanı sıra sağlık bakımı maliyetinde ve reçetelenen diğer ilaç gruplarından kaynaklanan advers etkilerde artışa neden olmaktadır. Hasta tıbbi kayıtlarında bulunan ancak doğrulanmamış aşırı duyarlılık öyküleri nedeniyle, penisilin ve sefalosporinlerin kullanımından kaçınıldığı, dirençli enfeksiyonların görülme sıklığının arttığı ve antibiyotik direncinin bu durumdan olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Yapılan az sayıda çalışmaya göre beta-laktam antibiyotiklerin uygulama yolu, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme riski açısından önemli bir farka neden olmamakla birlikte, oral uygulamada parenteral uygulamaya göre aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksinin daha nadir görüldüğü bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beta-laktam antibiyotikler; Uygulama yolu; Aşırı duyarlılık reaksiyonları; Antibiyotik allerjisi; Anafilaksi

ABSTRACT

Hypersensitivity Reactions to Beta-lactam Antibiotics

Cansu GÖNCÜOĞLU¹, Emre KARA¹, Kutay DEMİRKAN¹, A. Fuat KALYONCU², Serhat ÜNAL³

¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey

² Division of Allergic and Immunological Diseases, Department of Chest Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

The incidence of hypersensitivity reaction with the use of beta-lactam antibiotics ranges from 5-18%. The prescribing tendency of other antibiotic groups in patients with beta-lactam hypersensitivity causes an increase in the incidence of resistant microorganism, health care costs and adverse effects from other prescribed drug groups. Due to the history of unverified hypersensitivity of the patient, the use of penicillin and cephalosporins was avoided, the incidence of resistant infections and antibiotic resistance increased. According to a few

Geliş Tarihi/Received: 21/05/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 07/07/2020

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 24.03.2021

studies conducted, the route of administration of beta-lactam antibiotics does not cause a significant difference in terms of the risk of developing hypersensitivity reaction. However, hypersensitivity reactions and anaphylaxis have been reported rarely in oral administration compared to parenteral administration.

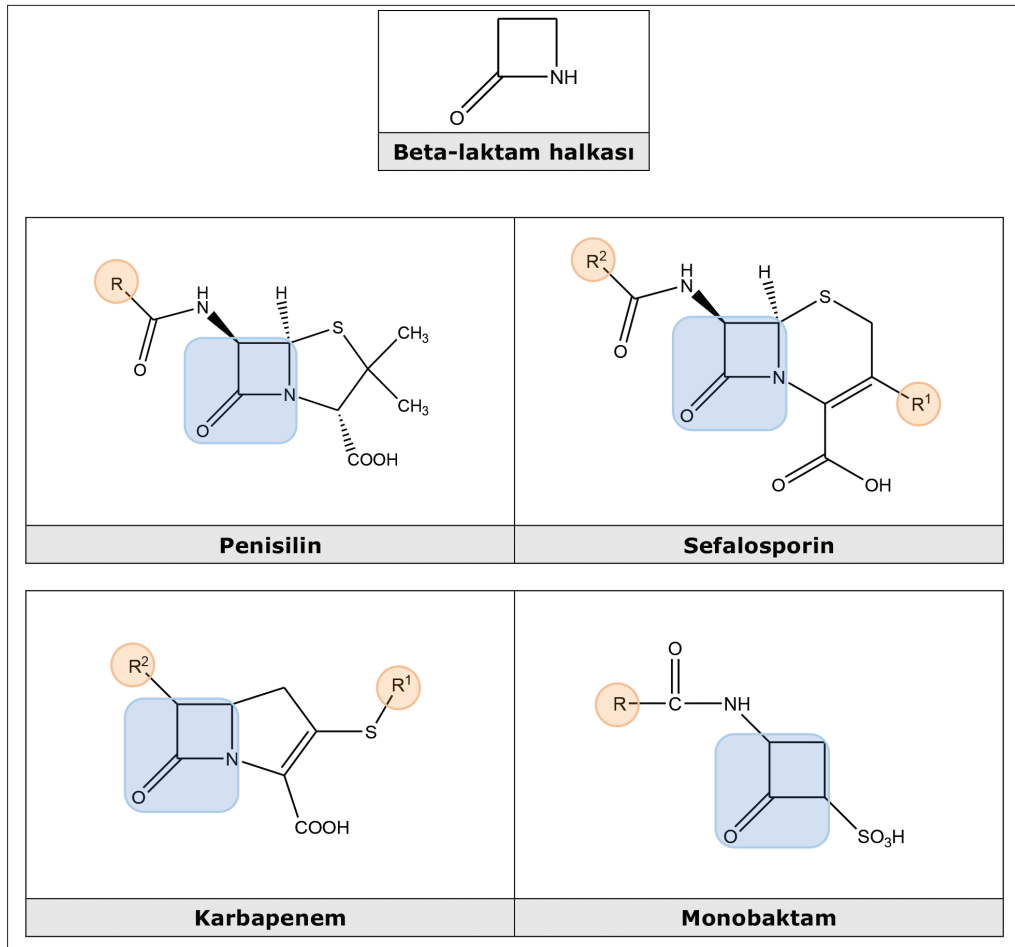
Key Words: Beta-lactam antibiotics; Route of administration; Hypersensitivity; Antibiotic allergy; Anaphylaxis

GİRİŞ

Beta-laktam (BL) antibiyotikler, BL halkası taşıyan, benzer kimyasal yapı ve etki mekanizmasına sahip çok sayıda bileşikten (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar) oluşmaktadır. Bu antibiyotik grupları, BL halkasına çeşitli kimyasal bileşikler eklenmesi ile farklılaşmaktadır^[1]. Penisilinlerde BL halkasına bir tiazolidin halkası, sefalosporinlerde dihidrotiazin halkası bağlanmıştır. Karbapenemler tiazolidin halkasında sülfür yerine karbon atomu içermektedir^[2,3]. Monobaktamlar ise BL'den başka halka içermemektedir (Şekil 1)

[4]. Sahip oldukları yan zincirler, BL antibiyotiklerin antibakteriyel, farmakolojik ve immünolojik karakterini belirlemektedir^[1].

