

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK

ARI ALERJİSİ HAKKINDA NE BİLİYORUZ?

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Cihan URAL

DANIŞMAN
Doç. Dr. Okan GÜLBAHAR

İZMİR
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e ve tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Okan GÜLBAHAR olmak üzere Dr. Semih AKIN'a, Dr. Hakan ÇAMYAR'a, Dr. Pınar ÇETİN'e, Dr. Püsem PATIR'a ve İmmünoloji- Alerji Bilim Dalı poliklinik hemşiresi Neşfer BÜTÜNER'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ilgi ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Cihan URAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hymenoptera entematolojisi	4
2.1.1. Bal Arıları	5
2.1.2. Yaban Arıları (Vespidae)	8
2.2. Epidemiyoloji	11
2.3. Arı venomunda bulunan alerjenler	11
2.3.1. Bal Arısında Bulunan Alerjenler	14
2.3.2. Yaban Arısında Bulunan Alerjenler	15
2.4. Arı sokmalarına karşı oluşan reaksiyonlar	16
2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar	17
2.4.2. Alerjik Reaksiyonlar	17
2.4.3. Alerjik Olmayan Reaksiyonlar	20
2.4.4. Arı sokması ve Anafilaksi	21
2.5. Arı alerjisinde risk faktörleri	28
2.6. Tanı	30
2.6.1. Anamnez	30
2.6.2. Cilt Testleri	31
2.6.3. İnvitro Testler	33
2.6.4. Arı Sokmasına Bağlı Sistemik Reaksiyon Yaşadığı Halde Testleri Negatif Olan Olgular	35
2.6.5. Canlı Arı ile Provakasyon Testleri	36

2.7. Tedavi.....	36
2.7.1. Ortaya Çıkan Reaksiyonların Tedavisi	36
2.7.2. Sistemik Reaksiyon Öyküsü Bulunan Hastalara Yaklaşım ...	44
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	54
3.1. Olguların Seçimi	54
3.2. Yöntem	54
4. BULGULAR	59
4.1. Hastaların Alerji Kliniğine Başvuru Öncesi Dönemi	60
4.2. Bir Alerji Kliniğinde Arı Hastalarının Takibi	84
4.3. Venom İmmünoterapi Sonrası İzlem	102
5. TARTIŞMA	105
5.1. Hastaların Alerji Kliniğine Başvuru Öncesi Dönemi	105
5.2. Bir Alerji Kliniğinde Arı Hastalarının Takibi	112
5.3. Venom İmmünoterapi Sonrası İzlem	118
6. SONUÇLAR.....	120
7. KAYNAKLAR.....	121
8. EKLER	132

KISALTMALAR DİZİNİ

AAAAI	: Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
BAT	: Bazofil aktivasyon testi
CRP	: C- reaktif protein
EAACI	: Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi
GLR	: Geniş lokal reaksiyon
IgE	: İmmunglobulin E
IgG	: İmmunglobulin G
IL	: İnterlokin
İM	: İntramuskuler
INF	: İnterferon
İV	: İntravenoz
LT	: Lokotrien
NSAİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
PAF	: Platelet aktive edici faktor
PG	: Prostoglandin
RAST	: Radioallergosorbent test
SC	: Subkutan
slgE	: Spesifik immunglobulin E
SR	: Sistemik reaksiyon
TNF	: Tümör nekrosiz faktor
VİT	: Arı spesifik venom immünoterapisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo-1. Arı venom alerjenleri	13
Tablo-2. Mueller'e göre sistemik reaksiyonların sınıflandırılması	20
Tablo-3. Ring ve Messmer'e göre sistemik reaksiyonların sınıflandırılması.....	20
Tablo-4. Anafilakside görülme sıklığına göre semptom ve bulgular	23
Tablo-5. Anafilaksi immünopatogenezinde mast hücre ve bazofil mediatörlerinin rolü	25
Tablo-6. Anafilaksi nedenleri	27
Tablo-7. Arı sokması sonucu gelişen sistemik reaksiyonların tedavisi	38
Tablo-8. Akut anafilaksi tedavisi	43
Tablo-9. VİT sonrası sistemik alerjik reaksiyon riskinin arttığı durumlar ..	53
Tablo-10. Prik ve intradermal testin değerlendirilmesi.....	57
Tablo-11. Olguların demografik özellikleri	60
Tablo-12. Arıcılıkla ilişkiye göre indeks sokmanın özellikleri	61
Tablo-13. Cinsiyete göre indeks arı sokmasının özellikleri.....	63
Tablo-14. İndeks sokma sonrası genişlokal reaksiyonu olanlarda bir önceki sokulma	66
Tablo-15. Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddeti dağılımı.....	72
Tablo-16. Sistemik reaksiyonun başlama süresine göre olguların özellikleri	74
Tablo-17. Arı soktukten sonra entübe edilmiş olan olguların özellikleri ...	81
Tablo-18. İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan olgularda arıcinsine göre önceki arı sokmalarının özellikleri.....	82
Tablo-19. Lokal reaksiyonu olanlarda arı cinsine göre test sonuçları	85
Tablo-20. İndeks sokmaya neden olan arı cinsine göre prik sonuçları	87
Tablo-21. Arı cinsine göre intradermal test sonuçları	88
Tablo-22. Arı cinsine göre cilt testi (prik ve/veya İntradermal test) sonuçları	89

Tablo-23. İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyona neden olan arı cinsine göre cilt testleri negatif olan olgular	90
Tablo-24. Arı cinsine göre venom spesifik IgE (slgE) sonuçları.....	90
Tablo-25. Venom immünoterapi alan olguların özellikleri	95
Tablo 26. Arı cinsine göre idame tedaviye geçilmesi.....	96
Tablo-27. VİT alan olgularda VİT' e bağlı gelişen reaksiyonlar.....	98
Tablo-28. VİT süresince enjeksiyonlara bağlı sistemik reaksiyonu olan olguların özellikleri	99
Tablo-29. VİT süresince arı tarafından sokulmuş olan olgular.....	101
Tablo-30. Venom immünoterapisini yarıda bırakmış olan olguların VİT sonrası izlemi	103
Tablo-31. Venom immünoterapisini tamamlamış olan olguların VİT sonrası izlemi	104
Tablo-32. Geniş lokal reaksiyon veya sistemik reaksiyon tarif eden olgulardaki deri testi ve slgE ile saptanan arı venom duyarlılaşma oranları.....	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil-1. Arıların taksonomik sınıflandırılması.....	5
Şekil-2. Arı sokmalarına bağlı reaksiyonların sınıflandırılması	17
Şekil-3. Çalışmaya alınan olgular	59
Şekil-4. Cinsiyete göre arıcılıkla uğraşma oranları	62
Şekil-5. Cinsiyete göre indeks arı sokma yaşı	63
Şekil-6. Cinsiyete göre indeks arı sokmasının olduğu aylar	64
Şekil-7. Cinsiyet göre indeks arı sokmasının yeri	64
Şekil-8. Lokal reaksiyonu olan olguların yaşadıkları iller	67
Şekil-9. İndeks sokmada arıcılıkla ilgisi olan ve olmayanların sokan arı cinsine göre karşılaştırılması	68
Şekil-10. Arı cinslerinin müdahale durumuna göre sokma oranları	68
Şekil-11. Arının cinsi ile sistemik reaksiyona neden olan indeks sokulmanın olduğu aylar arasındaki ilişki.....	69
Şekil-12. Arı cinsine göre sokulmanın olduğu yerleşim yeri	70
Şekil-13. Cinsiyete göre arının soktuğu yerin dağılımı	70
Şekil-14. İndeks sokmada sistemik reaksiyonu olanlarda arının soktuğu yerin dağılımı.....	71
Şekil-15. Arının cinsine göre soktuğu yerin dağılımı.....	71
Şekil-16. Arı cinsi ile reaksiyon şiddeti arasındaki ilişki	73
Şekil-17. Reaksiyon şiddeti ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki	73
Şekil-18. Arı cinsi ile reaksiyon başlama süresi arasındaki ilişki.....	75
Şekil-19. a-Olguların yaşadığı illerin yüzdesi, b- İzmir dışından başvuran olguların yaşadığı illerin dağılımı	76
Şekil-20. İllere göre sistemik reaksiyona neden olan arı cinsleri	76
Şekil-21. Arı sokması ile tedavi uygulanması arasındaki süre.....	77
Şekil-22. Tıbbi tedavinin uygulandığı yerler.....	78
Şekil-23. Tıbbi tedavide uygulanan ilaçlar	78

Şekil-24. Tıbbi tedavinin uygulandığı merkezler ile uygulanmış olan tedaviler	79
Şekil-25. İlk müdahaleyi yapan birimlerin arı alerjisi olan hastalara yaklaşımı	80
Şekil-26. Alerji kliniğine yönlendirilme	80
Şekil-27. Arı tipleri arasında bir önceki sokulma ile indeks sokulma sonrası gelişen reaksiyon şiddetlerinin karşılaştırmalı oranları	83
Şekil-28. İndeks arı sokması ve önceki arı sokması sonrası gelişen sistemik reaksiyonun başlama süreleri	83
Şekil-29: Sistemik reaksiyonu olanlarda cilt testi sonuçları	86
Şekil-30. Cilt testi sonucuna göre RAST sonuçlarının dağılımı	91
Şekil-31. VİT alan olgular	94
Şekil-32. Olguların VİT almama nedenleri	96
Şekil-33. İdame doza geç çıkılma nedenleri	97
Şekil-34. VİT başlanmış olan olguların VİT'e uyumu	101
Şekil-35. Olguların VİT'i bırakma nedenleri	102

RESİMLER DİZİNİ

Resim No:	Sayfa No:
Resim-1. Bal arısının (<i>Apis mellifera</i>)soktuktan sonraki görüntüsü	6
Resim-2. Tüylü arı (<i>Bombus terrestris</i>).....	7
Resim-3. Ufak yaban arısı (<i>Vespula vulgaris</i>)	9
Resim-4. İri yaban arısı (<i>Vespa crabro</i>).....	10
Resim-5. Sarıca arı (<i>Polistes gallicus</i>).....	10
Resim-6. Adrenalin otoenjektörü ve kullanım şekli	46

ÖZET

Amaç: Arı sokmaları sistemik alerjik reaksiyonlara ve bazen de ölümcül anafilaktik reaksiyonlara neden olabilen bir durumdur. Ülkemizde arı alerjisi ile ilgili prevalans çalışmaları olmasına rağmen arı alerjisi tanısında kullanılan testler ve arı alerjisinde tedavi olarak uygulanan venom immünoterapisi (VİT) hakkında yeterli veri mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı arı alerjisi konusunda ülkemizde var olan bilgi açığını kapatmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine 1999-2010 yılları arasında başvurmuş olan ve arı alerjisi nedeniyle takip edilen 238 hasta alındı. Arı sokması sonrası alerjik reaksiyonu gelişen hastaların demografik bilgilerine, alerji kliniğine gelmeden önceki durumlarına, spesifik IgE antikor (sIgE) düzeylerine, prik ve intradermal cilt testi sonuçlarına ve VİT tedavisi bilgilerine hasta dosyalarının retrospektif olarak taranması sonucunda ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 238 olgunun 141'i (%59.2) kadındı ve reaksiyona neden olan son arı sokma yaş ortalaması 35.4 ± 12.5 (5-64)'ti. Arı sokması sonrası olguların 220'sinde (%92.5) sistemik reaksiyon (SR), 18'inde (%7.5) ise geniş lokal reaksiyon gelişme öyküsü vardı. Olguların %26'sının arıcılıkla ilgisi vardı. Olguların 114'ü (%47.9) bal arısı, 109'u (%45.8) yaban arısı ve 15'i (%6.3) cinsini bilmediği arı tarafından sokulmuştu. Her iki cinsiyette de en sık sokulma ellerden olmuştu. Yaban arıları daha yüksek oranda provakasyonsuz spontan sokmuştu. Temmuz (%28.7), Ağustos (%24.0) ve Eylül (%12.3) ayları arı sokulmasının en sık görüldüğü aylardı. İlkbaharda bal arısı, sonbaharda ise yaban arısı tarafından sokulmalar daha sıklıkla. Sistemik reaksiyonu olan olguların %76.4'ünde reaksiyon şiddeti 3. ve 4. derece, %23.6'sında ise 1. ve 2. derecedeydi. Boyun bölgesinden sokulanlarda reaksiyonların daha şiddetli olduğu belirlendi. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvuran olguların %24'ü alerji merkezine yönlendirilmişti. SR'ı olan olguların

%72.9'unda slgE düzeyi, %77.8'inde cilt testi (prik ve/veya intradermal) ve %84.8'inde slgE düzeyi ve/veya cilt testi pozitif bulundu. Test pozitifliği ile venom cinsi arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). SR'u olan 220 olgunun %35.5'inin adrenalin otoenjektörü temin ettiği öğrenildi. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan ve VİT önerilen 163 olgunun 83'üne (%50.9) VİT başlandı. Olguların 42'sine (%50.6) bal arısına karşı, 31'ine (%37.4) yaban arısına karşı, 10'una (%12.0) hem bal hem de yaban arısına karşı VİT başlandı. VİT süresince olguların %13'ünde sistemik, %12'sinde lokal, %6'sında lokal ve sistemik reaksiyon olmak üzere toplam %31'inde alerjik reaksiyon görüldü. VİT enjeksiyonlarına bağlı gelişen reaksiyonların %94'ü arı sokması sonrası gelişen reaksiyona göre hafif veya aynı şiddettedir ve üçte birine adrenalin tedavisi uygulama ihtiyacı oldu. VİT başlanmış olan 83 olgunun %25'i tedaviyi tamamlamıştı, %18'i yarıda bırakmıştı ve %57'si ise halen devam etmekteydi. VİT'i tamamlamış olan 21 olgudan 6'sının tekrar arı tarafından sokulmuş olduğu ve hiçbirinde sistemik reaksiyon gelişmemiş olduğu öğrenildi.

Sonuç: Arı alerjisi toplumda sık görülen ve ölümcül reaksiyonlara neden olabilen sağlık problemlerinden biridir. Arı alerjisi tanısında kullanılan cilt testleri ve invitro testlerin duyarlılıkları yüksektir. Acil durumda uygulanan adrenalin otoenjektörü yeterli düzeyde temin edilememektedir. Tedavi olarak uygulanan VİT etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Olguların sağlık kuruluşlarından alerji kliniklerine yönlendirilmemeleri, immünoterapinin uzun ve zahmetli bir tedavi olması nedeniyle yeterli düzeyde olguya VİT başlanamamaktadır.

Anahtar kelimeler: Arı alerjisi, anafilaksi, deri testi, venom immünoterapisi

ABSTRACT

Background: Hymenoptera stings can cause severe systemic allergic reactions and occasionally fatal anaphylaxis. Although some studies have been made in our country about the prevalence of hymenoptera allergy, sufficient data are not available about the tests used in diagnosis of venom allergy and about the treatment of venom immunotherapy (VIT). The purpose of this study is to increase our current limited knowledge about the venom allergy.

Method: 238 Hymenoptera venom allergic patients who were admitted to Allergy and Immunology Department of Ege University School of Medicine between 1999-2010 were included in the study. Demographic information of patients who develop an allergic reaction after stings, data before coming to allergy clinic, specific IgE antibody (sIgE) levels, prick and intradermal skin test results and treatment information achieved by scanning the patient files retrospectively.

