

## BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİK ALLERJİSİ

Dr. M. Levent Erkan\*

1928 senesinde Londra St. Mary's Hastanesi'nde Alexander Fleming moldila kontamine olmuş bakteri kültürlerinin birinde lizis meydana geldiğini gözledi. Fungusun ürediği et suyunun birçok mikroorganizmanın üremesini inhibe edici etkisi vardı. Bu fungusun penisilyum cinsine ait olması nedeniyle, Fleming antibakteriyel substansa penisilin adını verdi.

Bundan 10 yıl sonra Oxford Üniversitesi'nde, penisilin sistemik terapötik ajan olarak hayvanlarda kullanıldı. Elde edilmesindeki güçlük nedeniyle insanlarda ancak 1941 senesinde diğer tedavi şekillerine direnç gösteren streptokok ve stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde uygulanarak, olağanüstü sonuçlar alındı. Takip eden yıllarda, özellikle İkinci Dünya Harbi sırasında yaygın olarak kullanıldı ve birçok askerin hayatını kurtardı. Bu suretle penisiline duyarlı bir grup oluştu.

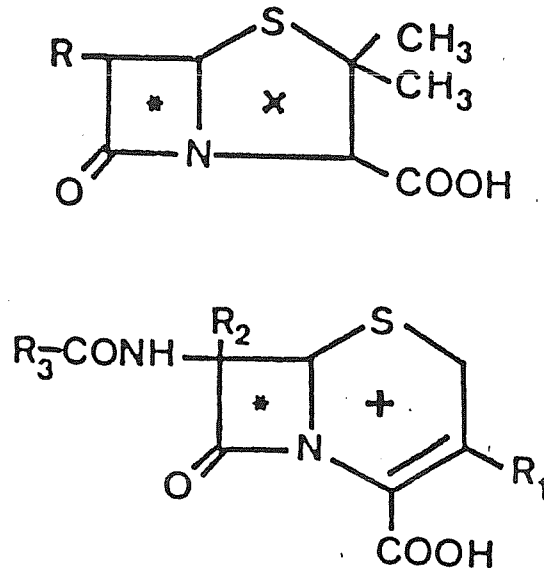
Penisilin eşsiz terapötik etkilerinin yanısıra çok ciddi yan etkilerini de birlikte getirdi. Penisiline bağlı ilk anafilaktik ölüm olayı 1949 yılında rapor edildi.<sup>1</sup> Bunu kısa sürede diğerleri izledi. Penisilinle oluşan allerjik reaksiyonlar yalnızca ani tipte değildi. Kendisinden önce infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan serum hastalığı tipindeki tablo, penisilin kullanımı sırasında da oluşabiliyordu.

Fenisilin G nin yaygın olarak uygulanmasını takiben, dirençli stafilokok suşları gittikçe artan şekilde çoğaldı. 1960 yılında ilk penisilinaza rezistan penisilin olan metisilin klinikte kullanılmaya başlandı. Bunu diğerleri izledi. Daha sonra geniş spektrumlu penisilinler geliştirildi.

Beta laktam ailesinin diğer bir üyesi olan sefalosporinler de günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve her geçen gün bu gruba yenileri ilave olmaktadır. Beta laktam grubu antibiyotikler Tablo I de verilmiştir. Beta

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Doç.

laktam halkası penisilinler ve sefalosporinlerde ortak yapıdır (Şekil 1). Se-  
falosporinler penisilinlerin 5'li tiazolidin halkası yerine, 6'lı dihidrotiazin  
halkası ihtiva ederler. Bu ortak yapı nedeniyle sefalosporinlerle de peni-  
silin allerjisine benzer reaksiyonlar meydana gelir.



Şekil,1

Penisilinler (üst) ve sefalosporinlerin temel yapısal  
formülleri: (\*)  $\beta$ -lactam halkası, (x) tiazolidin  
halkası, (+) dihydrothiazine halkası.