İlk keşfedilen antibiyotik olan Penisilin halen birçok infeksiyöz hastalığın tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadır^[1]. Penisilin keşfinden kısa bir süre sonra allerjik reaksiyonlar tanımlanmış, yıllar içinde yeni BL antibiyotiklerin geliştirilmesiyle birlikte durum gittikçe daha karmaşık hale gelmiştir. Kimyasal yapıdaki farklılıklar, BL antibiyotiklere karşı gelişen IgE ve T hücreli yanıtlarının özgül ve secici olmasına neden olmaktadır^[2,5].



Şekil 1. Beta-laktam antibiyotiklerin kimyasal yapıları.

Penisilin yaygın kullanımının ardından 1940'lı yıllarda raporlanmaya başlanan aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında injeksiyon yeri reaksiyonları, döküntü, ateş ve T-hücre aracılı gecikmiş kütanöz reaksiyonlar bulunmaktadır^[6-8].

Kullanılmaya başlandığı günlerden itibaren, penisiline maruz kalan kişi sayısı yıllar içerisinde artmıştır^[9]. Genel popülasyon düşünüldüğünde, 60 yaş ve üstü kişilerin immünolojik sistemi, ortalama 50 yıldan uzun süre çeşitli BL antibiyotiklere maruz kalmıştır. Böyle durumlarda aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmemiş olsa bile, immünolojik sistem daha sonraki maruziyetlerde tanımak üzere bu antibiyotik yapılarını bellekte tutmaktadır. Genç insanların ise daha az çeşitte BL antibiyotiğe maruz kaldığı düşünülmektedir^[1].

BL antibiyotikler, yalnızca bir protein yapısına bağlandıkları zaman immünojenik hale gelen hapten yapılı moleküllerdir. Bu antibiyotikleri taşıyan ana taşıyıcı protein albumindir^[10]. İmmünojenite gelişiminde BL antibiyotiklere ait metabolitler önemli bir rol oynamaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, immünojenisitenin majör ve minör belirleyici faktörleri olarak tanımlanan bu metabolitlere karşı gelişmektedir^[11,12]. Penisilinlerde BL halkasının açılması ile aşırı duyarlılık reaksiyonu için majör belirleyici faktör olan penisilloil yapısı oluşmaktadır^[13,14].

Penisilloil, immunoglobulin E (IgE) antikorları ile reaksiyona giren proteinlere kovalent olarak bağlanmaktadır. Dokuya bağlı durumdaki penisilin %95'i penisilloil formundadır. Bu yüksek bağlanma oranı nedeniyle, penisilloil, penisilin aşırı duyarlılığı için majör antijenik belirleyici olarak kabul edilmektedir^[12,15]. Aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturan ve pozitif cilt testi sonuçlarına neden olan başka bileşikler de tanımlanmıştır. Minör belirleyici faktörler olarak adlandırılan bu bileşikler, metabolize edilmemiş penisilin, penisilinat, penisilloik asit, penisilanil, penicoil ve penilloik asittir^[16,17]. Bu bileşiklerin yanı sıra bazı BL yan zincirleri de penisiline ve diğer BL antibiyotiklere karşı gelişen aşırı duyarlılıktan sorumlu olabilmektedir. Genetik olarak allerjik reaksiyonlara yatkınlığın da, BL antibiyotiklere karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[15].

Çoğu hekim, BL antibiyotiklere bağlı allerjik reaksiyon öyküsü olan hastaları değerlendirirken

zorluklar yaşamaktadır^[1]. Hastaların tıbbi kayıtlarında yer alan ancak doğrulanmamış penisilin aşırı duyarlılık öyküleri önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir^[18]. Çünkü bu tip aşırı duyarlılık öyküleri nedeniyle, doğrulama yapılmadan penisilinlerin ve sefalosporinlerin kullanımından kaçınılması nedeniyle *Clostridium difficile*, Vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) ve Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı saptanmıştır^[19]. Hekimlerin, BL aşırı duyarlılığı olan hastalarda diğer (muhtemelen daha pahalı) antibiyotik gruplarını reçeteleme eğilimi, dirençli mikroorganizma insidansındaki artışın yanı sıra sağlık bakımı maliyetinde ve reçetelenen diğer ilaç gruplarından kaynaklanan advers etkilerde artışa neden olmaktadır. Tıbbi kayıtlarda aşırı duyarlılık tanısının varlığı, daha uzun hastane yatışı ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur^[20,21].