Results: Of the 238 patients 141 (59.2%) were female, and mean reaction age was 35.4 ± 12.5 (5-64). After bee sting, 220 patients had developed (92.5%) systemic reaction (SR) and 18 patients (7.5%) had developed large local reaction. 62 cases (26%) were beekeepers or relatives of beekeepers. *Apis mellifera* was recognized by 114 cases (47.9%) of subjects as their last stinging insect, *vespula* in 109 (45.8%) and 15 (6.3%) were not able to identify the bee. In both sexes the most common stung site were hands. *Vespulas* more commonly stung without provocations. Bee stings were most frequently seen in July (28.7%), August (24.0%) and September (12.3%). In the spring honey bee stings and in the fall wasp stings were more common seen. According to Mueller's classification, 76.4% of patients with systemic reactions had grade 3 or 4, 23.6% had grade 1 or 2 reactions. The most severe reactions were seen when stung from the neck. 24% of patients admitted to health facilities due to bee sting had been referred to the allergy

center. 72.9% of the patients with systemic reactions had positive sIgE levels, 77.8% had positive skin tests (prick and / or intradermal) and 84.8% had positive sIgE level and / or skin test. There were no difference seen between test positivity and bee type. 35.5% of 220 patients obtained epinephrine autoinjectors. From 163 cases with systemic reactions that VIT suggested, only 83 (50.9%) had started VIT. The cases started VIT, 50.6% were against apis, 37.4% against vespula, 12% against both apis and vespula. During the VIT 13% of patients developed systemic, 12% developed local, and 6% developed both local and systemic reactions, totally reactions were seen in 31%. After VIT injections adverse events seen in 94% of cases that is similar or lighter in severity compared to bee stings, and one third of the cases needed adrenaline treatment. From 83 patients that started VIT, 25% had completed the treatment, 18% left treatment and 57% was still continuing immunotherapy. 6 of 21 patients who completed VIT were restung after immunotherapy and among this group no systemic reactions were seen.

Conclusion: Venom allergy is an important health problem that can cause frequent and fatal reactions. Skin tests and in vitro tests that are used in diagnosis of venom allergy have high sensitivity. Epinephrine autoinjectors that are used in emergency treatment can't be obtained adequately. VIT is applied as an effective and safe treatment modality. Because health staffs do not direct patients to the immunology clinics, the VIT treatment period being long and hard to apply, VIT cant be started in all patients who need it.

Key words: Hymenoptera venom allergy, anaphylaxis, skin test, venom immunotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonlar gelişmekte ve bu reaksiyonlar ölümcül olabilmektedir. Arılar çoğu kez kızdırıldıklarında veya kendilerini tehdit altında hissettiklerinde, bazen de sebepsiz yere sokabilirler. İğneleri ile sokan böcekler Hymenoptera (zar kanatlılar) takımına ait olan arılar (apis mellifera: balarısı; vespula spp: yaban arısı; polistes: sarıca arı; vespa spp: iri yaban arısı, eşek arısı) ve ateş karıncalarıdır (solenopsis). Hymenoptera'ların neden olduğu böcek sokmalarının genel toplumdaki sıklığının %56.6 ile %94.5 arasında olduğu bildirilmiştir ¹. Arı sokmalarında çoğu kez ağrı, şişlik, kızarıklık olur ve genellikle soğuk uygulama, antihistaminik gibi basit tedavi ile birkaç saat ya da gün içinde kaybolur. Daha geniş lokal reaksiyonlar (GLR) yetişkinlerin %10-15'inde görülür ve 1 haftada kaybolur. Sistemik alerjik reaksiyonların yetişkinlerde %3, çocuklarda %0.4-0.8 oranında görüldüğü bildirilmiştir ^{2,3}. Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise bu oran %2.2 olarak bulunmuştur ⁴. Böcek sokmasına bağlı ilk anafilaksi kaydı MÖ 2641 yıllarında Mısır firavunu Menes'in yaban arısı sokması sonucu anafilaksiden ölmesi ile kayıtlara geçmiştir ⁵. Amerika Birleşik Devletleri'nde her sene yaklaşık 40 kişinin böcek sokmalarına bağlı reaksiyonlar sonucu öldüğü; gerçek sayının bunun da üzerinde olabileceği bildirilmektedir ². Son zamanlarda postmortem alınan kan örneklerinde serum triptaz düzeyinde yükselme yanında venoma spesifik IgE antikorlarının da bulunduğu saptanmıştır. Bütün bu bulgular izah edilemeyen ani ölüm olgularının en azından bir bölümünün arı sokmasına bağlı gelişebileceğini düşündürmektedir ⁶.

Arı sokması sonucu sistemik alerjik reaksiyon gelişme öyküsü olan olgularda ikinci bir arı soktuğunda reaksiyonun görülme riski daha da artmaktadır ve ilkinde reaksiyon hafif bile olsa tekrarında daha ciddi reaksiyon gelişme olasılığı vardır. Bu durum anafilaksi riski olan kişilerin yaşamını olumsuz yönde etkilemekte ve arı sokacak korkusuyla sıklıkla yaşam tarzlarını değiştirmelerine neden olmaktadır ⁷.

Arı sokmasına bağlı ciddi sistemik reaksiyon yaşayan olgulara başlıca tedavi yaklaşımları koruyucu önlemler, medikal tedavi ve spesifik venom immünoterapisidir. Arı spesifik venom immünoterapisi (VİT) arı sokmasına karşı gelişen ciddi alerjik reaksiyonlardan korunmak için uygulanan tedavi yöntemidir. Ciddi anafilaktik reaksiyon gelişmiş, cilt testi ve/veya venom spesifik IgE antikorları pozitif kişilere olası ölüm riski nedeniyle immünoterapi başlanmalıdır. Bu tedavi yöntemi ile immunglobulin E (IgE) aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu klinik ve laboratuvar olarak doğrulanmış hastalarda alerjinin giderek artan subklinik dozlarda verilerek immün cevabın değiştirilmesi, dolayısıyla tekrarlayan arı sokmalarında arı venomuna bağlı ciddi ve hayatı tehdit edici semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Bu tedavi yöntemi çoğu hasta için 5 yıl sürmektedir. Bazı hastalar için daha uzun ve hatta ömür boyu devam etmesi gerekebilir. Venom immünoterapi oldukça başarılı bir tedavi yöntemidir. Standart dozlarda (100 µg) koruyuculuk yaban arısı için %85-90, balarısı için %75-80 oranında bildirilmektedir. Daha yüksek dozlara ulaşıldığında (300 µg) başarı oranı %98'lere kadar çıkabilmektedir ^{8,9}. Bu tedavi yöntemi oldukça başarılı olsa da bazıları oldukça ciddi ve hayatı tehdit edici olabilen yan etkileri de vardır⁷.

Ülkemizde arı alerjisi ile ilgili prevalans çalışmaları yapılmış olmasına rağmen arı alerjisi ve tedavi olarak uygulanan arı spesifik venom immünoterapisi hakkında yeterli veri mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı ülkemizde arı alerjisi hakkında mevcut kısıtlı bilgilerimizi artırmaktır. Bu amaçla en çok soruna yol ačan arılar, arıların hangi aylarda sokmaya eğilimli olduğu, olguların en çok nerede ve nereden soktuğu, soktuktan sonra ne gibi reaksiyonlar meydana geldiği, bu reaksiyonlara tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavi uygulandıysa tedavinin uygun olup olmadığı, arı sokması sonrası sistemik reaksiyon gelişen olguların özellikleri, olguların arı alerjisi hakkında bilgileri, alerji polikliniğine arı sokmasından ne kadar süre sonra başvurdukları, alerji polikliniğine yönlendirilme oranları, arı alerjilerine ilk müdahale yapan birinci basamak hekimlerin arı alerjisine yaklaşımları, alerji polikliniğine başvuran olgularda arı alerjisi için yapılan testler, testler ile klinik arasındaki ilişkiler, VİT başlanılma oranları, VİT sırasında görülen yan

etkiler, VİT'e uyum ve bu uyumu etkileyen etmenler, VİT'in etkinliği, olguların arıdan kaçınma yöntemlerini uygulayıp uygulamadıkları ve adrenalin otoenjektörü alıp almadıkları konuları araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

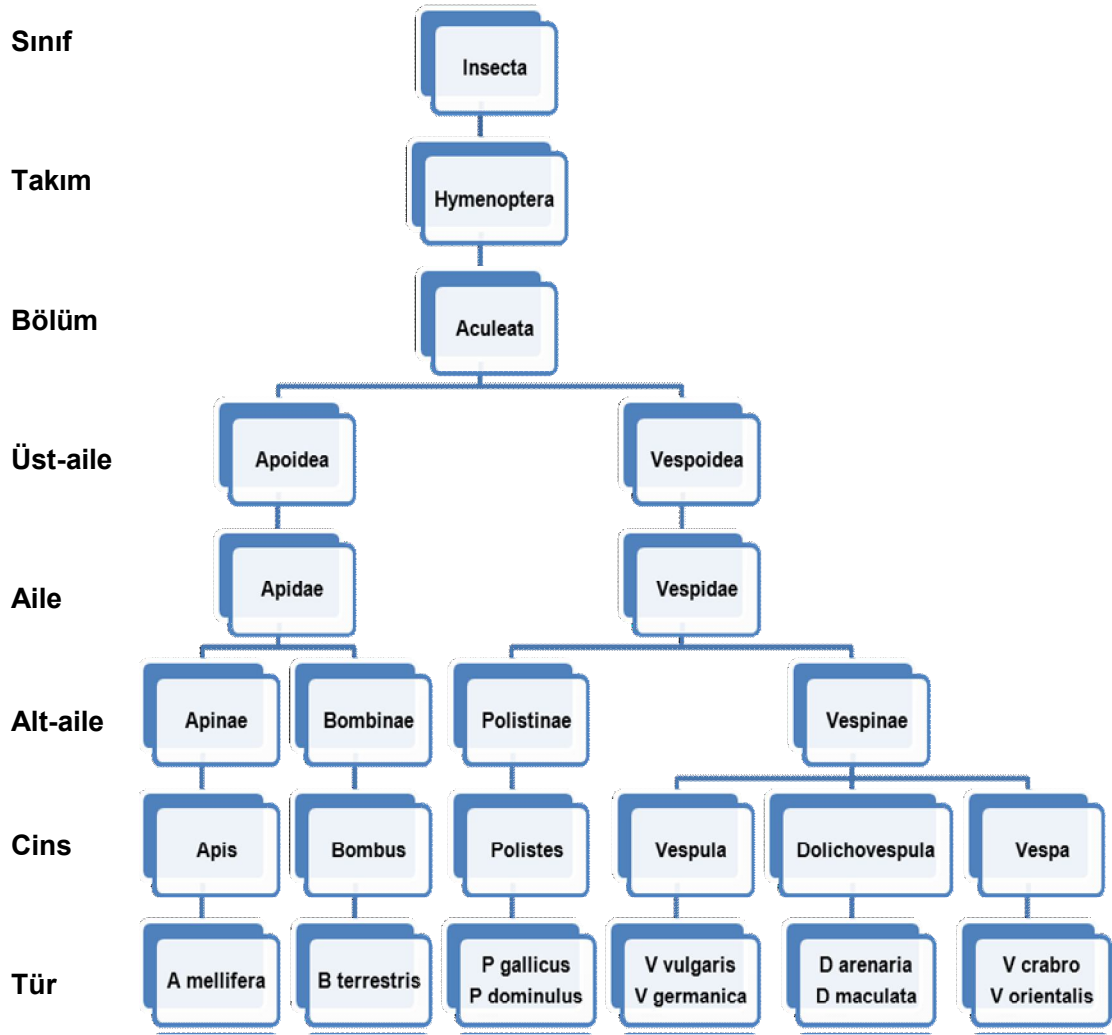
Günlük yaşamımızda en çok karşılaşılan ve anafilaksi gibi önemli reaksiyonlara yol açan böcek türü İnsecta sınıfının Hymenoptera takımıdır. Hymenoptera kelimesi eski Yunanca'da membran anlamına gelen 'hymenos' ve kanat anlamına gelen 'ptera' kelimelerinden türemiştir. Çeşitli arı ve karınca türlerini kapsayan, dört adet membranımsı kanadı olan böceklere verilen genel isimdir.

Hymenoptera grubu içinde en sık karşılaşılan böcek sokmaları, arılara bağlı olarak meydana gelenlerdir. Alerji açısından önemli olan hymenopteralar üç aileden oluşurlar. Bunlar vespidae, apidae ve formicidae'dir ^{10,11}.

Vespula türleri Amerika'nın kuzeyinde ve Avrupa'da en sık sorumlu arılar iken, Avrupa'nın Akdeniz kıyılarında polistes ve vespula türleri daha sık görülmektedir. Ülkemizde en sık bal arısı (*Apis mellifera*) ve yaban arısı (*Vespula vulgaris*) ile reaksiyon görülmektedir.

Hymenoptera (zar kanatlılar)'nın sınıflandırması

-Apidae	<i>Apis mellifera</i> (bal arısı) <i>Bombus</i> türleri (tüylü arı)
-Vespidae	<i>Vespula</i> türleri (ufak yaban arısı,sarı arı) <i>Vespa</i> türleri (iri yaban arısı, eşek arısı) <i>Dolichovespula</i> türleri (eşek arısı) <i>Polistes</i> türleri (sarıca arı, eşek arısı)
-Formicidae	<i>Solenopsis invicta</i> (ateş karıncası)



Şekil-1. Arıların taksonomik sınıflandırılması

2.1.1. Bal Arıları

Apis mellifera (bal arısı) ve *bombus* (tüylü arı) Apidae üst ailesine ait olup tahrik edilmedikçe sokmazlar. Ancak bal arıları hem balından yararlanmak hem de bitkilerin fertilizasyonu amacıyla çok sık kullanıldıkları için bal arısı sokması fazla görülmektedir ¹².

Apis mellifera ağaç kovuğu, kaya çatlakları gibi kapalı boşluklarda birden fazla paralel petek yapar. Yuvasını toprak ya da toprağa yakın, ağaç kovukları ya da oyuklara yaptıklarından sıklıkla ayak civarından sokarlar. Bal arılarının sokma eylemi savunma davranışının bir parçasıdır ve yuvasının tehdit edildiğini hisseden arılar sokma eylemine geçerler. Sadece dişi arıların

iğneleri olduğundan yalnızca dişi arılar sokabilir. Bal arısının iğne aparatı son abdomen halkaları arasında iğne odacığı içinde yer alır. Arı venomu, arının karnının alt tarafında bulunan özel bezlerden salgılanarak, iğnesine yakın bölgede bulunan venom kesesinde depolanır. Arı soktuğunda arının karın kısmında bulunan venom kesesi kasılarak venomu kurbanı boşalır. İşçi arı sokma eyleminden sonra iğnesini soktuğu yüzeyden çıkarmaya çalıştığı zaman iğnenin kancaları deriye takılır ve iğneyi çıkaramaz. Bunun sonucunda sindirim sisteminin bir kısmı ile iğne aparatını kaybeden işçi arı bir süre sonra ölür ¹¹. Bu özellikleri sokan arının hangisi olduğunu anlamada yardımcı olabilen önemli bir ipucudur (Resim 1).



Resim-1. Bal arısının soktuktan sonraki görüntüsü

Bal arısı kolonisinde 3 farklı birey bulunur. Koloni; bir ana arı, mevsime bağlı olarak bir kaç binden 60 bine kadar değişen sayıda işçi arılar ve sadece ilkbahar ve yaz mevsiminde yetiştirilen bir kaç yüzden bir kaç bine kadar değişen sayıda erkek arılardan oluşmaktadır ¹³.