## İnsidans

Amerika Birleşik Devletleri'nde penisilin allerjisinin, anaflaktik ölümlerin % 75'inden sorumlu olduğu sanılmaktadır.<sup>2</sup> Bin hastaya uygulanan penisilin kürü sırasında 1-5 sıklıkla anaflaktik reaksiyon bildirilmiştir.<sup>3</sup> Anaflaktik reaksiyon insidansı her 100.000 enjeksiyonda 10-40, fatal anaflaksi ise yaklaşık 100000 de 2'dir.<sup>3</sup>

Penisilin ilaç reaksiyonlarının en sık rastlanan nedenidir. Bütün dünyada penisilin allerjisi prevalansının yaklaşık % 2 olduğu sanılmaktadır.<sup>4</sup> Bununla birlikte prevalans; incelenen toplumun penisilinle karşılaşma durumu, ilacın uygulanma yolu ve süresi, önceki reaksiyon zamanı ve tipine göre, çeşitli raporlarda % 1-10 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Yüksek insidans uzun süre hastanede tedavi edilen kronik hastaları, düşük olanlar ise muhtemelen ayaktan tedavi görenleri içeren çalışmalara aittir.

Penisilin allerjisi her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık 20-49 yaşlar arasındaki erişkinlerde meydana gelir.<sup>4</sup> Seks, ırk ve HLA fenotipi penisilin allerjisini etkilemez görünmektedir.<sup>4,5</sup> Penisilin allerjisi ile atopi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir. Önceden yapılan araştırmalarda penisilin allerjisinin atopik bünyeli kişilerde daha sık görüldüğü şeklinde sonuçlar bildirilmesine karşılık, yenilerinde penisilin allerjisi ile atopi arasında küçük bir korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>6</sup> Ancak atopi daha şiddetli reaksiyonlara yol açabilir.

Allerjik reaksiyonlar penisilin her hangi bir yolla verilmesini takiben meydana gelebilmekle birlikte, anaflaksi gibi şiddetli olanlar en çok parenteral uygulamalar sonucu oluşurlar. Oral yol parenteral kullanıma göre daha emindir. Bugüne kadar oral yolla meydana gelmiş 6 anaflaktik ölüm rapor edilmiştir.<sup>7</sup> Uzun süreli penisilin tedavisi interstisyel nefrit ve hemolitik anemi riskini artırmaktadır. Geçmişteki reaksiyonun tipi de önemlidir. Ani tipte reaksiyon hikayesi olanlarda (anaflaksi, ürtiker, anjiyoödem gibi), deri testleri negatif bile olsa, reaksiyon riski fazladır. Eksfoliyatif dermatit kesin kontrendikasyondur. Ampisiline ait mukulopapüler raş reaksiyon riskini artırmaz. Penisilinle ilk kez karşılaşanlarda da reaksiyon oluşabilmektedir. Bu kişiler muhtemelen süt gibi umulmadık kaynaklardan sensitize olmaktadır.

## Penisilin Antijenleri

Diğer ilaç allerjilerinde olduğu gibi penisilinde de temel problem, hipersensitiviteyi meydana getiren sorumlu antijenik determinantların tanın-

masıdır. Penisilin antijenleri uygun deri testi materyali ve RAST gibi invitro tanı yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde saptanmıştır.

Penisilin 300 molokül ağırlıklı bir madde olup, doku ve serum proteinlerine immünojenik konjugat yapacak kadar kuvvetle bağlanamaz. Hipersensiviteye yol açan, makromoloküllerle yüksek bağlanma afinitesi olan ve immün konjugat meydana getirebilen reaktif penisilin degradasyon ürünleridir. Penisilin yaklaşık % 95'i beta laktam halkası ile proteinlere bağlanarak benzyl penicilleyle (BPO) meydana getirir. Bu yapıya major antijenik determinant ismi verilmektedir. BPO insan ve hayvanlarda hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. Deri testi için BPO konjugatları, benzilpenisilin (BP) ile insan serum albumini veya polilizin gibi sentetik polipeptitlerin bağlanması suretiyle hazırlanabilir. Penisilin az bir kısmı, muhtemelen % 5'den azı diğer yollarla metabolize edilir. Bu metabolitler, BP nin kendisi, penisilatlar, peniloatlar ve muhtemelen diğerleridir. Bunların hepsi minör antijenik determinant karışımı (MDM) olarak isimlendirilir. Minör denilmekle birlikte MDM sıklıkla anafilaktik reaksiyonlardan sorumludur. Bununla birlikte BPO da tek başına veya MDM ile birlikte ciddi reaksiyonlara yol açabilir.