Bu derleme kapsamında BL antibiyotiklere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan faktörler, reaksiyonların çeşitleri, reaksiyonların antibiyotik direncine etkisi, ilaç uygulama yolunun bu reaksiyonlar için önemi konularında literatürde yer alan bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Epidemiyoloji

Advers ilaç reaksiyonlarının %20'sini aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturmaktadır. Toplumun yaklaşık %8'inde aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir^[22,23]. Hastanede yatan hastaların ise yaklaşık %10-25'i antibiyotik allerjisi bildirmekte, genellikle şiddetini gerçekte olandan daha fazla olarak ifade etmektedirler^[20,24,25]. BL antibiyotiklerin kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkma olasılığı %5-18 arasında değişmektedir^[25-30]. Aşırı duyarlılık reaksiyonları içerisinde anafilaktik reaksiyonlar daha nadir görülürken, döküntü ve ürtiker gibi reaksiyonlara daha sık rastlanmaktadır.

Penisilinlerin neden olduğu anafilaktik reaksiyonlara yetişkinlerde çocuklardan daha fazla rastlanmaktadır. İleri yaşta görülen aşırı duyarlılık reaksiyonunun, mortalite ile sonuçlanma ihtimali de artmaktadır^[31,32]. Bu durumun yaşla birlikte kardiyopulmoner hastalıkların artışı ve penisilin kullanımındaki artış sonucu, anafilaksi riskinin de artmasından ileri geldiği düşünülmektedir^[30]. Ka-

dınlarda penisilin aşırı duyarlılık reaksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Erkeklerde parenteral oksasilin, penisilin G kullanımı ile daha fazla aşırı duyarlılık reaksiyonu görüldüğü, kadınlarda ise oral penisilin kullanımının ardından aşırı duyarlılık reaksiyonu görülme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir^[33].

Penisilin kullanımı ile fatal anafilaksi gelişme riski %0.0015 ile %0.002 arasındadır. Toplam 151 fatalitenin incelendiği bir çalışmada, hastaların 2/3'ünün fatalite öncesinde penisiline maruz kaldığı ve 1/3'ünün ise penisilin uygulaması sonrası 15 dakika içerisinde aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterdiği bildirilmiştir^[34]. Avrupa'da ölümlü sonuçlanan ilaç kaynaklı anafilaksilerin yaklaşık %20'sinin, Amerika'da ise %75'inin penisilin nedeniyle ortaya çıktığı görülmüştür^[35,36].

Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre BL antibiyotikler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan (%61.1) sonra, en sık ilaç kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilen gruptur. İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanan hastaların %34.7'sinde BL antibiyotikler nedeniyle, %13.1'inde ise BL antibiyotikler dışında bir antibiyotik nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiği bildirilmiştir^[37].

Aşırı Duyarlılık Tipleri

İlaç kaynaklı reaksiyonlar temel olarak iki ana başlıkta incelenmektedir (Tablo 1). BL antibiyotikler sıklıkla Tip I ve IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaktadır^[29,38]. Eksojen ve endojen proteinleri bağlama kapasitesi, BL antibiyotiklerin immünolojik reaksiyonlarının nedenidir. BL antibiyotikler konsantrasyona bağlı olarak hücre veya serum proteinlerini bağlamakta ve haptent taşıyan konjugatlar oluşturmaktadır^[16,39].

IgE aracılı reaksiyonlar, genellikle ilaç uygulandıktan sonra bir saat içerisinde görülmektedir. Bu reaksiyonlar basit ürtikerden anjiyoödem ve resüsitasyon gerektiren şok ile karakterize anafilaksiye kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir. Reaksiyonlar sonucu havayolu veya gastrointestinal sistem de etkilenebilmekte ve bu yollarda daralmalar görülebilmektedir^[40]. IgE aracılı penisilin allerjisi prevalansının yıllar içerisinde azaldığı gösterilmiştir. Bu azalışın nedeni olarak daha yeni, daha az allerjik formülasyonlar ve uygulama yolundaki değişiklikler gösterilmektedir^[28,41].

Amoksisiline ve benzilpenisiline (penisilin G) karşı ortaya çıkan IgE yanıtı birbirlerinden farklıdır. Amoksisilin ile aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşurken, reaksiyon temel olarak yan zincirden kaynaklanmaktadır. Ancak benzilpenisilin yan zinciri tek başına benzer bir reaksiyona neden olmamakta, aşırı duyarlılık oluşabilmesi için tüm moleküler komponent gerekmektedir^[42]. Amoksisilin yan zinciri bazı sefalosporin grubu antibiyotiklerle benzerlik göstermektedir ve bu ilaçlar ile arasında çapraz reaksiyon riski bulunmaktadır, ancak yan zincir benzerlik göstermediğinde aşırı duyarlılık beklenmemektedir^[40]. Benzilpenisilinde ise aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen kişi diğer penisilin türevlerine de reaksiyon gösterebilmektedir^[14]. Penisilin haptentlerini tanıyan T hücreleri ve antikoları birçok insanda var olmasına rağmen desensitizasyon nedeniyle her insanda reaksiyon oluşturmamaktadır^[43].

En sık görülen, ilaç kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonu T hücre aracılı reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar gecikmiş reaksiyon olarak da adlandırılmaktadır. İlaç kullanımından sonraki bir saat ile birkaç gün arasında ortaya çıkabilmektedirler. Bu tip reaksiyonlar çoğunlukla anafilaksi riski taşımayan, makülopapüler döküntüler olarak ortaya çıkmaktadır^[44]. Nadiren yaşamı tehdit eden toksik epidermal nekroz, DRESS (eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü) veya Stevens-Johnson sendromu gibi reaksiyonlar da oluşabilmektedir^[45,46]. T hücre aracılı hafif döküntüler göze alınarak ilaç uygulamasına devam edilebilse de, yaşamı tehdit eden reaksiyonlarda ilaç devam edilmesi önerilmemektedir^[29].