Ana arı, uzun abdomeni ile diğer koloni bireylerinden kolaylıkla ayrılır. Yumurtlama dışında başka bir görevi olmayan ana arı, üreme mevsiminde günde 1500-2000 yumurta yumurtlayarak koloninin sürekliliğini sağlar. Ana arı kolonideki en uzun ömürlü bireydir; genellikle 2-3 yıl yaşar. İşçi arıların balmumundan yaptıkları özel hücrelerde (ana arı yüksüğü) başkalaşımını tamamlayan ana arı ergin bir birey olarak yüksükten çıktıktan sonra

yaşamının ilk günlerinde erkek arılarla çiftleşmek için kovanından ayrılır. Çiftleşmelerini tamamlayan arı bir kaç gün sonra yumurtlamaya başlar ve koloni oğul vermedikçe bir daha kovanından ayrılmaz ¹³.

Erkek arıların genç ana arılar ile çiftleşme dışında hiç görevleri yoktur. Yaşamlarını sürdürmeleri için gerekli besini kovan içindeki hazır stoktan sağlarlar.

İşçi arılar ana arının döllenmiş yumurtalarından gelişen ve koloninin büyük kitlesini oluşturan bireylerdir. İşçi arılar çiftleşme yeteneği olmayan kısır dişi bireylerdir. Bal arısı kolonisinin üretken olması ana arının döllenmiş yumurtalarından gelişen işçi arıların üretimine bağlıdır. İşçi arılar ise, ana arının yumurtalarından gelişen bireylerin bakım ve beslenmesi görevini üstlenerek üremeye katkıda bulunurlar ¹³.

Bombus türleri (tüylü arı), bal arılarına benzer olarak saldırgan değildir ve genellikle sebepsiz yere sokmazlar (Resim 2). Bal arısı venomuna alerjik hastalar genel olarak, yakın aile bağlarına bağlı olarak bombus arısı venomu ile de yüksek oranda çapraz reaksiyon verirler ¹³. Seracılıkta bitkilerin döllenmesi için kullanıldıklarından bombus arısına bağlı sokulmalar daha çok sera çalışanlarında görülür.



Resim-2. Tüylü arı (*Bombus terrestris*)

2.1.2. Yaban Arıları (Vespidae)

Vespula, Vespa, Dolichovespula ve Polistes cinsleri Vespidae üst ailesine dahildir (bkz. Şekil 1). Yaban arıları kovanlarını toprağa, kütüklerin altına veya duvar içlerine yaparlar. İnsanlar bahçede, çim biçerken ya da piknik yaparken en fazla yaban arısı ile karşılaşılırlar. Yaban arıları özellikle şekerli gıda maddeleri ile beslendiklerinden çöp tenekeleri etrafında sık bulunurlar.

Hareket etmeden belli bir yerde kalıp sonra birden ok gibi fırlayan karakteristik uçuş özelliğine sahiptirler. Çok agresiftirler, en ufak bir uyarıya ve provoke edilmeseler de sokabilirler. Birkaç kancası olan iğnelerini bırakmadıklarından ölmeden birçok kez sokabilirler. İğnelerini larvalarına gıda sağlamak amacıyla böcekleri paralyze ederek öldürmek için kullanırlar. Vespula venomu en çok alerjik reaksiyona neden olan venomdur.

Yaban arıları özellikle yazın sonları ve sonbaharda sokarlar. Mevsimsel farklar dışında bölgelere göre de değişik türler böcek sokmasından sorumlu olurlar. Yaban arıları genellikle orta büyük veya büyük arılardan oluşur. Vücut uzunlukları 13 mm'den 35 mm'ye kadar değişir. Vücutları sarı ve siyah renkli desenlerle bezenmiştir. Kolonide kraliçe, işçiler (kısır dişiler) ve erkek bireyler bulunur. Sosyal yaşayan türler yuvalarını genellikle ağaç kovuklarına, çatı altlarına, duvarlardaki yarıklara ve toprak altına yaparlar. Bu familyanın dişileri sokucu bir iğneye ve buna bağlı olarak bir zehir organına sahiptirler. Erkeklerde sokucu iğne bulunmamaktadır. Vespidae familyasının Vespinae alt familyası türlerinin iğneleri güçlüdür. İnsan ve hayvan derisini kolayca sokabilirler. Zehir organına bağlı bezlerden bir alarm feromonu salgılanır. Bu feromonun kokusu diğer bireyleri sokma davranışına iter ve saldırgan hale getirir ^{13,14}.

A. Ufak Yaban Arıları (Vespula germanica ve Vespula vulgaris)

Kraliçe 16-19 mm, işçiler 11-14 mm, erkekler ise 13-17 mm uzunluğundadır. Baş ve toraks genellikle siyahtır ve sarı renkli kanatlar ve desenler abdomen bölümünde de yer almaktadır (Resim 3). Uçuş zamanları nisandan ekime kadar uzanabilmektedir. Ufak yaban arıları, bahçelerde,

lokantalarda, pastanelerde özellikle yaz aylarında sıklıkla görülür. Oldukça saldırgandırlar. Özellikle yuvalarında rahatsız edildiklerinde alarm feromonu yayarlar ve koloni bireyleri saldırmaya ve sokmaya yönelirler. *Vespula* türleri genellikle step arazi ile birlikte çam ve meşe ormanlarında yaygındır ^{13,14}.



Resim-3. Ufak yaban arısı (*Vespula vulgaris*)

B. İri Yaban Arıları (*Vespa crabro* ve *Vespa orientalis*)

Yaban arılarının en büyüklerindendir. Boyları, kraliçenin 25-35 mm, erkeklerin 21-28 mm ve işçilerin 18-24 mm olabilmektedir. Vücutları, siyah, sarı ve kırmızı desenlerle bezenmiştir. Uçuşları nisan ayından ekim ayına kadar sürmektedir (Resim 4).

Ufak yaban arıları ile karşılaştırıldığında çok daha sakin ve saldırgan olmayan yaban arılardır. Yuvalarına fazla yaklaşmadığı ve rahatsız edilmedikleri sürece, fazla tehlike oluşturmazlar. *Vespa* türlerine daha çok yerleşim yerleri civarında, meyve bahçelerinin çevresinde ve 1300 m'ye kadar yükseltilerde rastlanmaktadır ^{13,14}.



Resim-4. İri yaban arısı (*Vespa crabro*)

C. Sarıca Arı (*Polistes gallicus*)

Polistinae alt familyasının en yaygın türü *Polistes gallicus*'tur. Kraliçe 13-18 mm, işçiler ve erkekler 12-15 mm boyunda olabilmektedir. Vücutları siyah ve sarı leke ve bantlarla bezenmiştir. Baş kapsülleri sarıdır. Üzerinde siyah lekeler bulunmaktadır (Resim 5). Uçuş zamanları diğer sosyal yaşayan türlerde olduğu gibi nisan'dan ekim'e kadar sürer. Bu tür oldukça saklı bir yaşam sürdürmektedir. Kraliçeler, yuvalarını çatı altlarında, kiremit altlarında, duvarların yarık ve çatlaklarında, korunmuş ortamlarda yapmaktadırlar. Akdeniz'de en yaygın bulunan *Polistes dominulus* cinsidir. Türkiye'de Polistinae alt familyasının sadece *Polistes* cinsi bulunmaktadır¹⁵



Resim-5. Sarıca arı (*Polistes gallicus*)

2.2. Epidemiyoloji

Arı sokmasına bağlı gelişen alerjik reaksiyonlar her yaşıta görülebilir ve düşünöldüğünden daha yaygındır. Arı alerjisi hayatı tehdit eden reaksiyonlara yol açabileceği için klinik bakımdan önemlidir ^{11,16}.

Ölkemizde Kalyoncu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşam boyu arı tarafından sokulma oranı %94.5, son bir yıl içinde sokulma oranını %20.4 olarak tespit edilmiştir ⁴.

Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, arı sokmalarında alerjik reaksiyon riskinin%2.8- 28.7 arasında değiştii gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁸.

Amerika'da böcek sokması sonrası sistemik reaksiyon (SR) sıklığı %0.5-3.3 arasında değişmektedir ⁷. Avrupa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda sistemik reaksiyon sıklığının %0.3-7.5 arasında değiştii saptanmıştır ¹⁶. Ölkemizde bu oranın %2.2 olduğu bildirilmektedir ⁴. GLR sıklığı yetişkinlerde %2.4-%26.4 arasında deęişmektedir¹⁶.

Yetişkinler ve çocuklar arasında prevalans ve reaksiyon tipleri bakımından farklılık vardır. İzole akut ürtikeryal reaksiyonlar, yetişkinlerdeki bal arısı ve yaban arısına sistemik reaksiyonların yaklaşık %15'inden sorumlu iken çocuklardaki sistemik reaksiyonların yaklaşık %60'ından sorumludur ^{6,16}.

Potansiyel olarak hayatı tehdit edici reaksiyonların oranı çocuklarda %0.4-%0.8 iken erişkinlerde %3'e kadar çıkmaktadır ³. Arı sokması riski, yaşla beraber artmaktadır. Mortalite oranları ise yapılan çeşitli çalışmalara göre 0.03–0.48/1000000 arasında değişmektedir ^{1,16,19}. Avrupa'da arı sokması sonucu yıllık ölümler 150 iken, ABD'de 40 vaka olarak bildirilmektedir ¹.

Fatal reaksiyonların göröldüğü kişilerin %40-%85'inde daha önceden anafilaktik reaksiyon öyküsü yoktur ²⁰.

2.3. Arıda Bulunan Alerjenler (Venom Alerjenleri)

Arı venomunun içindeki alerjenler cinse göre farklılık göstermektedir. Venom arının karın bölümünde bulunan özel bezlerden salgılanır ve iğnesinin dibinde bulunan zehir kesesinde toplanır. Birkaç günlük yavru arıların zehir

keseleri genellikle boştur. Buna karşın arı büyüdükçe zehir miktarı da artar. Yirmi günlük bir arı ömrü boyunca taşıyabileceği zehir miktarını kesesinde toplamıştır. Arı venomlarında alerjiden sorumlu protein ve peptid yapısında bir takım maddeler bulunur²¹.

Arı venomları amin, enzim ve protein yapısındaki maddelerin karışımından oluşmuşlardır. Venomun alerjiye neden olan kısmı protein yapısındadır. Proteinlerin molekül ağırlıkları 13.000-50.000 Da arasında değişmektedir¹¹. Protein yapısındaki venom komponentleri apamin ve melittindir. Enzim yapısında olanlar ise fosfolipaz, hyalüronidaz, proteaz, asit fosfatazdır. Apamin ve histamin hedef canlının paralize edilmesinde görevlidirler²².

Venomların çoğu sokma sonrası meydana gelen kaşıntı, yanma ve ağrıdan sorumlu tutulan vazoaktif aminler (histamin, dopamin, noradrenalin), asetilkolin ve kinin içerirler. Yan etkileri en aza indirmek için biyolojik aminlerin çoğu cilt testinde ve immünoterapide kullanılan venomlardan uzaklaştırılmaktadır¹¹.

Bal arısının majör alerjeni fosfolipaz A2, yaban arısının majör alerjeni ise antijen 5'tir. Türlerin kendi aralarında belirgin çapraz reaktivite bulunmaktadır. Ancak her iki venomda da bulunan hyalüronidazlar %50'ye varan oranda sekans benzerliği gösterdiğinden iki tür arasında görülen çapraz reaksiyon sebeplerinden biri olarak görülür¹⁶. Arı venom alerjenleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Bir bal arısı iğnesinin enjekte ettiği zehir protein miktarı tutarlı şekilde 50 µg ölçüsündedir; fakat yaban arılarının enjekte ettiği zehir miktarı değişkendir; 2-20 µg/iğne ölçüsünde olduğu tahmin edilir¹⁶.

Alerjenlere karşı gelişen immünolojik cevaplar belli düzeyde HLA tipleri ile belirlenmektedir. Yaşamları boyunca arı tarafından sokulmamış kişi sayısı çok azdır. Ancak bunların sadece bir kısmında alerjik reaksiyonlar gelişmektedir. Ayrıca, bazı ailelerde Hymenoptera duyarlılığının daha fazla görüldüğü bulunmuştur²³. Bu bulgulara dayanarak venom alerjisinde IgE cevabının kısmen HLA Sınıf II genleriyle kontrol edilebileceği ileri sürülmektedir^{24,25}.

Arı venomları Dünya sağlık örgütünün geliştirdiği isimlendirme sistemine göre tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütünün geliştirdiği isimlendirme sistemine göre, 3 italik karakter genusu, 1 italik karakter türü göstermekte ve spesifik alerjen için de tanımlama sırasına göre bir Romen rakamı verilmektedir (örnek: Api m1).

Tablo-1. Arı venom alerjenleri

Arı	Alerjen	İsim	Molekül ağırlığı (kDa)	Majör /minör *	Rekombinant	Etkileri
Apis mellifera	Api m 1	Fosfolipaz A2	16	Majör	Evet	Dokuda zehir bileşenlerinin yayılmasını sağlar
	Api m 2	Hyalüronidaz	43	Majör	Evet	Dokuda zehir bileşenlerinin yayılmasını sağlar
	Api m 3	Asit fosfataz	49	Majör?	Evet	
	Api m 4	Melittin	2.9	Minör	Evet	Hücre membran hasarı yapar
	Api m 6		7.9	Minör		
		Proteaz	39	Majör?		
Bombus	Bom p 1	Fosfolipaz A2	16	Majör		
	Bom p 4	Serin proteaz	28	Majör?		
Vespula vulgaris	Ves v 1	Fosfolipaz A1	35	Majör	Evet	
	Ves v 2	Hyalüronidaz	45	Majör	Evet	Dokuda zehir bileşenlerinin yayılmasını sağlar
	Ves v 5	Antijen 5	25	Majör	Evet	Dokuda zehir bileşenlerinin yayılmasını sağlar
Dolicho vespula	Dol m 1	Fosfolipaz A1	35	Majör	Evet	
	Dol m 2	Hyalüronidaz	45	Majör	Evet	
	Dol m 5	Antijen 5	25	Majör	Evet	
Polistes annularis	Pol a 1	Fosfolipaz A1	34	Majör		
	Pol a 2	Hyalüronidaz	28	Majör		
	Pol a 5	Antijen 5	23	Majör	Evet	
Vespa crabro	Vesp c 1	Fosfolipaz A1	34	Majör?		
	Vesp c 5	Antijen 5	23	Majör?		

* :Arıya alerjik hastaların %50'den fazlasında IgE antikorlarının oluştuğu venom proteinlerine majör alerjenler denilmektedir.

2.3.1. Bal Arısında Bulunan Alerjenler

Bal arısı venomu farklı glikoproteinlerin karışımından oluşmuştur²⁶. Bunların birçoğu alerjenik özellikte değildir. Bal arısı venomu duyarlı kişilerde bu proteinlerin birçoğuna karşı IgE antikorları gelişir. Bal arısı venomunda bulunan majör alerjenler fosfolipaz A2 (Api m1), hyalüronidaz (Api m2), düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan Api m6, asit fosfataz, alerjen C ve yüksek molekül ağırlıklı birçok proteindir^{27,28}.

Melittin (Api m4) bal arısı venomunun kuru ağırlığının %50'inden fazlasını oluşturmaya rağmen hastaların az bir kısmında bu polipeptide karşı IgE antikorları oluşur²⁹. Bal arısı venomunda daha az oranda adolapin, minime ve proteaz inhibitörü gibi molekül ağırlıkları 3 000-12000 Da arasında değişen ve IgE antikorunu bağlama özelliği olmayan farklı protein yapıları da bulunmaktadır^{30,31}.