Penisilin allerjisinin ineksiyonu takiben çok kısa süre içinde gelişmesi, bir kısım antijenik determinanların önceden mevcut olduğu fikrini akla getirmektedir. Örneğin üretim sırasında ilaca bulaşan proteinler aracılığı ile ani reaksiyonlar oluşabilir. Diğer taraftan düşük molokül ağırlıklı penisilin polimerleri solüsyon içinde meydana gelip, bu ani reaksiyonlara yol açabilir.

Yarı sentetik penisilinlerin yan zincirleri aracılığıyla da spesifik cevap oluşturabilecekleri ileri sürülmüştür. Penisilin G ye ek olarak ampisilin ve metisilin ile yapılan deri testlerine ilave pozitif cevaplar alınabilir. Ancak bu durum minimal önem taşımaktadır. Genel olarak BPO ve MDM antijenleri ile uygulanan deri testleri başta penisilin olmak üzere sefalosporin allerjilerinin saptanmasında da sıklıkla yeterlidir.<sup>8</sup> Sefalosporin degradasyon ürünleri ve antijenik determinantları penisilindekilere benzer şekilde oluşurlar. İlk kuşak sefalosporinlerin yan zincirleri benzilpenisiline benzer olduğu halde, yenilerininki farklıdır. Bu nedenle yeni kuşak sefalosporinlerle penisilin arasında çapraz reaksiyona seyrek rastlanmaktadır.

### **Penisiline İmmünolojik Cevap**

Penisilin alan herkeste immün cevap gelişir. Hassas ölçümler yapılırsa düşük titrelerde IgM antikorları her insanda saptanabilir. Yakın geçmişte pe-

penisilin tedavisi uygulananların hemen hepsinde BPO spesifik IgG, az bir kısmında BPO spesifik IgE ve çok azında da MDM spesifik IgE antikorları bulunur. Her hangi bir sınıftan penisilin antikorlarının varlığı, yeniden penisilin uygulandığında reaksiyon meydana getirecek anlamına gelmez. Reaksiyonu antikorların miktarı, haptetik özgüllüğü, sınıfı ve afinitesi belirler.<sup>9</sup> Ani tipte reaksiyonlar (1 saat içinde gelişen), sıklıkla MDM spesifik IgE aracılığı ile oluşurlar. Ancak çok seyrek olarak BPO spesifik IgE de bu tip reaksiyona yol açabilir. Yakın geçmişte penisilin alanlarda BPO spesifik IgE, MDM spesifik IgE ye göre 5 kez daha sık oluşur. BPO spesifik IgE aracılığı ile meydana gelen reaksiyonların seyrek görülmesi, blokan antikor etkisi yapan BPO spesifik IgG ile açıklanabilir. MDM spesifik IgG oluşması nadirdir ve yüksek dozlarda penisilin kullanımını gerektirir. MDM spesifik IgE yüksek bağlanma afinitesine sahiptir. BPO spesifik IgG nin bağlanabilirliği ise BPO spesifik IgE ye göre çok daha fazladır.

Akselere (penisilin tedavisini takiben 1-72 saat içinde ortaya çıkan) ve geç tipteki (penisilini takiben 72 saat sonra görülen) reaksiyonlar, BPO spesifik IgE aracılığı ile oluşurlar. Akselere reaksiyonlarda bu antikorlar muhtemelen tedaviden önce mevcut oldukları halde, geç reaksiyonlarda tedavi sırasında meydana gelirler. Bu reaksiyonlar BPO spesifik IgE nin oluşmasıyla gerilerler.

Diğer bazı mekanizmaların da penisilin allerjisinde rol oynadıkları düşünülmekle birlikte, bunların klinik önemleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Geç makulopapüler lezyonları olan hastaların 1/3 ünde BPO spesifik IgM antikorları gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bazılarında da gecikmiş tip deri testleri pozitif bulunur. Bir kısmında ise yüksek antikor düzeyleri ve gecikmiş tip deri testleri negatif kaldığından, bunlarda immünolojik mekanizmaların rolü kesin değildir.