Antibiyotik İlişkili Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Tanısı

İlaç aşırı duyarlılığının tanısı dört bileşenden oluşmaktadır. Kesin olarak doğrulanmış bir klinik öykü ilk adımdır. Bunu cilt testleri takip etmektedir ve eğer cilt testleri negatifse, hem kesin tanı hem de güvenli alternatif ilaç bulmak için "İlaç Provokasyon Testi" düşünülmelidir. Serolojik testler ise ihtiyaç duyulduğunda bu algoritmanın herhangi bir yerinde uygulanabilmektedir. Bu tanısal testleri yapmak mümkün değilse, alternatif antibiyotiklerin kullanımı veya şüphe durumunda desensitizasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir^[1,47].

Tablo 1. İlaç kaynaklı reaksiyonların sınıflandırılması ve gözlenen semptomlar^[10,29]

Reaksiyon tipi	Patofizyoloji	Klinik bulgular	Ortaya çıkma zamanı	Tekrar kullanılabilme durumu
Tip A	İlaç yan etkileri	Kusma, diyare (antibiyotikler), gastrik kanama/ülser (NSAİİ), bulantı (morfin)	Değişken	Reaksiyon şiddetine bağlı
Tip B				
Tip I	Mast hücreleri ve bazofillerin IgE aracılı aktivasyonu	Hafif: Vücut yüzey alanının %10'undan azını tutan makülopapüler döküntü Orta/Şiddetli: Genel döküntü, anjiyoödem, şiddetli kusma ve/veya diyare (cilt, pulmoner ve kardiyovasküler semptomlar ile birlikte), kardiyovasküler veya pulmoner tutulum	Maruziyet sonrası ilk bir saat içinde	Hafif: Yan zincire bakılarak farklı bir beta laktam antibiyotik tercih edilebilir. Orta/Şiddetli: Desensitizasyondan sonra geçici olarak kullanılabilir (desensitizasyondan sonraki birkaç gün içinde tolerans durumu ortadan kalkacaktır)
Tip II	Antikor bağımlı sitotoksiste	Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni	Günler (5-8 gün) ile haftalar arasında	Kullanılmamalıdır
Tip III	İmmün kompleks hastalığı	Serum hastalığı (ateş, eklem ağrısı, lenfadenopati), vaskülit	Maruziyetten bir hafta sonra	Kullanılmamalıdır
Tip IV	T hücre aracılı	Hafif: Makülopapüler döküntü. Orta/Şiddetli: Stevens-Johnson Sendromu veya toksik epidermal nekroz, akut generalize ekzantematöz püstülozis, genel ilaç reaksiyonu (kırmızı yuvarlak veya oval belirtiler), eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç reaksiyonu (hepatit, nefrit gibi), ilaç ateşi	Hafif: Maruziyetten sonraki 48 saat ile haftalar arasında Orta/Şiddetli: Tekrar maruziyetten sonraki 24 saat içerisinde	Hafif: Yan zincir yapısına bakılarak farklı bir beta laktam antibiyotik tercih edilmelidir Orta/Şiddetli: Kullanılmamalıdır, desensitizasyon mümkün değil

IgE: İmmünglobulin-E, NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygın bir biçimde yanlış değerlendirilebilmekte ve tıbbi kayıtlara bu şekilde işlenebilmektedir. Tıbbi kayıtlarda yer alan bu bilgi, risk değerlendirmesi yapılmasına ve olasılık düşük olsa bile hastayı korumak amacıyla, test yapılmasına veya ilacın kullanımından kaçınılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, hasta öyküsü ve klinik bulgular, testlerin planlanması ve uygulanmasında anahtar rol oynamaktadır^[47].

BL antibiyotiklere aşırı duyarlılık öyküsü, antibiyotik seçeneklerinin azalmasına, geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha sık kullanımına, bakteriyel infeksiyonlarda etkinliği daha düşük tedavilerin seçilmesine ve dolayısıyla hasta sağlığının olumsuz etkilenmesine, hastalık ve hastanede kalış süresinin uzamasına, bakteriyel direncin artmasına, daha

yüksek tedavi maliyetlerine ve hastanın yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır^[18,47,48].

Rutin uygulamada, BL antibiyotik aşırı duyarlılığı şüphesi, daha olası ayırıcı tanımlar ile (infeksiyon ilişkili döküntüler, infeksiyonla tetiklenen akut spontan ürtiker, Herpesviridae grubu virüsler veya *Streptococcus pyogenes* gibi bakteriler ile oluşan infeksiyonlar ve bazı ilaçlar gibi) sıklıkla karıştırılabilmektedir^[47,49,50]. Tıbbi kayıtlarda yer alan, doğrulanmamış antibiyotik aşırı duyarlılığı tanımları, nonimmünolojik reaksiyonlar (gastrointestinal sistem rahatsızlığı, baş ağrısı, yorgunluk gibi) sonrası yanlış şekilde aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kaydedilmiş de olabilmektedir^[51]. Birçok çalışmada bu ilaçların daha sonraki kullanımlarında aşırı duyarlılık reaksiyonu saptanmadığı bildirilmiştir^[52-55].