Bal Arısı Majör Alerjenleri:

- 1) Fosfolipaz A2 (Api m1): Moleküler ağırlığı 19000 Da olan bir enzimdir. 134 aminoasitten oluşmaktadır, yanı sıra karbonhidrat yapısına da sahiptir. Bu enzim yağ asitlerini sahip oldukları fosfotidilkolin yapılarının iki farklı yerinden ayırır. Bal arısı fosfolipazı oldukça güçlü bir alerjendir, inhalasyon yoluyla da alerjenik etki gösterir. Venom kuru ağırlığının %7-15'ini oluşturur.
- 2) Hyalüronidaz (Api m2): Moleküler ağırlığı 47000 Da'dır. Api m2 350 aminoasitten oluşmaktadır, 2 adet disülfid köprüsü içerir. 3 adet karbonhidrat yapısında bağlanma bölgesi vardır. Venom kuru ağırlığının %0.5-1.5'ini oluşturur.
- 3) Asit fosfataz: Moleküler ağırlığı 49000 Da'dır. Homodimer ünitelerden oluşmuştur. Venom kuru ağırlığının yaklaşık %1'ini oluşturur.
- 4) Alerjen C: Molekül ağırlığı 95 000 Da'dır. Tek bir zincirden oluşmuştur. Labil yapıda bir enzimdir. Venom kuru ağırlığının %0.5'ini oluşturur.
- 5) Melittin (Api m4): Moleküler ağırlığı 2846 Da olan 26 aminoasitten oluşmuş tetramer yapısında bir peptiddir. Melittin memeli hücrelerinde Na-K ATP'az ve H-K ATP'az kanallarını inhibe eder ve hücre içerisine Na ve Ca girmesine neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda eritrositleri parçalar. Melittin enjeksiyonları ile arı sokmaları ardından oluşana benzer şekilde

ağrı ve inflamasyon meydana gelir. Arı alerjisi olan hastaların yaklaşık yarısında melittine karşı IgE antikorları mevcuttur.

- 6) Api m6: Moleküler ağırlığı 7190-7808 Da arasında değişen bir proteindir. Arı alerjisi olan hastaların %42'inde bu proteine karşı IgE antikorları mevcuttur. Apim 6 arı venomunun yaklaşık %1-2'ini oluşturmaktadır.
- 7) Proteaz: Molekül ağırlığı 39 000 Da'dır. Arı alerjisi olan hastaların %80'inde bu proteine karşı IgE bulunmaktadır.

2.3.2. Yaban Arısında Bulunan Alerjenler

İnsanlarda alerjik reaksiyonlara neden olan yaban arıları *Vespula*, *Dolichovespula*, *Vespa* ve *Polistes* cinsleridir. Yaban arısı venomları birçok küçük, alerjenik olmayan ancak fizyolojik olarak aktif molekül ve yüksek molekül ağırlığa sahip 4 adet önemli alerjenik yapıda protein ve minör alerjenleri oluşturan bir kaç eser protein barındırırlar. Yaban arısı majör alerjenleri antijen 5 (Ves m5), fosfolipaz A1 (Ves m1), hyalüronidaz (Ves m2), proteazlardır^{32,33}.

Yaban Arılarının Majör Alerjenleri:

- 1) Antijen 5: Omurgasızlarda bulunan bir nörotoksin olup moleküler ağırlığı 23 000 Da'dur. Yaban arıları alt familyası ve türlerinde bulunan her bir antijen 5 molekülü yaklaşık 205 aminoasitten oluşmuştur. Birbirine yakın türlerde antijen 5 %98.5'e varan oranlarda benzer yapıdadır, ancak *vespula* ve *polistes* gibi birbirine uzak türlerde benzerlik oranı %57.5 kadar düşük oranlardadır. Antijen 5 molekülü açısından yaban arıları türleri arasında %80 ve üzerinde benzerlik olması alerjik hastalarda her iki arı türüne çapraz reaktivite sağlarken, %70-80 oranında benzerlik olması genellikle çapraz reaksiyon, %50 ile %70 arasında benzerlik olması zaman zaman çapraz reaksiyon gelişmesine neden olur²².
- 2) Fosfolipaz A1 (Ves m1): Bal arısı fosfolipazı ile bağlantısı yoktur. Molekül ağırlığı yaklaşık 33500 Da olup 300 aminoasit uzunluğundadır. Bu enzim lipoprotein lipaz ailesine aittir ve şimdiye kadar tanımlanmış hiçbir fosfolipaz A2 enzim grubu ile bağlantısı yoktur³⁴.
- 3) Hyalüronidaz (Ves m2): Bal arısı hyalüronidazları ile yapıca benzerlik gösterirler. Bazı alerjik hastalarda hem bal arısı hem de yaban arısı ile

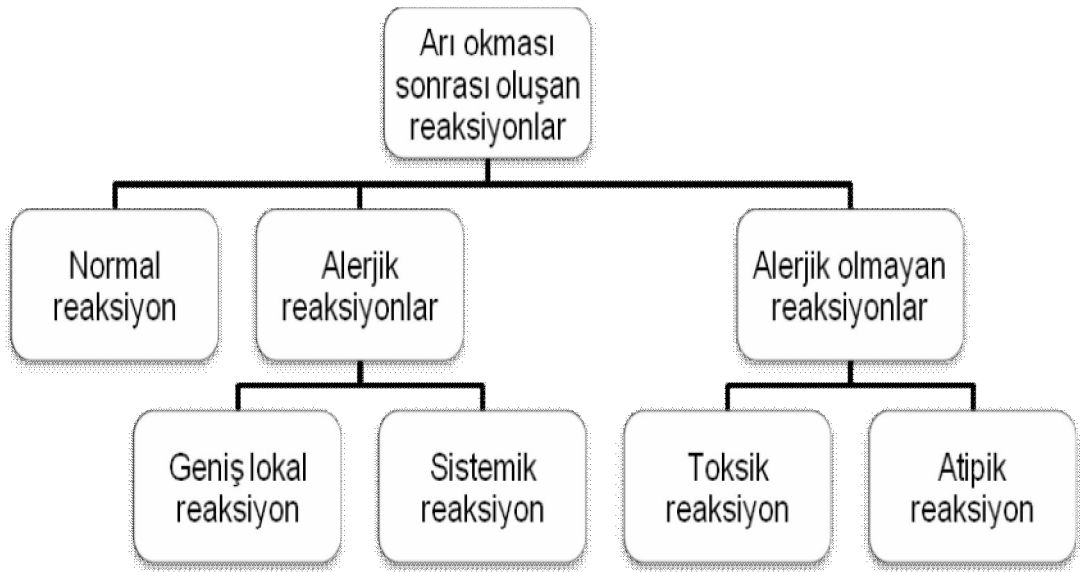
serumda pozitif değerlerin elde edilmesi özellikle hyalüronidazın karbonhidrat kısmına karşı IgE antikorlarının varlığına işaret eder ³⁴.

- 4) Proteazlar: Polistes venomlarının içeriğinde bulunurlar ve polistes venomlarının dominant alerjenidirler.244 aminoasitten oluşmuşlardır ³⁴.

2.4. Arı Sokmalarına Bağlı Reaksiyonlar

Organizmaya arının iğnesi ile yabancı proteinlerin enjeksiyonu bazı kişilerde venoma özgü IgE antikorlarının yapımına neden olur. Venoma karşı alerjik yanıtın oluşabilmesi için Th₂ olarak tanımlanan ve IL-4 sentezlediği halde IFN- γ yapamayan yardımcı T hücrelerine antijenin sunumu gereklidir. IFN- γ , β hücrelerinde IgG₁ yapımı için izotip dönüşümüne neden olurken; IL-4 IgE yapımında rol oynar. Doku mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofiller IgE antikorlarını bağlayarak duyarlı hale gelir. Tekrar venomla karşılaşıldığında ise anafilaksideki mediatörlerin salınımını başlatırlar. Bu duyarlanmanın başlaması ve sürmesi kalıtsal ve bazı bilinmeyen faktörlere bağlıdır. Duyarlanma hayatın herhangi bir döneminde hatta birçok olaysız geçen arı sokmasından sonra bile olmaktadır. Venom spesifik IgE varlığı ile duyarlanmış bazofiller ve mast hücrelerinden yaygın mediatör salınımı anafilaksiye ait birçok klinik belirtiyne neden olur. Ölümcül olgularda gözlenen patolojiler: üst hava yollarında ödem ve obstrüksiyon, hipotansiyon, bazen de gözle görülür bir bozukluk olmamasıdır. Bu kişilerin muhtemelen aritmiden öldüğü düşünülmektedir. Bu reaksiyonlar mast hücrelerinden mediatörler salınımıyla başlayan ve birçok hücreleri ve mekanizmaları içeren lokal inflamasyonla sonuçlanan bir dizi olaylar zincirini kapsar ^{7,35}.

Arı sokmasına bağlı reaksiyonlar arı sokmasının olduğu bölgede (lokal) veya sokmanın meydana geldiği alan dışında herhangi bir vücut bölgesinde (sistemik) olabilir. Reaksiyonlar genellikle sokulan bölgede hafif, geçici lokal inflamasyon şeklinde olur. Ama duyarlı kişilerde ciddi lokal reaksiyonlar veya sistemik reaksiyonlar şeklinde de olabilir. Arı sokması sonrası gelişen reaksiyonlar normal lokal reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve alerjik olmayan reaksiyonlar olarak ayrılabilir.



Şekil-2. Arı sokmalarına bağlı oluşan reaksiyonların sınıflandırılması

2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar

Arı sokması sonrası görülen en sık reaksiyon türüdür. Venom içerisinde bulunan vazoaktif maddelere bağlı olarak gelişir. Alerjik olmayan kişilerde sadece böceğin soktuğu yerde ağrı, yanma hissi, eritem, hafif bir şişlik olabilir. Ağrı dominant semptomdur. Genellikle tedavisiz birkaç saat veya ilk gün içinde düzelir ¹¹.

2.4.2. Alerjik Reaksiyonlar

A. Geniş Lokal Reaksiyonlar

Genellikle sokulmadan 6 saat sonra başlayan, 24 saatten uzun süren (2-7 gün içinde düzelen), 8-10 cm'den daha büyük, bazen veziküllü olabilen reaksiyonlardır. Tüm ekstremitayı tutabilecek boyutlara ulaşabilir. İnguinal veya aksiler lenf bezlerine doğru lenfanjitik yayılım sonucu ilgili lenf nodlarında şişkinlik veya lenfanjit gelişebilir. Bu tür reaksiyonlar hasta için tehlike oluşturmamakla birlikte, özellikle sokulan bölgenin baş ve boyun olması halinde laringofarengial bölgeye kompresyon yaparak solunum sıkıntısı oluşturabilir. Bu grup hastaların %70-90'ında cilt testi pozitifliği, %26-50'sin de ise kanda venom spesifik IgE antikor pozitifliği saptanabilir ³⁶. Geniş

lokal reaksiyon gösteren erişkinlerin %5-10'unda sonraki arı sokmasında sistemik reaksiyon görülebilir ^{11,19}. Tedavide antihistaminik ve analjezik yeterlidir, bazen de kısa süreli oral kortikosteroid verilebilir.

B. Sistemik Reaksiyonlar

Genellikle IgE aracılıklı reaksiyonlardır; ancak nadiren IgG antikorları ve IgG venom kompleksiyle oluşan kompleman aktivasyonu sonucu da gelişebilir. Semptom ve bulguların yaygın olması veya sokma yerinden uzakta ortaya çıkması ile karakterizedir. Arı sokması sonucu gelişen sistemik belirtiler başlıca ürtiker, anjioödem, larinks ödemi, astım, diyare ve anafilaktik şok olarak gruplandırılabilir. Cilt bulguları (jeneralize ürtiker, anjioödem, kızarıklık ve kaşıntı), respiratuar sistem bulguları (nefes darlığı, hırıltı, konuşamama, göğüs sıkışması) ve kardiyovasküler sistem bulguları (baş dönmesi, hipotansiyon, bilinç kaybı, koma) tek başına veya birlikte bulunabilir. Daha seyrek olarak gastrointestinal sistem bulguları (karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma) veya uterususta kasılma meydana gelebilir.

Hastaların %80'inden fazlasında cilt bulguları gözlenir. Erişkinlerde %15, çocuklarda %60'a varan oranlarda cilt bulguları tek bulgu olarak karşımıza çıkar. Dispne, öksürük, hırıltılı solunum gibi solunumsal semptomlar %50-60, baş dönmesi, senkop, hipotansiyon gibi dolaşımsal semptomlar %30 oranında görülür ³⁷. Kardiyak anafilaksi bradikardi, aritmi, anjina veya miyokard enfarktüsü şeklinde ortaya çıkabilir. Spontan düşük gelişebilir ⁸.

Clark ve arkadaşları çok merkezli yaptıkları çalışmada arı sokması sonrası gelişen 617 reaksiyonun %58'ini lokal reaksiyonların, %42'sini sistemik reaksiyonların oluşturduğunu, %86'sında cilt lezyonları, %22'sinde solunumsal, %10'unda gastrointestinal, %6'sında kardiyovasküler, %1'inde de tüm organ tutulumu gözlemlendiğini bildirmiştir ³⁸.

Arı sokması sonucu erişkinlerde %3, çocuklarda %1 oranında sistemik anafilaktik reaksiyon gelişir ¹¹. Erişkinlere göre çocuklarda reaksiyon şiddeti daha hafiftir. Kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte sistemik duyarlılık gelişmeye başladıktan sonra her sokmadan sonra duyarlılık giderek artar ve

reaksiyonlar daha ciddi seyredebilir. Anamnezine bakılmaksızın cilt testi pozitif olanlarda sonraki sokmada sistemik reaksiyon gelişme riski en az %10'dur. Anamnezinde ciddi reaksiyon olanlar da ise bu oran %40-70'e kadar yükselebilmektedir ³⁹.

Semptomlar daha çok arı sokmasını takiben ilk dakikalarda olmak üzere ilk bir saat içinde ortaya çıkar; nadiren saatler ya da günler sonra görülebilir ⁴⁰. Reaksiyon ne kadar hızlı başlarsa ciddi seyretme oranı da o kadar artmaktadır. Sistemik reaksiyonlar aynı kişide değişik zamanlarda genellikle benzer karakterde gelişir. Bal arısına bağlı reaksiyonlar daha şiddetli ve uzun sürme eğilimindedir.

Genellikle reaksiyondan sonraki ilk birkaç saatte tablo düzelmekle birlikte nadiren sokmadan 2-4 saat sonra relaps gelişebilir. Bu yüzden klinik bulgular düzeldikten sonra hastalar 6 saat süreyle gözetim altında tutulmalıdır. Arı sokması sonrası ölümcül reaksiyonlarında görülebilir. Ölümcül reaksiyon geçiren olguların çoğunu kardiyopulmoner hastalıkları olan kişilerin oluşturduğu bildirilmiştir ⁴¹.

Ölümlerle sonuçlanan sokmalar genellikle ilk 30 dk içinde ve hatta ilk dakikalar içinde olur ¹⁶.

Mueller ^{16,42} (Tablo 2) ile Ring ve Messmer ⁴³ (Tablo 3) tarafından sistemik reaksiyonlar semptomların ciddiliğine göre sınıflandırılmıştır.

Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 840 olguda reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre derecelendirilmiş ve olguların %12'sinde 1.derece, %23'ünde 2.derece, %41'inde 3.derece, %24'ünde 4.derece olduğu tespit edilmiştir.⁴⁴ 115 olguda yapılan başka bir çalışmada reaksiyon şiddeti olguların %10.4'ünde 1.derece, %29.6'sında 2.derece, %49.6'sında 3.derece, %10.4'ünde 4.derece olduğu saptanmıştır ⁴⁵.

Arı sokması sonrası SR gelişen 962 kişide yapılan bir çalışmada reaksiyon şiddeti Ring ve Messmer sınıflamasına göre derecelendirilmiş ve olguların %15,2'sinde 1.derece, %63,4'ünde 2.derece, %21,0'ında 3.derece, %0,4'ünde 4.derece reaksiyon görüldüğünü belirtmişlerdir ⁴⁶.