Serum hastalığına benzer lezyonlar BPO spesifik IgG kompleksleri ile oluşurlar. BPO spesifik IgE ise ürtikeryal lezyonlardan sorumludurlar.

Penisilinle meydana gelen Coombs pozitif hemolitik anemide yüksek titrede BPO spesifik IgG ve IgM antikorları saptanır. İnterstisyel nefrit fizyopatolojisinde ise BPO spesifik antikorlar ve sellüler immün mekanizmalar geçerlidir. Kontakt dermatit sellüler immün mekanizmalar aracılığı ile oluşur.

### **Penisilin Allerjisinin Kliniği**

Penisilin Gell ve Coombs sınıflamasındaki 4 tip immünolojik mekanizmanın herhangi biri ile reaksiyon meydana getirebilir. Bu genel olarak bütün penisilinler ve sefalosporinler için geçerlidir. Anaflaksi stafilokoklara et-

kili penisilinler, psödomonaslara etkili penisilinler ve sefalosporinlerle daha seyrek görülür. Ani tip reaksiyon aracılığı ile piruritis, ürtiker, anjiyo-ödem, hipotansiyon, rinit, astma, laringial ödem ve anflaksi oluşur. Sitotoksik reaksiyonun en iyi tanınan klinik örneği, Coombs pozitif immünohemolitik anemidir. Serum hastalığı tipindeki tablo immün kompleks reaksiyonu aracılığı ile oluşur. Penisilinle bağlı kontakt dermatit ise hücresele immünite ile meydana gelir.

### **Penisilin Allerjisinin Tanısı**

Penisilin allerjisini meydana çıkarabilmek için çeşitli in vivo ve invitro yöntemleri ileri sürülmüştür. Bunlar arasında bazofil degranülasyon testi, pasif kutanöz anflaksi, lökosit histamin salınımı, sıçan mast hücresi degranülasyon testi, maymun ileumu, insan veya maymun akciğeri sensitizasyonu, ELISA, RAST ve deri testleri gibi yöntemler sayılabilir. Ancak çoğu uygulamaları pratik olmayan, güvenilirlikleri de genelde şüpheli metodlardır.

Örneğin invitro yöntemlerden sık kullanılan ve güvenilir kabul edilen RAST için yalnızca BPO antijeni mevcuttur. Bu yöntemle minör antijenik determinantlar incelenememektedir.

Günümüzde penisilin allerjisi şüphesi olan hastalarda emin olmak için izlenecek en güvenilir yol, hikaye ve yeterli antijenlerle yapılacak deri testleridir.<sup>4</sup> Geçmişte şiddeti ne olursa olsun ani tipte reaksiyon tarif edenlere yeniden penisilin uygulanmasında çok dikkatli olunmalı ve hatta kullanımdan kaçınılmalıdır.

Genelde uygun hazırlanmış antijenlerle yapılan deri testleri negatif bulunursa, pratik olarak ciddi reaksiyon riski yoktur. Penisilin allerjisi hikayesi bulunmayanlarda, deri testleri pozitif sonuç verirse tedavi risklidir. Deri testleri geç veya gecikmiş tipteki reaksiyonları açığa çıkarmada geçersizdirler. Pozitif bulunan penisilin deri testleri zamanla negatifleşebilirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde BP ve polilizinle hazırlanmış, major antijenik determinant olan penisilolpolilizin (PPL) ticari olarak mevcuttur.<sup>11</sup>

PPL ve BP antijenlerinin birlikte kullanıldığı deri testleriyle anaflaktik reaktör potansiyelini açığa çıkarma olasılığı % 90-95 dir.<sup>4</sup> PPL ve MDM antijenlerinin kombinasyonu ile % 100'e yakın sonuç alınır.<sup>12</sup> İncelenen hastadaki reaksiyon olasılığına göre kullanılan doz 0,001-10000 u/ml arasında değişmektedir. Bir evvelki konsantrasyonda negatif sonuç alınırsa, bir yükseğine geçilir. Yirmibin U BP, 125 mg yarı sentetik penisilin veya sefalosporine eşdeğerdir. Testlere mutlaka epidermal yöntemlerle başlanılmalı, bun-

lar negatif ise intradermallere geçilmelidir. Epidermal testlerde ödem plağının 3 mm ve daha fazla, intradermallerde ise ödem veya indürasyonun 5 mm ve daha yüksek olması pozitif kabul edilir.<sup>4</sup>