Pediyatrik popülasyonda yapılan bir çalışmaya göre 306 penisilin aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı alan hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %96.1'inde BL antibiyotiklerin güvenle kullanılabileceği saptanmıştır^[56]. Rimawi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, penisilin aşırı duyarlılık öyküsü olan 146 hastanın bir tanesi hariç tümünün, penisilin cilt testi sonuçları negatif bulunmuş ve bu 145 hastanın BL antibiyotikleri ile tedaviyi tolere ettiği bildirilmiştir. Cilt testi sonuçlarının negatif prediktif değeri %99'un üzerinde saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı üniversite hastanesinde, antibiyotik tedavi yönetiminde cilt testi kullanımının yıllık 82.000 dolar tasarruf sağlayabileceği tahmin edilmiştir^[57].

Oral ve Parenteral Uygulamanın Aşırı Duyarlılık Reaksiyonuna Etkisi

Yapılan çalışmalar BL antibiyotiklerin oral uygulanmasının, parenteral uygulamaya göre daha az aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olduğunu desteklemektedir^[58]. Hastalara parenteral yoldan penisilin verildiğinde oluşan klinik tablonun, oral uygulama sonrası gelişen anafilaksiye göre daha şiddetli ve fatal olduğu, uygulama sıklığındaki artışın da aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme olasılığını artırdığı bildirilmiştir^[59,60]. Penisilin ile tedavi edilen hastalarda IgE aracılı reaksiyonlar sık görülüyor olmasına rağmen anafilaktik reaksiyonlar nadir görülmektedir^[61]. Çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasında, parenteral penisilin maruziyeti sonrası anafilaksi insidansı 100.000 kişiye 32 olarak bulunurken, oral maruziyet ile anafilaksi saptanmamıştır^[62]. Güney Kaliforniya'da yapılan ve sefalosporinler dışındaki diğer BL antibiyotiklerin incelendiği çalışmada, oral penisilin ilişkili anafilaksi oranı maruziyet başına 1/255.320 iken, parenteral kullanımda bu oran 1/123.792 olarak bulunmuştur. Anafilaksi, parenteral penisilin kullanımını ile oral kullanımdan daha sık görülmektedir ($p < 0.001$)^[33]. Benzer şekilde Macy ve arkadaşlarının oral ve parenteral penisilin kullanımlarını karşılaştırdıkları çalışmada, oral maruziyet sonrası gelişen anafilaksi oranı (%0.00048), parenteral maruziyet sonrası gelişen anafilaksiden (%0.00105) daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$)^[63].

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak, Macy ve Contreras tarafından yapılan çalışmada, sefalosporinlerin oral ve parenteral kullanımları aşı-

rı duyarlılık gelişimi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.0761$). Ancak anafilaksi gelişim riski bakımından parenteral kullanım, oral kullanıma kıyasla 2.9 kat daha riskli bulunmuştur. Aynı çalışmada parenteral kullanım ile fırsatçı bir infeksiyon olan *C. difficile* infeksiyonu gelişim riski, oral kullanımdan 6 kat daha yüksek bulunmuştur^[64].

Parenteral antibiyotik maruziyeti sonrasında mortalite oral maruziyete kıyasla daha fazladır. Parenteral antibiyotik maruziyetinin, oral maruziyete göre daha fazla *C. difficile* infeksiyonuna ve bir ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir^[33]. Oral sefalosporin kullanan hastaların, bir günlük tüm nedenler kaynaklı ölüm oranı 1/12.025 (%95 güven aralığı: 1/15.542 - 1/98) iken, bu oran parenteral kullanım ile 1/355 (%95 güven aralığı: 1/375 - 1/338) olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ancak bu istatistiksel fark tüm nedenler kaynaklı ölüm oranını yansıtmaktadır ve direkt olarak sefalosporin kullanımı ile ilişkilendirilmemiştir^[64].

İlaç desensitizasyon süreçlerinde de oral yolun daha güvenli, kolay ve ucuz olduğu düşünülmektedir. Desensitizasyon süreçlerinde oral yolun kullanımı ile hastanın penisilin konjugatlarına daha az maruz kalması nedeniyle, oral yolun hasta için daha güvenli olduğu düşünülmektedir^[60,65].

Beta-Laktam Aşırı Duyarlılığının Antibiyotik Direncine Etkisi

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha sık kullanılması "kollateral hasar" ve antimikrobiyal dirençte artışa neden olmaktadır. Bu terim, normal floranın baskılanması ve asıl infeksiyondan uzak bölgelerde bile antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların saptanmasını ifade eder^[66]. Doğrulanmamış BL aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda, MRSA ve VRE ile kolonizasyon veya infeksiyon daha sık görülmüştür. *C. difficile* prevalansı da bu hasta grubunda daha yüksektir^[18].

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, penisilin aşırı duyarlılığı tanısının MRSA insidansında %69'luk bir artış sağladığı ve insidanstaki bu artışın %55'inin BL antibiyotikler yerine alternatif antibiyotiklerin uygulanmasına atfedilebileceği bildirilmiştir^[67]. Hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, penisilin allerjisi tanısı olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırılmış ve allerji tanısı

olan hastalarda MRSA riskinin %14, VRE riskinin ise %30 arttığı saptanmıştır^[18].