Tablo-2. Mueller'e göre sistemik reaksiyonların sınıflandırılması

Derece 1	Ürtiker, kaşıntı, kırgınlık ve anksiyete
Derece 2	Derece 1'e ek olarak anjioödem, göğüste sıkışma hissi, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, baş dönmesi
Derece 3	Derece 2'ye ek olarak dispne, wheezing, stridor, disartri, ses kısıklığı, konfüzyon
Derece 4	Derece 3'e ek olarak hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

Tablo-3. Ring ve Messmer'e göre sistemik reaksiyonların sınıflandırılması

Derece 1	Yaygın cilt lezyonları(flashing, yaygın ürtiker ,anjioödem gibi)
Derece 2	Hafif-orta ciddiyette pulmoner, kardiyovasküler ve gastrointestinal semptomlar
Derece 3	Anafilaktik şok, bilinç kaybı
Derece 4	Apne, kardiyak arrest

Arı sokmasından sonra gelişen sistemik reaksiyonlar ve anafilaksiyle ilgili daha geniş bilgi aşağıda verilmiştir.

2.4.3. Alerjik Olmayan Reaksiyonlar

A. Sistemik Toksik Reaksiyonlar

Genellikle 50 ya da daha fazla arı sokması sonucu ve özellikle venomunun dozu ve içeriğine bağlı gelişen, ilk birkaç saatte başlayıp günlerce sürebilen dolayısıyla uzun süreli takip gerektiren reaksiyonlardır. Arı venomunun nörotoksik (sinir sistemi paralizisi), hemorajik (kapiller permeabilite artışı) ve hemolitik toksik etkileri bulunmaktadır. Sokulan kişilerde ilk önce sokulan yerlerde ağrı, eritem, şişlik gelişirken, ayrıca yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma, ishal gibi bulgular da ortaya çıkar. 24 saat içinde hemoliz, hemoglobinüri, akut tübüler nekroza sekonder olarak renal yetmezlik, rabdomiyoliz ve hepatik transaminaz yüksekliği, hiperkalemi görülebilir ^{11,16}.

B.Nadir Görülen Atipik Reaksiyonlar

Bu tür reaksiyonlar IgE aracılığı ile olmayan diğer immün mekanizmalarla meydana gelir. Ateş, artralji, ürtiker-anjioödem, lenfadenopati ve nörolojik semptomlarla serum hastalığına benzer bulgular şeklinde gelişebilir. Ayrıca IgE aracılıklı gelişmeyen nefropati, santral ve periferik nörolojik sendromlar, immün trombositopenik purpura, vaskülit, katarakt, optik nöropati, hemolitik anemi, rabdomiyoliz ve Henoch-Schönlein purpurası seyrek olarak görülebilmektedir. Arı sokması sonrası başlayan ve aylarca süren kronik ürtiker ya da soğuk ürtikeri şeklinde reaksiyonlar görülebilmektedir.

2.4.4. Arı Sokması ve Anafilaksi

Anafilaksi hızlı başlangıçlı ve ölüme neden olabilen ciddi, sistemik alerjik reaksiyondur. Anafilaksi ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalara göre alerjik anafilaksi ve alerjik olmayan anafilaksi olarak ikiye ayrılır. Alerjik anafilaksi, genellikle IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan ancak meydana gelmesinde IgE'den bağımsız diğer immünolojik mekanizmaların da rol alabildiği anafilaksi olarak tanımlanır. Ortaya çıkmasında immünolojik mekanizmaların rol almadığı reaksiyonlar ise alerjik olmayan anafilaksi olarak adlandırılır ⁴⁷.

Anafilaksiye bağlı ölümler çok hızlı gelişebileceğinden patolojik olarak hiçbir makroskobik bulgu olmayabilir. Belirgin makroskobik bulgu varlığında ise en sık solunum sisteminin (farengeal/larengeal ödem, mukus tıkaç ve/veya akciğerlerde havalanma artışı, bronş obstrüksiyonu) etkilendiği gözlenir. Bronş obstrüksiyonunun nedeni bronkospazm, submukozal ödem ve sekresyonlara; üst hava yolları ödemi ise submukozal transüda birikimine bağlıdır ⁴⁸. Anafilaksi tanısının anlaşılamaması ve buna bağlı epinefrin uygulanmasındaki gecikme anafilaksiye bağlı ölümlerde en önde gelen risk faktörleridir ⁴⁸.

Anafilaksi tanısı klinik öykü ve destekleyici laboratuvar bulgularıyla konulmaktadır. Tanıda en önemli nokta klinik öyküdür. Akut dönemde serum triptaz ve plazma histamin düzeylerinin ölçümü tanıda kullanılacak en önemli

laboratuvar testleridir ⁴⁹. Anafilaksinin kolay ayırt edilmesi için klinik kriterler tanımlanmıştır. Aşağıdaki üç ayrı klinik tablodan birine uyan hasta anafilaksi olarak tanınmalı ve tedavi edilmelidir ⁵⁰.

- 1) Ani başlayan, dakikalar ya da saatler içerisinde gelişen cilt ve/veya mukozalarda tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, yanma, dudak-dil-uvula ödemi) ve aşağıdakilerden en az biri;
 - Solunum sıkıntısı: dispne, bronkospazm, stridor, hipoksi
 - Dolaşım bozukluğu: hipotansiyon, kollaps
- 2) Alerjenle karşılaşmayı takiben dakikalar ya da saatler içinde aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının görülmesi:
 - Cilt veya mukozal tutulum: yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, şişme
 - Solunum sıkıntısı: dispne, bronkospazm, stridor, hipoksi
 - Dolaşım bozukluğu: hipotansiyon, kollaps
 - Persistan gastrointestinal bulgular: kramp tarzında karın ağrısı, kusma
- 3) Belirli bir alerjenle temas sonrası dakikalar ya da birkaç saat içinde gelişen hipotansiyon
 - Çocuk: Sistolik basıncının yaşa göre normal değerlerin altına düşmesi veya bazal değerden %30'dan fazla düşme olması*
 - Erişkin:Sistolik basıncının 90 mmHg'nin altına inmesi veya bazal değerden %30'dan fazla düşme olması

**Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı değerleri: 1 aylık- 1 yaş arası<70 mmHg; 1-10 yaş arası<70mmHg + (2xyaş); 11-17 yaş arası<90 mmHg*

Tablo-4. Anafilakside görülme sıklığına göre semptom ve bulgular ⁴⁸.

Semptom ve bulgular	%
Deri	90
-Ürtiker ve anjioödem	85-90
-Kızarıklık	45-55
-Kızarıklık olmaksızın kaşıntı	2-5
Solunum sistemi	40-60
-Dispne, “wheezing”	45-50
-Üst hava yollarında anjioödem	50-60
-Rinit	15-20
Abdominal	
-Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı	25-30
Baş dönmesi, bayılma, hipotansiyon	30-35
Diğer	
-Baş ağrısı	5-8
-Substernal ağrı	4-6
-Konvülsiyon	1-2

A. Anafilaksi Patofizyoloji:

Alerjik anafilakside, IgE aracılı (tip I) ve IgE aracılı olmayan sitotoksik (tip II) veya immün kompleks aracılı (tip III) immünopatolojik reaksiyonlar rol oynamaktadır. Alerjik olmayan anafilaksi ise doğrudan mast hücre ve bazofillerden mediatör salgılanmasına, araşidonik asit metabolizmasının, kontakt, pıhtılaşma ve/veya fibrinolitik sistemlerin aktivasyonuna bağlı oluşmaktadır ^{49,51}. Anafilakside temel patoloji IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalarda mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu ve aktivasyonudur. Mast hücre ve bazofil degranülasyonu sırasında biyolojik mediatörler ve kemotaktik maddeler sistemik olarak salgılanmaktadır ⁴⁹. Anafilakside salınan kimyasal mediatörlerin neden olduğu patofizyolojik olaylar ve katkıda bulunduğu klinik belirtiler tablo 5’te gösterilmektedir.

Alerjik anafilaksi yabancı bir materyal ile konakçının etkileşimi sonrasında başlar. Etkenle karşılaşma topikal, inhalasyon, sindirim veya

parenteral yolla olabilir. Alerjik anafilaksi dolaşımdaki bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzeyindeki spesifik IgE antikorları ile alerjenin bağlanması sonucunda oluşur. Antijen-antikor ilişkisi sonucunda ardışık olaylar meydana gelir ⁴⁸. Mast hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak değişik zamanlarda değişik mediatörler ve sitokinler salgılanır. Salınmaya hazır mediatörler histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, katepsin G, karboksipeptidaz), asit hidrolazlar ve heparindir. Lipid mediatörler, lökotrien B4 (LTB4), lökotrien C4 (LTC4), prostaglandin D2 (PGD2), platelet aktive edici faktör (PAF), trombaksan B2, adenosin erken ve geç dönemde salgılanırlar. Sitokinler ise geç dönemde salgılanırlar. Erken dönemde salgılanan maddeler anafilaksin vasküler belirtilerinden, geç dönemde salgılanan maddeler ise inflamatuvar belirtilerinden sorumludur ⁸.

Histamin mast hücre ve bazofillerin sitoplazmik granüllerinde yapılan ve depo edilen bir vazoaktif mediyatördür. Histamin anafilakside en önemli mediyatördür. Salınan histamin hedef organlardaki histamin reseptörlerine (özellikle H1, bazen H2) bağlanarak vasküler permeabilitede artışa, vazodilatasyona, mukus üretiminde artışa, bronkokonstrüksiyona ve gastrointestinal düz kas kontraksiyonuna neden olur.

Mast hücre membranında araşidonik asid tarafından üretilen ve salınan mediyatörler PGD2, LTB4, C4,E4 ve PAF'tır. Bu membran kaynaklı mediyatörler de bronkokonstrüksiyona, mukus sekresyonuna ve vasküler permeabilitede değişikliğe neden olur. PAF pıhtılaşmayı aktive ederek yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olabilir. Diğer proinflamatuvar yollar mast hücreleri ve bazofil mediyatörleri aracılığıyla aktive edilir. Bazofil kallikrein, mast hücre kininojenaz ve triptaz kinin sistemini aktive edebilir. Kimaz anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü etkileyerek hipotansiyona kompansatuvar yanıtı arttırabilir. Anafilaksi sırasında mast hücreleri ve vasküler endotelden nitrik oksit salınımı oluşur. Bu sentezde hipoksi, substans P, bradikinin, lökotrien C4 ve histamin tetikleyici faktörlerdir. NO salınımı vasküler permeabiliteyi arttırır ve düz kas relaksasyonunu sağlayarak hipotansiyona neden olur ⁴⁸.

Tablo-5. Anafilaksi immünopatogenezinde mast hücre ve bazofil mediatörlerinin rolü ⁴⁹.

Mediatörler	Patofizyolojik etki	Klinik bulgu
Histamin Araşidonik asit metabolitleri Lökotrienler, Prostaglandinler Trombosit aktive edici faktör	Düz kas spazmı, Mukus sekresyonu, Vazodilatasyon, Damar geçirgenliğinde artış, Nosiseptif nöron aktivasyonu, Trombosit aktivasyonu ve bağlanması, Eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisi	Ürtiker, anjioödem, flushing, kaşıntı, rinore, laringeal ödem, bronkospazm, hışıltı, karın ağrısı, ishal, hipotansiyon, şok,
Nötral proteazlar Tryptaz Karboksipeptidaz Kimaz Katepsin G	Eozinofil ve nötrofil kemotaksisi, Mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu, Kompleman parçalarının aktivasyonu, Nöropeptidlerin ayrılması, Anjiotensin I'ın anjiotensin II'ye dönüştürülmesi, Kallikrein aktivasyonu	C3'ü ayırarak kompleman birikmesine neden olabilir, anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştürerek hipertansiyon cevabı geliştirip semptomların azalmasına ve nöropeptidleri inaktive ederek daha fazla mast hücre aktivasyonunun neden olacağı cevabın artmasına neden olabilirler
Proteoglikanlar: Heparin, Kondroitin sülfat	Antikoagülasyon, Kinin yolunun aktivasyonu, Eozinofil kemotaksisi, Sitokin inhibisyonu	İntravasküler koagülasyonu ve komplemanların yenilenmesini önleyip, kininleri yenileyerek reaksiyonun şiddetini arttırabilir
Kemoatraktanlar: Kemokinler Sitokinler Eozinofil kemotaktik faktör	İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanına gelmesini sağlarlar	Semptomların geç fazda tekrarlamasına veya reaksiyonun uzamasına kısmen neden olabilir

Anafilaktik şokta kardiyovasküler durum evreye göre değişir. Başlangıçta sistemik vasküler direnç azalır, geç fazdaysa bu direnç artabilir. Kardiyak output başlangıçta artar; ilerleyen evrelerde azalabilir. Hipotansiyonun en önemli sebebi, etkin vasküler volümün azalmasıdır. Kardiyovasküler anormalliğe neden olan temel olay, intravasküler sıvı kaybı ve vazodilatasyondur. Vasküler permeabilite artışı intravasküler sıvıda hızlı ve dramatik azalmaya neden olur. Bu durumda çok kısa süre içinde dolaşan volümün önemli bir kısmı kaybedilebilir ⁴⁸. Bu durumu dengelemek üzere katekolaminler (epinefrin, norepinefrin), anjiotensin sistemi (anjiotensin I, anjiotensin II), endotelin-1 gibi sistemler kısa sürede devreye girerek durumu düzeltmeye çalışır. Anafilaksiye bu kompensatuvar mekanizmaların harekete geçirilememesi neden oluyor olabilir. Bazı durumlarda bu internal düzenleyici mekanizmalar (epinefrin, norepinefrin, anjiotensin 2) en üst düzeyde çalışıyor olabilir ve bu nedenle dışarıdan verilen vazopressör ilaçlara yanıt alınamıyor olabilir. Bu durumda sıvı verilmesi ve volüm genişleticiler faydalı olur⁴⁸.

Bazı olgularda atak tamamen düzeldikten sonra semptomlar yeniden başlayabilir, bu duruma bifazik anafilaksi denilmektedir. Bifazik reaksiyon ataktan sonra ortalama 8 saat içinde (1-72 saat) gelişmekte ve %1-23 oranında ortaya çıkmaktadır ⁴⁹. Bifazik anafilaksi genellikle başlangıç epinefrin tedavisi gecikenlerde veya yetersiz dozda uygulananlarda; daha yüksek epinefrin dozuna ihtiyaç duyanlarda, başlangıç fazında larinks ödemi gelişenlerde ve semptomları alerjenle karşılaştıktan sonra daha yavaş ortaya çıkanlarda ortaya çıkabileceği düşünülmektedir ⁴⁹. Bazen de uygun tedaviye rağmen arada semptomsuz saatlerin bulunduğu, ancak günler boyu devam eden uzamış anafilaksi gözlenebilir. Bu durum başlangıçta uygulanan kortikosteroidlerle önlenemeyebilir. Çok daha nadir (%1) görülen bu ataklarda ölüm oranı (%2) anlamlı oranda yüksektir ⁴⁸.

B. Anafilaksi Nedenleri:

Mast hücrelerini ve bazofilleri aktive edebilen herhangi bir etken anafilaksiye neden olabilir. Anafilaksi en sık gıda ve ilaçlara bağlı olarak gelişir. İnsanlarda anafilaksiye neden olan çok çeşitli antijenler oral,

parenteral, topikal veya inhalasyon yoluyla alınabilir. En sık nedenleri besinler, ilaçlar, biyolojik ajanlar, böcek sokmaları, lateks, egzersizdir ⁴⁸. Tablo 6’da anafilaksi etiyolojisinde altta yatan immünopatogeneze göre belirlenmiş nedenler gösterilmiştir.