### **Penisilin Allerjisi Olan Hastalarda İzlenecek Yol**

Penisilin allerjisi hikayesi olan hastalarda bazı özel durumlarda penisilin kullanılması gerekebilir. Geçmişte penisilinle reaksiyon tarif eden hastaların % 80-85'i ilacı tolere edebilirler.<sup>13-15</sup> Riskli durumlarda uygulanması gereken en iyi yol, penisilinle çapraz reaksiyon yapmayan etkili bir ilacın seçilerek kullanılmasıdır. Bu mümkün olmuyorsa yapısı farklı penisilin veya sefalosporinlerden biri uygulanabilir. Ancak çapraz reaksiyon riski vardır. Beta laktam halkasının penisilinler ve sefalosporinlerde ortak yapı olması nedeniyle penisilin grubu da sefalol grubunun analogudur. Sefalosporinlerin minör determinantlarının oluşup oluşmadığı aydınlatılmış değildir. Penisilin allerjisi olanlarda PPL deri testi pozitifse, sefalosporinlerle ani tip-te reaksiyon gelişme olasılığı % 50'dir. Geç tipte penisilin allerjisi olanlarda dikkatli uygulama ekseri tolere edilir. Yeni kuşak sefalosporinler penisilinle daha az çapraz reaksiyon yaparlar.

İnfektif endokarditis gibi ciddi durumlarda deri testinin pozitif olmasına rağmen, desensitizasyon yapılarak penisilin uygulanabilir. Bu yöntemle hayatı tehdit eden reaksiyon görülmesi seyrek olup,<sup>7</sup> şimdiye kadar 1 ölüm bildirilmiştir.<sup>16</sup> Önceki reaksiyon ekfoliyatif dermatit ise penisilin kesinlikle kullanılmamalıdır. Desensitizasyon uygulanırken bütün tedbirler alınmalıdır. Steroidler, antihistaminikler ve semptomimetiklerin koruyucu olarak kullanılmalarının rolü yoktur. Akut klinik desensitizasyonunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda ileri sürülen hipotezler; 1. Sirkülasyondaki özgü IgE antikollarının absorpsiyonu, 2. Mediatör de-1. Sirkülasyondaki özgül IgE blokan antikollarının oluşması, 4. Sirkülasyondaki monovalan konjugatların haptten inhibisyonu yapması ve 4. Doku mast hücrelerinin antijen spesifik desensitizasyonudur. Penisilin desensitizasyonu parenteral veya oral yolla yapılabilir.<sup>17-21</sup> Parenteral ve oral penisilin desensitizasyonunun protokolları Tablo II ve III'de verilmiştir. Bu yöntemle ilaç kür boyunca emniyetle kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda kronik penisilin desensitizasyonu da denenmektedir.<sup>20</sup>

TABLO I

## Beta Laktam Grubu Antibiyotikler

Penisilinler	Stafilokoklara Etkili Penisilinler	Psödomonaslara Etkili Penisilinler	Aminopenisilinler	Sefalosporinler
Penisilin G	Metisilin	Karbenisilin	Ampisilin	Sefalotin
P-nisilin V	Nafisilin	Mezlosilin	Amoksisilin	Sefazolin
	Oksasilin	Tikarsilin		Sefradin
	Klüksasilin	Piperasilin		İKİNCİ KUŞAK
	Dikloksasilin	Azlosilin		Sefcikzitin
	Fleksasilin			Sefamandol
				Sefcrisit
				Sefcranid
				Sefuroksim
				ÜÇÜNCÜ KUŞAK
				Sefctakzim
				Mokzalaktam
				Sefoperazon
				Seftizokzim
				Seftriakzon
				Sefmenokzim
				Seftazidim
				Sefsulodin



TABLO II

## Oral Penisilin Desensitizasyonu

Doz No.	Penisilin G (Ü)	Yol
1	100	Oral
2	200	Oral
3	400	Oral
4	800	Oral
5	1600	Oral
6	3200	Oral
7	6400	Oral
8	12800	Oral
9	25000	Oral
10	50000	Oral
11	100000	Oral
12	200000	Oral
13	400000	Oral
14*	200000	Subkütan
15*	400000	Subkütan
16*	800000	Subkütan
17	1000000	Intramus.