Beta-Laktam Antibiyotiklerde Çapraz Reaksiyonlar

Penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından çapraz reaksiyon, vakaların yaklaşık %2-12'sinde ortaya çıkmaktadır^[68]. Bununla birlikte, penisilinle anafilaksi öyküsü olan hastaların yaklaşık %40'ında sefalosporinler ile çapraz reaksiyon görülmüştür. Penisilin ve sefalosporinler arasındaki çapraz reaksiyonda BL yan zincirinin rol oynadığı bilinmektedir^[69]. Aynı yan zincire sahip BL antibiyotiklerde çapraz reaksiyon riski %10'dan fazladır^[70,71]. Sefazolin ise benzersiz bir yan zincire sahip olduğundan penisilin ile çapraz reaksiyon riski çok düşüktür^[68].

Sefalosporinler genellikle iyi tolere edilen bir ilaç grubudur ve ciddi olmayan advers reaksiyonlar tedavi edilen hastaların %1-3'ünde ortaya çıkmaktadır^[72]. Sefalosporin kullanımına bağlı anafilaksi

ise %0.0001-%0.1 sıklıkta görülmektedir^[73-75]. Penisilinler, molekülün 6 numaralı konumunda bir yan zincire, sefalosporinler ise molekülün 3. ve 7. konumlarında olmak üzere iki yan zincire sahiptirler (Şekil 1). Çapraz reaksiyon, bu moleküllerin 6., 7. veya 3. konumlarındaki yan zincirlerin benzerlikleri nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Örneğin amoksisilin; ampisilin, sefaklor, sefadroksil, sefalekssin ve sefprozil ile benzer bir yan zinciri paylaşmaktadır ve çapraz reaksiyon riski bulunmaktadır. Bu riski değerlendirmek için oluşturulmuş olan Şekil 2'deki matris bir BL antibiyotiğe karşı IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları olan hastalarda çapraz reaktivite riskini değerlendirmek için kullanılmalıdır^[76,77]. Novalbos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kullanılacak molekülün yan zincirinin, aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olduğu bilinen molekülün yan zincirinden farklı olması şartıyla çapraz reaksiyon riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır^[78]. Phillips ve arkadaşları ise, BL antibiyotiklerin yan zincirleri benzer olsa bile, çapraz reaksiyon gelişme riskinin

		Penisilin	Amoksisilin	Ampisilin	Piperasilin	Sefadroksil	Sefazolin	Sefalekssin	Sefaklor	Sefprozil	Sefuroksim	Sefoksitin	Sefiksım	Sefotaksim	Seftazidim	Seftriakson	Sefepim	Meropenem	İmipenem	Ertapenem	Aztreonam
Penisilin	Penisilin	*	*	*	*							*									
	Amoksisilin	*	*	*	*	*		*	*	*											
	Ampisilin	*	*	*	*	*		*	*	*											
	Piperasilin	*	*	*	*	*		*	*	*											
1. Kuşak Sefalosporin	Sefadroksil		*	*	*	*		*	*	*											
	Sefazolin						*	*	*	*											
	Sefalekssin		*	*	*	*		*	*	*											
2. Kuşak Sefalosporin	Sefaklor		*	*	*	*		*	*	*											
	Sefprozil		*	*	*	*		*	*	*											
	Sefuroksim										*	*									
3. Kuşak Sefalosporin	Sefoksitin	*									*	*									
	Sefiksım											*	*								
	Sefotaksim												*	*							
	Seftazidim													*	*						*
4. Kuşak Sef.	Seftriakson												*	*		*					
	Sefepim												*	*		*					
Karbapenem	Meropenem																*	*	*	*	
	İmipenem																*	*	*	*	
	Ertapenem																*	*	*	*	
Monobaktam	Aztreonam												*	*							*

Şekil 2. Beta-laktam antibiyotiklerde çapraz reaksiyon riskini değerlendirme matrisi^[90].

Kesişimlerinde * işareti bulunan antibiyotikler arasında antijenik benzerlik bulunmakta ve çapraz reaksiyon riski artmaktadır.

%100 olmadığını bildirmişlerdir. Hastanın ciddi bir IgE aracılı reaksiyonu varsa, söz konusu penisiline benzer yan zincirleri olan sefalosporinlerden kaçınılması önerilmektedir^[79].

Penisilinler ve karbapenemler arasında ise çapraz reaksiyon riski %1'den azdır^[80]. Karbapenem antibiyotikler beş üyeli bir halka ile birleştirilmiş bir BL halkası içerirler ve penisilinler ile bisiklik çekirdek yapı bakımından benzerlik göstermektedirler. Bu yapı benzerliği, daha önce sefalosporinler ve penisilinler ile tartışılana benzer şekilde, karbapenemler ve penisilinler arasında çapraz reaksiyon olduğu hipotezi ile ilişkilendirilmiştir^[11,12]. Genel olarak, karbapenemler iyi tolere edilir, döküntü, kaşıntı ve ürtiker hastaların %0.3 ila %3.7'sinde görülmektedir. Diğer BL antibiyotiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda karbapenem grubu antibiyotikler ile çapraz reaksiyon görülme riski düşük bulunmuştur^[81-84]. Sefalosporin grubu antibiyotikler ile imipenem arasında çapraz reaksiyon insidansı %2, meropenem ile %1 bulunmuştur^[85]. Meropeneme bağlı makülopapüler döküntü gelişen hastada, yakın zamanda kullanılan seftazidim ile allerjik reaksiyon saptanmadığını gösteren vaka raporu bu durumu destekler niteliktedir^[86].