Tablo-6. Anafilaksi nedenleri ⁵¹

IgE aracılı immünojenik mekanizma Gıdalar İlaçlar* Penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotikler Aspirin ve NSAİ ilaçlar Diğer biyolojik ajanlar (monoklonal antikorlar, hormonlar, enzimler, alerjen aşıları) Radyo kontrast maddeler‡ Arı venomları ve diğer böcek sokmaları Aşılar Lateks İnhalan alerjenler (polen, hayvan epitelleri) Mesleki alerjenler Seminal sıvı (prostat-spesifik alerjen) Egzersiz
IgE aracılı olmayan immünojenik mekanizmalar İntravenöz İmmunglobulin, dektran* Radyo kontrast maddeler‡ Hemodiyaliz membranları Kan ve kan ürünleri transfüzyonları
İmmünojenik olmayan mekanizmalar Fiziksel faktörler (Egzersiz, sıcak, soğuk, güneş ışığı/UV radyasyon) Etanol İlaçlar * Opiyatlar Kas gevşeticiler
İdyopatik anafilaksi

* İlaçlara bağlı reaksiyonlar esas olarak IgE aracılı mekanizmalar ile oluşmakla birlikte, IgE aracılı olmayan veya direkt mast hücre uyarımı ile de gelişebilir

‡ Radyo kontrast maddeler bağlı reaksiyonlar IgE aracılı oluşmakla birlikte, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucunda da gelişebilir

Anafilaksi geçirmiş olan 211 olguda yapılan retrospektif bir çalışmada anafilaksi nedeni olarak %33.2 gıdalar, %18.5 böcek sokmaları , %13.7 ilaçlar,%0.5 radyo kontrast ajanlar,%9 diğer nedenler (egzersiz, lateks, temizlik malzemeleri, kediler ve çevresel alerjenler) saptanmış, %25.1'inde neden saptanmamıştır ⁵².

Popülasyon çalışmalarında böcek sokmalarının anafilaksi nedenlerinin % 1.5-%34'ünü oluşturduğu ve böcek sokmasının yetişkinlerde daha sık olduğu bildirilmiştir ¹⁹.

2.5. Arı Venom Alerjisinde Risk Faktörleri

Duyarlı kişilerde arı sokması sonrası oluşan reaksiyonlar, geniş lokal reaksiyonlardan anafilaksiye kadar geniş bir yelpazede farklı ciddiyetteki belirtilerle karşımıza çıkar. Oluşan reaksiyonların ciddiyeti başlıca kişinin duyarlılık derecesine, sokan arının türüne ve sokulan bölgenin yerine bağlıdır.

Arı alerjilerinde görülen reaksiyonların gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynar. Sokan arının cinsi, sokulan yer, sokulma adedi, iki sokulma arasında geçen süre, daha önceki sokulma sonrası gelişen reaksiyonun şiddeti, yaş, kardiyovasküler rahatsızlığın varlığı, yüksek serum triptaz düzeyleri, atopik bünye oluşu, beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ilaç kullanımı bu risk faktörlerinden bazılarıdır.

Bazı durumlarda arıların sokma riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Arıcılar, çiftçiler, bahçe işi yapanlar sokulma açısından risk altındaki meslek gruplarıdır. Arıcılar ve aileleri ile yakın komşuları bal arısı sokmalarında risk grubunu oluşturur. Çiftçiler, bahçıvanlar, manavlar, haşere kontrol görevlileri, pasta ve şeker imalatçıları özellikle yaban arısı sokmaları açısından riskli meslek gruplarını oluşturmaktadır ¹.

Anafilaktik reaksiyon riski bazı durumlarda artmaktadır:

Bal arısı alerjisi olanlarda tekrar arı sokması ile SR riski yaban arısına göre daha yüksektir ^{11,16,53}.

Sokma sonucu gelişen alerjik reaksiyonun ciddiyeti yaş ilerledikçe artmaktadır ⁵⁴. Arı sokmasından sonra çocuklarda ölümler bildirilmekle beraber yaşla birlikte riskin arttığı yetişkinlerde ölümler çok daha sıktır. Bu durum kardiyovasküler hastalıkların eşlik etmesi ya da yaşla birlikte görülen patolojik değişiklikler veya hastaların kullanmak durumunda olduğu bazı ilaçlar (β -bloker, ACE inhibitörü vb.) ile ilişkili olabilir ^{2,8}.

Daha önceki sokulma sonrası geniş lokal reaksiyonu olanlarda sistemik reaksiyon gelişme oranı %5-10 arasındadır^{2,11}. Geniş lokal reaksiyonu olanların çoğu tutarlı şekilde tekrarlanan sokmalarda aynı reaksiyonu sahiptirler ². Ciddi sistemik reaksiyonu olan olgular tekrar sokulduklarında % 35-%60 arasında anafilaktik reaksiyon riski taşırlar ⁵⁵.

İki sokma arasında geçen zaman ne kadar kısaysa reaksiyon gelişme riski o kadar artmaktadır. Arı sokmasından 2-3 hafta sonra mast hücrelerindeki tükenmiş olan mediatörler tekrar yapılır, bu nedenle ilk 2-3 hafta içinde reaksiyon görülmeyebilir ⁵⁶. Diğer taraftan çok sık arı tarafından sokulmanın toleransa yol açtığı bilinmektedir.

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha şiddetli reaksiyon görülür⁵⁷. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin kullandığı ilaçlar farmakolojik etkilerinden dolayı anafilaksi seyrini olumsuz etkilemektedir. Beta bloker ilaçlar uygulanan epinefrinin etkisiz kalmasına ve daha çok alfa adrenerjik etkiyi uyarak ciddi hipertansiyona neden olabilirler. ACE inhibitörleri, anafilaksi durumunda kompensatuvar olarak salınan vazopressör madde olan anjiyotensin II'nin salınmasını engeller.

Serumda arı venom spesifik IgE düzeyi ne kadar yüksekse sistemik reaksiyon gelişme riski o kadar yüksektir ⁵⁸. Yetişkinlerde arı alerjisi öyküsü olmadan pozitif cilt testi olanlarda %17 artmış sistemik anafilaksi riski vardır ^{2,59}.

Mastozitöz veya ürtikerya pigmentoza gibi yüksek serum bazal triptaz düzeyi olanlarda anafilaksi riski yüksektir ⁵³.

En sık baş, boyun bölgesi sokmaları tehlikeli alerjik reaksiyonlara neden olsa da ⁵⁴ vücudun herhangi bir yerindeki sokma da aynı derecede reaksiyona yol açabilir.

2.6. Tanı

2.6.1. Anamnez

Tanıda en önemli yöntem anamnezdır. Arı sokması sonrası oluşan reaksiyon tipi ve şiddetini belirlemek açısından anamnez çok önemlidir. Hastalardan hem şimdiki hem de daha önceki sokulmalar ile ilgili ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Anamnez aynı zamanda hastanın tekrarlayan sokmalar ve buna bağlı gelişebilecek reaksiyonun şiddetini belirleyebilecek risk faktörlerine de cevap aramalıdır.

Hastanın sokan arıyı tanımlamasına yönelik sorgulama önemlidir. Arı yuvasının bulunduğu yer, hangi mevsimde ve aktivite sırasında sokulduğu, arı iğnesinin sokulan yerde kalıp kalmaması arı çeşidinin tespit edilmesinde yardımcı olabilir. Bal arısı sokmalarında iğnenin çengelli ucu olması nedeniyle sokulan yerde kaldığı akılda tutulmalıdır [Bu durum vespidlerde nadir (%4-8) görülmektedir] ⁶⁰.

Sokmanın yeri, sayısı, zamanı; gelişen reaksiyonlar ve ciddiliği; sokulma ile semptomların başlaması arasında geçen süre araştırılmalıdır. Ayrıca tekrarlayan sokulmalarda risk faktörlerinin olup olmadığı, sistemik reaksiyon gelişen ya da iyi tolere edilen eski sokulmaların olup olmadığı, atopik bünyenin varlığı, ilaç (β -bloker, ACE inhibitörleri vb) ve alkol kullanıp kullanmadığı, kişide eski ve yeni tüm böcek sokmalarında herhangi bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa etkinliği araştırılmalıdır.

Bazı vakalarda reaksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar geciken semptomların bir kısmından sorumlu olabilir. Antihistaminikler azalmış bilinç seviyesiyle karıştırılabilecek uyuklamaya neden olabilir, epinefrin aynı zamanda anafilaktik reaksiyonla ilgili olabilen taşikardiye ve mide bulantısına sebep olabilir. Semptomların korku, panik, yoğun egzersiz, sıcak ortam, alkol kullanımı gibi hallerde daha abartılı olabileceği unutulmamalıdır.

2.6.2. Cilt Testleri

Venom içeriğindeki maddelere karşı gelişen antikorlar deri veya kan testleri ile saptanabilir. Cilt testleri arı alerjilerinde önerilen standart tanı yöntemidir. Testler, test tekniği ve yorumlamasını iyi yapabilen uzmanlarca yapılmalıdır. Venom ekstraktları ile yapılan deri testleri hızlı ve kolay bir şekilde uygulanan, gerçek pozitiflik ve negatiflik oranları oldukça yüksek testlerdir. Cilt testleri prik ve intradermal olarak uygulanır.

Intradermal test daha duyarlı olmakla birlikte yanlış pozitif sonuçlara da neden olabilir. Latent dönem esnasında oluşabilecek yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasını engellemek için testler sokulma olayından en az 2 hafta sonra uygulanmalıdır. Latent dönem bazı olgularda daha uzun sürebileceği için, deri testlerinin negatif bulunduğu durumlarda, anamnez çok belirgin ise testler 1-2 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ¹⁶ ve Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) ² sadece öyküsünde sistemik reaksiyon öyküsü olan ve venom immünoterapi uygulanma olasılığı bulunan hastalara tanısal test yapılmasını önermişler. Bu nedenle testler sadece anamnezinde arı sokması sonucu sistemik reaksiyon öyküsü bulunan kişilere yapılmalı, lokal reaksiyon gelişen olgulara uygulanmamalıdır. Özetle gelecekte anafilaksi gelişme riski düşük olgularda (%10'un altındaki) herhangi bir tanısal girişimin yapılması önerilmemektedir ⁸.

Sıklıkla sokan arının türü hastalar tarafından tam olarak tanımlanmadığı için piyasada mevcut tüm venom ekstreleri ile test yapılması önerilmektedir. Eğer hasta soruna neden olan arının ne olduğunu kesin olarak biliyorsa veya soruna yol açan arıyı getirilmişse sadece bu arı ile test yapılması gerekir.

Deri testleri sistemik reaksiyon gelişenlerde ilk 2-3 hafta, immünolojik olmayan reaksiyonlar sonrasında, uzun yıllar arıyla teması olmayan ve bu nedenle duyarlılığı kaybolan kişilerde negatif olabilir.

Test sırasında sistemik alerjik reaksiyon gelişme riski olduğu için her türlü acil müdahale olanaklarının olduğu merkezlerde test yapılmalıdır. Testlerin değerlendirilmesi son derece önem taşır.

Standardize test venomları kullanılarak hemen daima önce prik yöntemi ile teste başlanır, eğer prik testi negatifse daha sonra intradermal testlere geçilmelidir. Prik test için 10,100 ve 300 µg/ml'lik konsantrasyonlar kullanılmaktadır. Alerjen ön kolun fleksör yüzüne küçük bir bleb oluşturacak şekilde yaklaşık 0,02 ml çok yüzeysel olarak verilir. Aynı anda pozitif kontrol olarak histamin fosfat ve negatif kontrol olarak albümin dilüent solüsyonları kullanılmaktadır. Deri testleri 15 dakika sonra değerlendirilir. 1 µg/ml den daha az konsantrasyonda pozitif deri test cevabının spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterdiği düşünülmektedir. Testler oluşan eritem ve ödemin boyutlarına göre derecelendirilir ³⁷. Prik testi için eritemin eşlik ettiği, negatif kontrolden en az 3 mm daha büyük ödem pozitif kabul edilir.

Intradermal testlere 0.001 µg/ml lik konsantrasyonla başlanır. Geçmişte ciddi reaksiyon gelişmiş olanlarda daha dilüe konsantrasyonla (0.0001 µg/ml) teste başlanması gerekir. Test negatif ise basamaklı olarak 10 kat artan dozlarda en fazla 1 µg/ml lik doza çıkılır. Intradermal 1 µg/ml den daha yüksek venom konsantrasyonu nonspesifik irritan reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle bu dozdaki test pozitifliğinin alerji açısından klinik önemi yoktur.

Anamnezinde belirgin sistemik reaksiyon öyküsü bulunan bazı hastalarda deri testleri %30'a varan oranlarda negatif çıkabilmektedir ^{37,61}. Bu durum, sokulma eyleminin çok eski bir dönemde olmuş olması, dolayısıyla duyarlılığın azalması; sokulmadan kısa bir süre sonra testin uygulanışı (latent dönem) ve IgE aracılıklı gelişmeyen, mastositoz gibi mast hücreden aşırı mediatör salınımı sonucu oluşan toksik reaksiyonlar nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Hatta ilginç olarak, hem cilt testleri hem de venom spesifik IgE düzeylerinin zamanla değişiklik gösterebileceği (bir defasında negatif, diğerinde pozitif gibi) ifade edilmiş, bu nedenle bu testlerin anamnezi belirgin olanlarda tekrarlanmasının faydalı olacağı bildirilmiştir ^{59,62}.

Venom spesifik IgE'yi araştıran RAST, öyküsü pozitif ancak deri testleri negatif bulunan hastaların %10'unda pozitif saptanabilir. Bunun da ötesinde deri testleri bir keresinde negatif diğerinde pozitif bulunabilir ^{59,62}. Bu nedenle deri testi negatif olan ve ikna edici anafilaktik öyküsü olan hastalar

serolojik testle tekrar araştırılmalı ve eğer testler hala negatifse deri testleri 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır ¹⁶.

Reaksiyon şiddetiyle test duyarlılığının(deri testi veya spesifik IgE) düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktadır ^{8,16}. Deri testinde en büyük pozitiflikler genellikle geniş lokal reaksiyonu olan hastalarda tespit edilmektedir ³⁷.

Deri testi pozitif olan olgular için öncesinde arı sokması dikkate alınmaksızın bir sonraki arı sokmasında %10 sistemik reaksiyon riski vardır. Daha önceden arı sokması sonucu sistemik reaksiyon tarif eden olgular için bu oran %40-70'tir. Deri testinin öyküyle beraber değerlendirilmesi bir sonraki reaksiyonun ciddiyetini belirlemede önemli yeri tutar ¹⁶.

2.6.3. İnvitro Testler

İnvitro testlerin deri testlerine göre sensitivitesi ve spesivitesi daha düşüktür. Arı sokma öyküsü olmayan kişilerde bile venom spesifik IgE (slgE) %15 oranında pozitif bulunabilmektedir ³⁷. Venom spesifik IgE invitro olarak RAST yöntemiyle ölçülür. Venom spesifik IgE değerleri daha sonraki arı sokmalarında anafilaksi geçiren hastalarda pozitif olabileceği gibi herhangi bir semptom geliştirmeyecek hastalarda da pozitif olabilir. Bu nedenle ne deri testi ne de spesifik IgE ölçümleri tarama testi olarak kullanılamaz. Venom spesifik IgE düzeyleri hasta öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir ⁶³.

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geliştiren hastaların birçoğunda deri testi ve venom spesifik IgE pozitifleşir. Şiddetli sistemik reaksiyon geliştirenlerde olgu tekrar arı ile karşılaşmasa bile venom spesifik IgE yanıtı uzun süre, hatta bazen birkaç dekad boyunca pozitif kalabilir ⁶³. Bu kişilerde tekrar anafilaksi oluşma riski zamanla azalır. Yakın zamanda arı sokması nedeni ile şiddetli sistemik reaksiyon geçirme öyküsü olan kişilerde risk en yüksek orandadır ⁶³.