\* Bir ekstremiteye verin.

Doz aralıkları : 15-20 dakika.

TABLO III

## Parenteral Penisilin Desensitizasyonu

İnjesiyon No.	Konsantrasyon (ü/ml)	Her 15-20 dakikada injekte edilen miktar (ml)	İnjekte edilen ünite (Subkütan)
1	100	0.05	5
2		0.3	300
3		0.2	20
4		0.4	40
5		0.8	80
6*	1000	0.15	150
7		0.1	10
8		0.6	600
9*	10000	0.1	1000
10		0.2	2000
11		0.4	4000
12		0.8	8000
13*	100000	0.15	15000
14		0.3	30000
15		0.6	60000
16*	1000000	0.1	100000
17		0.2	200000
18		0.2	200000 (İM)
19		0.4	400000 (İM)
20			

Sürekli IV tedaviye penisilin G bir milyon ü/saat ile başlayın.

\* Pozitif deri testlerini tekrar edin.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Waldbott G L : Anaphylactic death from penicillin. *JAMA*. 139:526, 1949.
- 2 — Delace C, Irely N S : Anaphylactic deaths: A clinicopathologic study of 43 cases, *J Forensic Sci.* 17: 525, 1972.
- 3 — Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR et al. Nature and extend of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock, *Bull WHO*, 38: 159, 1968.
- 4 — DeSwarte R D : Drug alergy. In Patterson, R. (ed) *Allergic diseases*. 3rd. ed., Philadelphia: J.B. Lippincott 1985, 505-661.
- 5 — Spengler H, Deweck A L : Evaluation of genetic control of immune responses to penicillin in man, *Monorg Allergy*. 11:116, 1977.
- 6 — Green G R : Rosenblum A. Report of penicillin study group: American Academy of Allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 48: 331, 1975.
- 7 — Sullivan T J Penicillin allergy-diagnosis and manegement, *Geriatrics* 38: 63, 1983.
- 8 — Warrington R J, Simons F E R, Ho H W et al. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing. The Monitoba experience, *Can Med Assoc J.* 118 : 787, 1978.
- 9 — Levine B B : Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases in man, *N Engl J Med.*
- 10 — Fellner M J : Penicillin allergy 1976: A review of reactions, detection and current manegement. *Itn J Dermatol.* 15: 497, 1976.
- 11 — Sogn D D : Penicillin allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 74: 589, 1984.
- 12 — Sogn DD : Interim results of the NIAID Collaborative Clinical Trial of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults, *J Allergy Clin Immunol* 71: 147, 1983.
- 13 — Sullivan T J, Wedner H J, Shatz G S et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin. Immunol.* 68: 171, 1981.
- 14 — Levine B B, Zolov D M : Prediction of penicillin allergy by immunological tests, *J Allergy Clin Immunol* 43: 337, 1968.
- 15 — Van Dellen R G, Gleich G J : Penicillin skin tests as predictive and diagnostic aids in penicillin, in patients with penicillin allergy, *Med Clin North Am* .54: 997, 1970.
- 16 — Grieco M H, Dubin M R, Robinson J L et al. Penicillin hypersensitivty in patients with bacterial endocarditis, *Ann Intern Med.* 60:204, 1964.
- 17 — Green G R : Antibiotic therapy in patients with a history of penicillin allergy. In Stewart G T, McGovern, J P (eds) *Penicillin Allergy*. Springfield (IL) Charles C. Thomas, 1970.
- 18 — Adkinson N F : Penicillin alergy. In Lichtenstein L M, Fauci, A S (eds) *Current Therapy in Allergy and Immunology 1983-1984*. Philadelphia, BC Decker, 1983.
- 19 — Borish L, Tamir R, Rosenwasser L J. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 80: 314, 1987.
- 20 — Stark B J, Earl H S, Gross G N et al. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin *J Allergy Clin Immunol.* 79: 523, 1987.
- 21 — Sullivan T J, Yecies L D, Shatz G S et al. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered B-lactam antibiotics, *J Allergy Clin Immunol.* 69: 275, 1982.