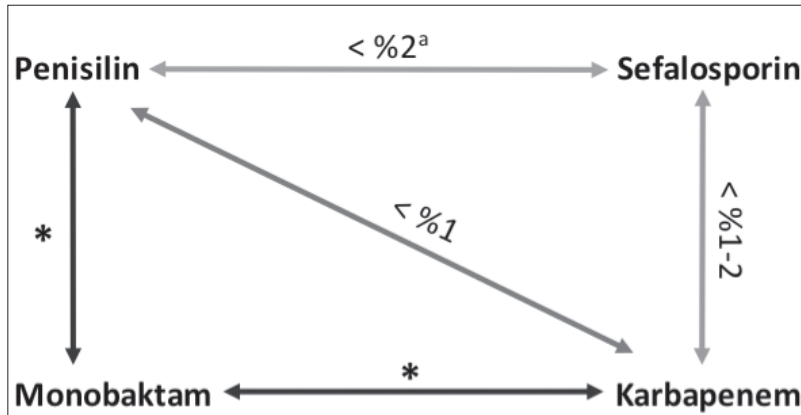
Penisilinler ile monobaktamlar arasında çapraz reaksiyon riski çok düşüktür^[80]. Monobaktam antibiyotiklerin kullanılan tek üyesi aztreonam genellikle iyi tolere edilir. Aztreonam ile immünolojik ilaç reaksiyonlarının %2.1 oranında görüldüğü ve bunların %0.2'sinin IgE aracılı reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir^[87]. Yapılan çalışmalar, BL ve mono-

baktam antibiyotikler arasında çapraz reaksiyon olasılığının sefalosporin, penisilin ve karbapenemlere göre oldukça az olduğunu bildirmektedir (Şekil 3)^[88].

Sonuç ve Öneriler

Antimikrobiyal yönetimin geliştirilmesi antibiyotik direncini önlemenin en önemli parametrelerinden biridir^[89]. Uluslararası kılavuzlar, antimikrobiyal yönetimin bir parçası olarak BL antibiyotiklere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının da değerlendirilmesini önermektedir^[90]. Antibiyotik aşırı duyarlılığı olan hastaların aşırı duyarlılık tanısının doğrulanması, antimikrobiyal yönetim algoritmalarına BL aşırı duyarlılık testlerinin dahil edilmesi ve dar spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının teşvik edilmesi antibiyotik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimine katkı sağlayacaktır.

BL antibiyotiklerin uygulama yolu, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme riski açısından önemli bir farka neden olmamaktadır. Ancak çalışmaların sonuçları oral uygulamada parenteral uygulamaya göre aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksinin daha az sıklıkta görüldüğü yönündedir. BL allerjisi olanlarda bazen alternatif güvenli antibiyotik seçimi sorun olmaktadır. O durumda hastalar, bir Allerji kliniğine gönderilmelidir. Deri testleri, desensitizasyon ve güvenli antibiyotik seçimi, Allerji kliniklerinde (bazen biraz zaman almakla beraber) yapılmaktadır. En uygunu BL allerjisi olan hastaların, infeksiyon dışı bir dönemde bu tetkikleri yaptırmasıdır.



Şekil 3. Beta-laktam antibiyotikler arasındaki çapraz reaksiyonlar^[40].

^aBenzer BL yan zinciri taşıyan aminopenisilinler ve sefalosporinler hariç.

*Monobaktamlar diğer BL antibiyotikler arasında çapraz reaksiyon riski çok düşüktür.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, Pena RR, Mayorga C, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006;12(26):3327-33.
2. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C, et al. New aspects of allergic reactions to beta-lactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24(5):407-15.
3. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(1):179-86.
4. Fish J, Vanderloo J. Treatment of Patients with reported allergies to beta-lactam antibiotics-adult-inpatient clinical practice guideline. Available from: <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/infection-and-isolation/Treatment-of-Patients-with-Reported-Allergies-to-Beta-Lactam-Antibiotics---Adult---Inpatient-16.09.20.pdf>.
5. Dewdney JM. Immunology of antibiotics. In: Sela M. (ed). *The antigens*. New York: Academic Press, 1977.
6. Joint Task Force on Practice, American Academy of Allergy, Immunology, American College of Allergy, Immunology, Joint Council of Allergy. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(4):259-73.
7. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256(24):3358-63.
8. Waldbott GL. Anaphylactic death from penicillin. *J Am Med Assoc* 1949;139(8):526-7.
9. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995;50(10):777-82.
10. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45(2):300-27.
11. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009;43(2):304-15.
12. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107(2):204-15.
13. Parker CW, Shapiro J, Kern M, Eisen HN. Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962;115:821-38.
14. Levine BB, Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin. *J Exp Med* 1961;114:875-904.
15. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;29(6):744-9.
16. 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(20):1115-25.
17. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35(5):445-55.
18. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):790-6.
19. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(11):476.
20. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2819-22.
21. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(3):329-33.
22. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(4):362-73.
23. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L. Adverse and hypersensitivity reactions to prescription nonsteroidal anti-inflammatory agents in a large health care system. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(3):737-43.
24. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2011;31(8):742-7.
25. Turnbull BR, Zoutman DE, Lam M. Evaluation of hospital and patient factors that influence the effective administration of surgical antimicrobial prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(5):478-85.
26. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(3):201-20.
27. Jones TA, Como JA. Assessment of medication errors that involved drug allergies at a university hospital. *Pharmacotherapy* 2003;23(7):855-60.
28. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, 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 penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152(5):1025-32.
29. Hermanides J, Lemkes BA, Prins JM, Hollmann MW, Terheerthorst I. Presumed beta-lactam allergy and cross-reactivity in the operating theater: a practical approach. *Anesthesiol* 2018;129(2):335-42.

30. Markowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long-term benzathine penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. *Pediatrics* 1996;97:981-3.
31. Macy E, Poon KYT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122(8):778.
32. Sue MA, Noritake DT, Klaustermeyer WB. Penicillin anaphylaxis: fatality in elderly patients without a history of penicillin allergy. *Am J Emerg Med* 1988;6(5):456-8.
33. Liang EH, Chen LH, Macy E. Adverse reactions associated with penicillins, carbapenems, monobactams, and clindamycin: a retrospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(4):1302-13.
34. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38(2):159-88.
35. Delage C, Irely NS. Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci* 1972;17(4):525-40.
36. Lenler-Petersen P, Hansen D, Andersen M, Sorensen HT, Bille H. Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968-1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995;48(9):1185-8.
37. Celik GE, Karakaya G, Ozturk AB, Gelincik A, Abadoglu O, Sin A, et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: results of a national survey. The ADAPT study: adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol Madrid* 2014;42(6):573-9.
38. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):262-71.
39. Warbrick EV, Thomas AL, Stejskal V, Coleman JW. An analysis of beta-lactam-derived antigens on spleen cell and serum proteins by ELISA and Western blotting. *Allergy* 1995;50(11):910-7.
40. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019;393(10167):183-98.
41. Ozturk AB, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Determining safe alternatives for multidrug hypersensitive patients with the alternative triple antibiotic-analgesic test. *Allergol Immunopathol Madrid* 2013;41(3):189-93.
42. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya M, Perez E, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108(1):74-81.
43. Yvon M, Anglade P, Wal JM. Identification of the binding sites of benzyl penicilloyl, the allergenic metabolite of penicillin, on the serum albumin molecule. *FEBS J* 1990;263(2):237-40.
44. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity-a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357-66.
45. Peter JG, Lehloeny R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(3):547-63.
46. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390(10106):1996-2011.
47. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergo J Int* 2019;28(5):121-51.
48. Baiardini I, Gaeta F, Molinengo G, Braido F, Canonica GW, Romano A. Quality-of-life issues in survivors to anaphylactic reactions to drugs. *Allergy* 2015;70(7):877-9.
49. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2017;51(2):154-62.
50. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131(5):e1424-7.
51. Goss FR, Lai KH, Topaz M, Acker WW, Kowalski L, Plasek JM, et al. A value set for documenting adverse reactions in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25(6):661-9.
52. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014;69(6):806-9.
53. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64(2):183-93.
54. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):365-34.
55. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):375-80.
56. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:59.
57. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *J Hosp Med* 2013;8(6):341-5.
58. Adkinson NF, Wheeler B. Risk factors for IgE dependent reactions to penicillin. In XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. In: Kerr JW, Ganderton MA. (eds). London: Macmillan Press Ltd., 1983.
59. DeSwarte RD. Drug allergy--problems and strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:209-24.

60. 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(3):523-32.
61. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(8):2382-8.
62. International Collaborative Study of Severe A. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(3):195-202.
63. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(5):523-9.
64. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):745-52.
65. 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(3):275-82.
66. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-5.
67. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018;361:k2400.
68. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(1):82-9.
69. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quaratino D, Gaeta F. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1662-72.
70. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51(6):383-86.
71. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49(2):108-13.
72. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987;34(Suppl 2):105-20.
73. Meyers BR. Comparative toxicities of third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1985;79:96-103.
74. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345(11):804-9.
75. Petz LD. Immunologic reactions of humans to cephalosporins. *Postgrad Med J* 1971;47:Suppl:64-9.
76. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;48(4):530-40.
77. ommittee NPHAA-IS. Management of penicillin and beta-lactam allergy. Available from: https://en.horizonnb.ca/media/927867/management_of_penicillin_and_beta_lactam_allergy.pdf.
78. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombin C, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):438-43.
79. Phillips E, Knowles SR, Weber EA, Blackburn D. Cephalixin tolerated despite delayed aminopenicillin reactions. *Allergy* 2001;56(8):790.
80. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S126-37.
81. Redman R, File TM, Jr. Safety of intravenous infusion of doripenem. *Clin Infect Dis*. 2009;49 Suppl 1:S28-35.
82. Calandra GB, Ricci FM, Wang C, Brown KR. The efficacy results and safety profile of imipenem/cilastatin from the clinical research trials. *J Clin Pharmacol* 1988;28(2):120-7.
83. eppler H, Gesser RM, Friedland IR, Woods GL, Meibohm A, Herman G, et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(Suppl 2):ii75-81.
84. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf* 2007;30(8):657-68.
85. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):994-9.
86. Bakır P, Kara E, Yalçın A, Demirkan K, Uzun Ö. Cross-reactivity to meropenem and ertapenem without imipenem. *J Crit Intensive Care* 2019;11.
87. Adkinson NF. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 1990;88(3C):12S-5S.
88. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27(6):530-44.
89. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl 3):S97-100.
90. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):e51-77.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ecz. Cansu GÖNCÜOĞLU
Hacettepe Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye
E-posta: cansugoncuoglu@gmail.com