Arı sokmasının ardından sistemik alerjik reaksiyon yaşayan olgularda slgE'nin saptanır düzeye erişmesi 2-3 hafta sürebilir; bu nedenle ilk 2 hafta içerisinde test yapılan olgularda slgE saptanamayabilir. Bu nedenle test bir

kaç hafta sonra tekrarlanmalıdır ⁶⁴. slgE düzeyleri her yıl %20-25 oranında spontan azalma eğilimindedir ⁶⁵.

Venomla deri testi pozitif olan kişilerin sadece %80'inde serumda yüksek slgE antikor düzeyleri bulunmaktadır. Cilt testi pozitif olguların yaklaşık %20'sinde slgE negatif, bunun tersi olarak slgE'si pozitif olanların %10' unda cilt test negatif bulunabilir ⁶¹. Bu nedenle sistemik reaksiyon öyküsü olan tüm olgulara deri testi ve slgE bakılması önerilmektedir ⁶⁶.

Bal arısı ve yaban arısı slgE düzeyleri her iki venomunda hyalüronidaz içeriği nedeniyle %25-%40 oranında birlikte yüksek saptanabilir (çapraz reaksiyon yada çift duyarlılık) ^{16,67,68}. Bunun ayrımında resiprokal RAST inhibisyon testi kullanılabilir. Farklı arı venomlarına karşı çapraz reaktivite ve gerçek duyarlanmanın ayrımı, immünoterapi planlanan hastalarda alerjik reaksiyondan sorumlu olan alerjen saptanarak tedavide gereksiz antijen kullanımını engellemede önem taşır. Deri testi yapılamayan, dermatografizmi olan ya da ciddi deri hastalığı olanlarda venom spesifik IgE antikorlarının serumda saptanması kullanılabilir. IgE antikor düzeyi ile hastanın duyarlılık derecesi arasında korelasyon yoktur.

Venom spesifik IgG antikorları da yakın zamanda arı tarafından sokulmuş kişilerin birçoğunda pozitif saptanabilir. Sokmayı takiben yükselir ve spesifik IgE'den daha önce düzeyi düşer. Rutinde kullanımı önerilmemektedir ¹⁶. IgG düzeyleri ile sokma sonrası gelişen reaksiyon şiddeti arasında herhangi bir paralellik yoktur. IgG düzeyleri 6 ay sonra bazen de daha geç bazal seviyelere iner ⁶⁵. Arı yetiştiricileri gibi tekrarlayan arı sokmalarına maruz kalanlarda IgG₄ sürekli yüksek düzeylerde seyreder. Öte yandan yüksek spesifik IgG düzeyleri birden fazla tür arı venomuna spesifik IgE'i bulunan kişilerde hastanın maruz kaldığı arıyı saptamada kullanılabilir ⁶⁹.

Triptaz mast hücre granüllerinde bulunan bir enzimdir. Serumda saptanan triptaz düzeyleri, immünolojik veya nonimmünolojik mast hücre aktivasyonunu yansıtır. Triptaz anafilaktik reaksiyonlarda yükselir ve gerçek anafilaksi olgularından vazovagal senkopları veya aşırı korku sonucu gelişen semptomları ayırt etmede kullanılır. Ciddi sistemik reaksiyon geçiren olgularda ya da altta yatan nedeni bilinmeyen olgularda (neden: arı sokması

mı?); venom spesifik IgE antikor düzeyleri ile birlikte bakılmalıdır. Anafilaktik reaksiyonu takiben 6 saat içerisinde alınan serum örneğinde 11.4 ng/ml üzerinde değerlerin saptanması anafilaksi için tanı koydurucudur. Triptaz düzeyi ayrıca mastositozun tanısının konulması için bakılmaktadır. Akut olay sırasındaki triptaz değerinin bazal değerlerle karşılaştırılması önerilir. Bazal serum triptaz düzeyine göre yüksek triptaz düzeyleri (1-11.4 ng/ml) anafilaksi lehine değerlendirilir. Hem akut olayda alınan örnekteki triptaz düzeyi hem de bazal değerler yüksekse (>20 ng/ml) hastada olasılıkla sistemik mastositoz mevcuttur⁷⁰.

Arı alerjisi teşhisinde lökotrien C4 salınım testi ve flow sitometrik bazofil aktivasyon testinin (BAT) yüksek duyarlılık ve özgüllükte olduğu bildirilmiştir. Bazofiller aktive olduklarında yüzeylerindeki CD63, CD203C gibi belirleyiciler artar. Bu belirleyicilerin flow sitometrik yöntemle ölçümü alerjinin tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. Yapılmış olan çalışmalarda BAT'ın duyarlılığı %83-92, özgüllüğü ise %80-100 oranında bulunmuştur^{71,72}.

Venoma alerjik arı yetiştiricilerinde yüksek düzeyde anti-IgE antikorları bulunmaktadır, sağlıklı arı yetiştiricilerinde ve normal kişilerde ise anti-IgE antikorlarına rastlanmamaktadır. Anti-IgE antikorlarının klinik önemi bilinmemektedir⁷³.

2.6.4. Arı Sokmasına Bağlı Sistemik Reaksiyon Yaşadığı Halde Testleri Negatif Olan Olgular

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geliştiren olguların az bir kısmında venom spesifik IgE veya deri testi reaktivitesi saptanmaz. Bu hastalara uygulanan test materyali ya uygun venomu içermemektedir ya da test materyalinin alerjenik etkisi oldukça zayıftır. Öte yandan hastada arı venom alerjisi yerine sistemik mastositoz varlığında da bu testlerde pozitiflik saptanmaz. Arı sokmasının ardından oldukça uzun bir zaman geçmişse yine venom spesifik IgE düzeyleri spontan olarak azalmış ve bu nedenle negatif saptanmış olabilir. Ancak akılda tutulması gereken önemli bir nokta test negatif olan bu hastalarında %14'ünde tekrarlayan arı sokmalarında sistemik reaksiyon gelişebileceğidir⁵⁹.

2.6.5. Canlı Arı ile Provakasyon Testleri:

Bir kişinin arı alerjisinin olup olmadığının kesin testi uzman gözetiminde canlı arıyla provokasyon testi uygulanması olduğu düşünülür. Bu test venom immünoterapisinin yararı konusunda araştırma çalışmalarında ve venom immünoterapisi kesildikten sonra tekrarlama oranını saptamada kullanılabilir.

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan ve cilt testleri pozitif olan tedavi edilmemiş hastalarda canlı arıyla provokasyon testi %21 ile %73 arasında sistemik reaksiyona neden olmuştur ¹¹. Pozitif anamnezi ve deri testi pozitifliği olan birçok olguda daha sonraki böcek sokmalarında reaksiyon gelişmediğinin gözlenmesi nedeniyle, bazı araştırmacılar hastalara venom immünoterapisi yapılıp yapılmaması hakkında karar vermek üzere canlı arıyla provokasyon yapılmasını önermektedir ¹⁶. Başka bir grup ise provokasyonu hem uygulaması zor bir işlem olarak yorumlamakta, hem de etik olmadığını belirtmektedir ³⁷.

Golden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geçiren ve cilt testi negatif olan 51 olgunun 11'inde (% 23) provokasyon testinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir ⁵⁹.

2.7.Tedavi

2.7.1. Ortaya Çıkan Reaksiyonların Tedavisi

Hastanın hızla değerlendirilmesi, doğru tedavi yöntemlerinin uygulanması çoğu kez hayat kurtarıcı olmaktadır. Sokulan bölgede arının iğnesi kalmışsa, iğnenin en kısa zamanda çıkarılması gerekir Aksi takdirde kesede kalmış olan zehir de vücuda girer. Arının iğnesi venom kesesinin zedelenmemesi için tırnak veya sert düzgün bir cisimle (örneğin kredi kartı ile) kazınarak çıkartılmaya çalışılmalıdır. Cımbız, pense gibi araçlar kesenin patlamasına neden olarak daha fazla venomun dolaşıma geçmesine neden olabileceğinden kullanılmamalıdır.

A. Normal Lokal Reaksiyonların Tedavisi

Duyarlı olmayan kişilerde sokulan bölgede genellikle bir kaç saat içinde kendiliğinden geçen şişlik, eritem ve ağrı ile karakterize lezyon oluşur. Tedavi gerektirmeyen bu durumda bazen soğuk kompres, antihistaminikler ve ağrı için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar faydalı olabilmektedir.

B. Geniş Lokal Reaksiyonların Tedavisi

Daha önceden geniş lokal reaksiyonu olanlarda ve baş-boyun bölgesi tutulanlarda bir kaç saat içinde oral kortikosteroid başlanması en uygun seçenektir. Tedavide Prednisone 40- 60 mg başlanması ve 5 günde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir ¹¹. Lenfanjitin eklendiği durumlarda da orta doz oral kortikosteroidler önerilmektedir ^{74,75}. Ağrı, ödem ve kaşıntının tedavisinde oral kortikosteroide ek olarak soğuk kompres, oral antihistaminikler ve topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Kaşıntı geçene kadar oral antihistaminikler ve topikal kortikosteroidler kullanılmalıdır. Ağız içinde büyük lokal reaksiyon gelişen hastaların olası bir üst hava yolu tıkanıklığı açısından yakın gözlem altında tutulması gerekir ⁷⁴. Baş boyun bölgesi tutulanlarda semptomlar kaybolana kadar takip gerekir.

Geniş lokal reaksiyonu olanlarda olduğu gibi bir sonraki sokmada sistemik reaksiyon riski düşük olanlara VİT önerilmemekle birlikte ciddi şekilde yaşam kalitesi bozulan veya sık kortikosteroid tedavisi gerekenlere önerilebileceği belirtilmektedir ⁶³. VİT uygulamasının geniş lokal reaksiyonu olan olgularda reaksiyon şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir ⁷⁶. 4 yıllık VİT sonrası olguların %70'inde reaksiyon şiddetinde azalma olduğu bildirilmiştir ⁷⁶.

C. Sistemik Reaksiyonların Tedavisi

Arı sokması sonucu gelişen sistemik belirtiler başlıca ürtiker, anjioödem, larinks ödemi, astım ve anafilaktik şok olarak gruplanabilir. SR olan olguların tedavisi tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7. Arı sokması sonucu gelişen sistemik reaksiyonların tedavisi ^{16,74}

Reaksiyon türü	Kullanılan ilaçlar	Öneri
Hafif ürtiker	Antihistaminik ilaçlar (oral veya parenteral)	En az 1 saat gözlem
Ürtiker, Anjioödem	-Tansiyon ve nabız kontrolü -İzotonik serum infüzyonu -Antihistaminik ilaçlar -Kortikosteroid -Ciddi veya ilerleyeci semptomlar varsa adrenalin (1 mg/ml) Erişkin: 0.3-0.5 mg (İM) Çocuk: 0.01 mg/kg (İM)	Semptomlar tamamen kaybolana kadar gözlem
Larinks ödemi	-Adrenalin(inhalasyon ve İM)	Entubasyon, trakeostomi veya krikotirotomi ciddi vakalarda gerekebilir
Bronş obstruksiyonu	-Hafif-orta: β_2 agonist (inhalasyon) -Ciddi:Adrenalin(inhalasyon) β_2 agonist(0.5 mg/ml) Erişkin: 0.25-0.5 mg İV	Uzamış solunum semptomları olanlar hastaneye yatırılmalı. Ciddi solunum semptomu ve larinks ödemi olanlara yoğun bakım şartları sağlanmalı
Anafilaktik şok	-Adrenalin(1 mg/ml) Erişkin 0.3-0.5 mg (İM) Çocuk 0.01 mg/kg (İM) 5-15 dk bir tekrarlanabilir, ciddi anafilaksi durumunda İV -Hasta yatar pozisyona getirilir -Nazal oksijen 5-10 lt/dk -Tansiyon ve nabız kontrolü -Damar yolu açılarak volüm replasmanı -Antihistaminik (İV),Kortikosteroid (İV) -Dopamin veya Norepinefrin -Glukagon 0.1 mg/kg İV	Uzamış anafilaksi durumunda hastaneye yatırılmalı Tansiyonu yükseltmek için adrenalin ve volüm replasmanı yetersiz kalırsa β -bloker kullanan hastalarda refrakter hipotansiyon ve bronkospazm durumunda

Ürtiker ile başvuran hastalara oral veya parenteral antihistaminik tedavi uygulanmalı ve hastalar en az 1 saat gözlem altında tutulmalıdır ⁷⁴.

Anjioödemin eşlik ettiği ürtikerli hastalarda ise tansiyon ve nabız ölçülmeli ve hava yolu açıklığı kontrol edilmeli, ciddiyete göre adrenalin uygulanmalıdır ⁷⁴.

Larinks ödemi saptanan hastalara intramusküler olarak adrenalin uygulamasını takiben hava yolu açıklığı sağlanamazsa, trakeostomi, krikotiroidotomi veya entübasyon ile solunum desteği yapılmalıdır. Tavsiye edilen adrenalin dozu yetişkinlerde 0.3-0.5 mg, çocuklar için 0.01 mg/kg'dır. Gerekirse volüm replasmanı sağlanmalı, bronş obstrüksiyonu bulguları saptanan hastalara β_2 agonist ilaçlar uygulanmalıdır. Bu hastalar tüm belirtiler kaybolana kadar gözlem altında tutulmalıdır ⁷⁴. Özellikle şiddetli sistemik reaksiyonu olanlara, astımı olanlara, idyopatik anafilaksi öyküsü olanlara, ciddi ve uzamış anafilaksi öyküsü olanlara parenteral kortikosteroid verilir ⁴⁹.

Anafilaktik Şok Tedavisi

Anafilaksi acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Diğer nedenlerle oluşan anafilaktik şok durumlarında olduğu gibi tedavideki asıl prensip, durumun hızla tanınıp hemen tedavi edilmesidir ⁸⁴. Tüm anafilaksili hastalarda ilk yapılması gerekenler havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması ve adrenalin uygulamasıdır. Sonraki girişimler klinik gidişe ve adrenalin yanıtına göre planlanır ⁷⁷.

Tedavinin acilen başlanması ölümleri engelleyebilir. Hastanın durumunun tanımlanması, havayollarının kontrol edilmesi (gerekirse müdahale edilmesi), vital bulguların (kan basıncı, nabız, oksijen satürasyonu) ve bilinç durumunun değerlendirilmesi, bacaklar havada olacak şekilde hastaya sırt üstü yatış pozisyonu verilmesi, enjekte edilmiş bir antijen varsa enjeksiyon bölgesinin proksimaline turnike uygulanması, oksijen verilmesi, damar yolunun açılıp sıvı desteği yapılması tedavinin ilk basamaklarını oluşturur ⁴⁸.

Epinefrin (adrenalin) anafilaktik reaksiyonların tedavisinde seçilecek ilk ilaçtır. Hasta değerlendirilirken eş zamanlı başlanmalıdır. Anafilaksi tanısının anlaşılamaması ve buna bağlı epinefrin uygulanmasında gecikme anafilaksiye bağlı ölümler için en önemli risk faktörüdür ⁴⁸. Epinefrin periferik vazokonstriksiyon yapması, vasküler geçirgenliği azaltması, kalp üzerine pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin bulunması, bronkodilatasyon yapması, koroner kan akımını artırması ve efektör hücrelerden mediatör salınımını azaltması nedeniyle anafilakside ilk tercih edilmesi gereken ilaç olmalıdır ⁷⁴. Epinefrinin subkutan yol yerine intramuskuler yolla verilmesi daha hızlı ve daha yüksek serum konsantrasyonu sağlar. Bu nedenle uluslararası kılavuzlarda intramuskuler yol tercih edilmektedir ⁷⁴.Yapılan araştırmalarda, epinefrinin vastus lateralis kasına uygulanmasıyla deltoid kasına göre daha yüksek plazma düzeylerine ulaşılmıştır⁷⁸. Bu kanıtlar ışığında, epinefrin intramuskuler olarak vastus lateralis kasına uygulanmalıdır. Yetişkinlerde uygulanan epinefrin dozu 1:1000 dilüsyondan (1mg/ml) 0,3-0,5 ml, çocuklarda dozu 0.01 ml/kg'dır (maksimum dozu 0,3 ml'dir). İlk dozda adrenalin etkili olmazsa tekrarlanmalıdır ⁷⁴. Tekrarlanan İM adrenalin ve sıvı replasmanı tedavilerine klinik cevap alınamayan şiddetli hipotansiyon varlığında epinefrin IV yoldan uygulanmalıdır. Doz hastalığın şiddetine göre ayarlanmalı ve hastalar mutlaka aritmi açısından yakından izlenmelidir. 1/10,000 konsantrasyonundaki (0.1 mg/mL) epinefrinden 10-20 µg/dakika hızda, 5-10 dakika (toplam 100 µg) verilip atağın şiddetine göre 10-20 dakika aralıklarla tekrarlanabilir ⁵⁵. İntravenöz yol açılamıyorsa kemik içine (intraosseöz) veya damar dokusu yönünden zengin sublingual alanın 1/3 arka kısmına veya hasta entübe ise entübasyon kanülünden kateter yardımıyla karınaya epinefrin uygulanabilir. Ayrıca, antijen enjeksiyonu yapılan bölgeye 0.3 mL epinefrin yapılabilir ⁴⁸.

Anafilaktik şok durumunda adrenalinin ivedilikle uygulanması, ilacın istenen plazma ve doku konsantrasyonuna hızla ulaşmasını ve böylece hastanın hayati tehlikeyi atlatmasını sağlar. Adrenalinin anafilaktik şokun geç evresinde verilmesi hemodinamik bir düzelme sağlayamadığı görülmüştür ⁷⁴.

Adrenalin yan etkileri; başlıca aritmi, koroner arterlerde spazm, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi ve serebral kanama olarak sayılabilir. Bu yan etkiler özellikle yüksek doz adrenalinin intravenöz uygulamalarında görülebilir. Kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olanlarda ilacın yan etki riski artmaktadır. Ancak bu vakalarda dahi anafilaksi durumunda adrenalinin yararı, getireceği zarardan çoğu kez daha fazladır ⁷⁴.

Solunum sıkıntısı veya hipoksemisi olan hastalara oksijen desteği (6-8 lt/dk) verilmelidir. Epinefrine cevap vermeyen wheezing varlığında hastaya inhale β agonist verilebilir. Hasta β bloker alıyor ve bronkospazm epinefrin ve inhale β agoniste rağmen düzelmeyorsa aminofilin kullanılır ^{48,74}.

Anafilaksinin akut üst solunum yolu obstrüksiyonunun haricinde en zor tedavi edilen ve hayatı en çok tehdit eden bulgusu uzamış ve derin hipotansiyondur. Sıvı tedavisi ve yüksek doz IV epinefrine rağmen düzelmeyen şiddetli hipotansiyon gözlenebilir. Anafilaksi sırasında damar geçirgenliğinin artmasıyla intravasküler hacmin yaklaşık yarısı ilk 10 dakika içinde ekstravasküler alana geçebilir. Bu nedenle tedavide hızlı ve yüksek miktarda sıvının verilmesi önemlidir. Kristalloid olarak 1,000-2,000 mL laktatlı Ringer solüsyonu erişkinlerde 5-10 mL/kg hızında ilk 5 dakikada, çocuklara ise 30 mL/kg ilk bir saatte gidecek şekilde başlanır ve verilecek volüm kan basıncı, santral venöz basınç, saatlik idrar çıkışı gibi parametrelere göre ayarlanır. β -bloker alan hastalarda 5-7 litre sıvı gerekebilir. Hipotansiyonun tedavisinde sıvı ve epinefrine ek olarak vazopressör ilaçların (dopamin 2-20 μ g/kg) verilmesi gerekebilir ^{48,74}.

Antihistaminiklerin kaşıntı ve ürtiker gibi cilt belirtileri üzerine etkisi gösterilmiştir. Ancak kardiyovasküler veya solunum sistemi belirtileri kısıtlı kalsa da, tedavi kılavuzunda antihistaminik kullanımı, kortikosteroidlerle beraber yer almaktadır ⁷⁴.

Kortikosteroidlerin anafilaksi tedavisindeki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Prostaglandin salınımını, vazoaktif kininlerin sentezini ve efektör hücrelerden IgE aracılı mediatör salınımını inhibe edebilmeleri olası mekanizmalar olarak gösterilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin intravenöz yolla verilmesine rağmen ilk 4 ile 6 saatte etkileri ortaya çıkmadığından akut

atağa ait semptomlar üzerine kurtarıcı bir etkisi yoktur. Esas olarak bifazik reaksiyonların ve uzamış anafilaksi ataklarının önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir ^{49,74}. Özellikle ciddi anafilaksisi olanlar, astımı olanlara ve son birkaç ay içinde sistemik kortikosteroid almış olanlara ve idyopatik anafilaksisi bulunanlara kortikosteroid verilmelidir ⁴⁸. Önerilen 100 mg-1 gr intravenöz hidrokortizondur. Daha hafif olgularda 30-60 mg prednizon oral uygulanabilir ⁴⁸.

β -adrenerjik bloker kullanımı olan hastalarda, tedaviye rağmen inatçı hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazm varlığında glukagon tedavisi kullanılmalıdır. Glukagon beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat siklazı aktive ederek hipotansiyonun ve bronkospazmın düzelmesine yardımcı olmaktadır ⁴⁹.

Tüm anafilaksi reaksiyonlarından sonra bir izlem süresi olmalıdır. Bunun en önemli sebebi bifazik reaksiyon gelişme riskidir ⁴⁹. Tüm olguların bifazik reaksiyon gelişme riskinin en yüksek olduğu ilk dört saat boyunca izlenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, eşlik eden astım hastalığı, geçirilen atağın şiddeti, hastanın semptomları algılama düzeyi ve tıbbi bakıma ulaşma konusunda yaşanabilecek zorluklar daha uzun izlem süresini gerektiren diğer faktörlerdir. Bu nedenle her olguda tüm risk faktörleri değerlendirilerek izlem süresi belirlenmelidir. Solunum sistemi bulgusu olanlarda en az 6-8 saat iken, eşlik eden astım varlığında izlem süresi 24 saate kadar uzatılabilir. Dolaşım bozukluğu ve şok gelişen, sağlık merkezlerine uzak yerlerde yaşayanlarda ise en az 24 saat izlem süresi olmalıdır ^{49,51}.

Acil anafilaksi tedavisi hasta taburcu olmadan hastanın eğitilmesini gerektirir. Tekrarlama riski açıkça anlatılmalı, hazır adrenalin preparatları reçete edilmeli (örneğin Epipen 0.3 mg) ve endikasyonu varsa immünoterapi programına alınmalıdır ⁷⁴.

Tablo-8. Akut anafilaksi tedavisi^{37,48,77}

HEMEN YAPILMASI GEREKENLER -Değerlendirme -Solunum yolunun kontrolü ve açık tutulması -Bilinç düzeyini hızla belirlenmesi -Vital bulgular (kalp tepe atımı, solunum sayısı, arteryal tansiyon, O2 saturasyonu)
TEDAVİ -Adrenalin Tüm epizodlarda ilk tercih edilecek ilaçtır ve hemen verilmelidir. 1/1000'lik adrenalinden 0.3-0.5 mL IM (erişkin), 0.01 mg/kg veya 0.1-0.3 mL IM(çocuk). Çocuklar için en fazla 0.3 mg, erişkinler için 0.5 mg Gerektiğinde 5-15 dakikada bir tekrarlanabilir. -Trandelenburg pozisyonu (Solunum sıkıntısı veya kusma bulguları yoksa) -Oksijen: 6-8 Lt/dk -Turnike uygulaması. Enjeksiyon bölgesinin proksimaline turnike uygulaması -Damar yolu açılması ve İV sıvı -Hospitalizasyon ve monitorizasyon
KLİNİK DEĞERLENDİRMeye BAĞLI OLARAK -Hacim genişleticiler Kristaloidler (Serum fizyolojik veya Ringer laktat).Klinik cevaba göre erişkinlerde 1,000-2,000 mL hızlı infüzyon, çocuklarda ilk saatte 30 mL/kg infüzyon. Kolloidler 500 mL hızlıca verilip ardından yavaş infüzyon -İV Adrenalin Sıvı ve im adrenalin tedavisine cevap vermeyen hipotansiyon varlığında 0.1 mL 1/1,000 epinefrin 10 mL ile dilüe edilerek IV. İV uygulamanın sağlanamadığı durumlarda sublingual (İM dozunda) veya endotrekeal (İV dozunda) yol kullanılabilir -Vazopressörler Dopamin: 5-20 µg/kg/dk Dobutamin: 5-10 µg/kg/dk Kan basıncı izlemi ile doz ayarlanır .Devamlı monitorizasyon gereklidir -Dirençli bronkospazmda Beta 2 agonist (Salbutamol): Çocuklarda 0.15 mg/kg/doz, erişkinlerde 2.5-5 mg/doz nebulizer yolla 15-20 dakika arayla klinik cevaba göre tekrarlanır. Antikolinerjik (İpratropium bromid): Çocuklarda 250 µg/doz, erişkinlerde 500µg/doz nebulizer yolla Aminofilin -Antihistaminikler (H1 ve H2 antagonistleri) Difenhidramin: 25-50 mg IM veya IV (erişkin) , 12.5-25 mg PO, IM veya IV (çocuk) Ranitidin: 1 mg/kg IV Simetidin 4 mg/kg IV -Kortikosteroidler Hidrokortizon: 100 mg-1 g IV veya IM (erişkin), 10-100 mg IV (çocuk) Metilprednizolon: 1-2 mg/kg/doz IV. Kliniğe göre 6 saatte bir tekrarlanabilir Prednizon: 30-60 mg po (hafif vakalarda) -β bloker kullanan hastalarda Glukagon: Başlangıçta 1-5 mg IV, ardından 5-15 µg/dakika infüzyon. Atropin sülfat. 0.3-0.5 mg IV (toplam 2 mg'a kadar).Bradikardi varsa verilir. İpratropium. "wheezing" için beta-agonistlere alternatif veya ilave ilaçtır.

2.7.2. Sistemik Reaksiyon Öyküsü Bulunan Hastalara Yaklaşım

Arı sokmasını takiben sistemik reaksiyon öyküsü olan ve cilt testi veya venom spesifik IgE'si pozitif olan kişilerin daha sonraki sokmalarda da risk altında olduğu kabul edilmektedir.

Tedavi önerileri; arıyla karşılaşmayı en aza indirmek amacıyla korunma önlemlerini almak, anafilaksi durumunda uygulanacak acil epinefrin kitini yanlarında bulundurmak ve spesifik venom immünoterapisinden ibarettir.

A. Korunma Önlemleri

Tedavide temel kural önce korunma önlemlerinin alınmasıdır. Arı sokması sonrası reaksiyon görülen kişiler arı ile karşılaşma olasılığını azaltmak için önlemler almalıdırlar.

- 1) Özellikle yeşil alanlarda çıplak ayakla dolaşmamak.
- 2) Arıların dikkatini çekecek parfüm, saç spreyi ve kokulu kozmetikler kullanmamak, terli dolaşmamak.
- 3) Çiçekli, renkli desenli kıyafetleri giymekten kaçınmak.
- 4) Açık arazide, bahçede çalışırken uzun kollu gömlekler, pantolon, uzun çorap, kapalı, kalın ayakkabılar, bol ve koyu renkli kıyafetler giymek, eldiven kullanmak.
- 5) Açık alanlarda yemek yememek, piknik yapmaktan kaçınmak.
- 6) Çöpleri açık olarak ortada bırakmamak. Çöp kutuları ve çöp yığınları eşek arılarını çeker.
- 7) Piknik yaparken dikkatli olmak. Tatlılar ve pastalar, salam, sosis gibi soğuk etler ve diğer besinler eşekarılarını çeker.
- 8) Çevrede arı kovanı olup olmadığını kontrol etmek, Arı kovanlarından ve çiçek topluluklarından uzak durmak. Ev çevresindeki arı yuvası ve kovanlarının kaldırılması için yardım almak.
- 9) Yayacağı koku ile diğer arıları o bölgeye çekeceğinden yaban arısını kızdırmamak ve kovanı civarında öldürmemek
- 10) Çalılıklar, hendekler, balkonlar, terk edilmiş evler ve eski tavan aralarında çalışmaktan kaçınmak

- 11) Bir arı yaklaşırken ani hareketlerden kaçınılmalıdır. Sakin olunmalıdır, çünkü çoğu arı kendiliğinden sokmaz ve rahatsız edilmedikçe bir süre sonra uzaklaşır.
- 12) Bal arısı sokması durumunda vücuda geçen venom miktarını iğnenin kalma süresi belirlediğinden iğnenin en kısa zamanda çıkarılması gerekir.
- 13) Mümkünse olgular β -bloker ilaç, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, monoaminoksidaz inhibitörleri ve bazı trisiklik antidepresan grubu ilaçları kullanmamalıdır..
- 14) Arı duyarlılığını belirten nesneler (örn. bilezik, kartvizit) taşınmalıdır.

B. Kullanıma Hazır Adrenalin Seti (Epinefrin Kitleri)

Olguların arı soktuktan sonra sistemik reaksiyon geliştiğinde rahatlıkla kendilerine adrenalin uygulamalarını mümkün kılan hazır adrenalin setleri bulunmaktadır.

Epinefrin otoenjeksiyonları (Epipen 0,3 mg ve Epipen junior 0,15 mg ; Twinject 0,3 mg ve 0,15 mg; Anapen 0.5 mg, 0.3 mg ve 0.15 mg; Adrenaclick 0,3 mg ve 0,15 mg; Jext 0,3 mg ve 0,15 mg) anafilaksi geçirenler için reçete edilmeli ve nasıl kullanılacağı hakkında eğitim verilmelidir. Günümüzde Epipen tüm dünyada en yaygın kullanılan otoenjeksiyondur. Arı sokması sonrası ciddi alerjik reaksiyon geçiren veya anafilaksi öyküsü olanlar bu setleri yanlarında taşımalı, arı sokması durumunda tercihen elbise altından uyluk bölgesine kas içine uygulamalıdır (Resim 6). Uygulanan bu tek doz adrenalin olgulara en yakın hastaneye ulaşmaya kadar zaman kazandıran en hayati yaklaşımdır ⁵⁵.

Sistemik reaksiyonu olanlara deri testlerinin 2-3 yılda bir tekrarlanması önerilmekte ve bu testlerin negatifleşmesi halinde hastaların anafilaksi geçirme risklerinin azalacağı için, bu kitleri yanlarında bulundurma zorunluluğunun da ortadan kalktığı öne sürülmektedir ¹⁶.

Epinefrin kitleri reçete edildiğinde bile hastaların çoğu zaman enjektörü yanlarında taşımadıkları veya zamanında kullanmadıkları bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda acil servise başvuran arı alerjisi olgularında

epinefrin otoenjektörü reçete edilme oranının %18-27 arasında olduğu gösterilmiştir ^{38,79,80}. Yapılan çalışmalarda ihtiyacı olabilecek her hastaya epinefrin otoenjektörü önerilmediği, önerilen hastaların %47'sinin epinefrin otoenjektörünü yanlarında taşımadıkları, epinefrin otoenjektör uygulamasının hastalara öğretilmediği ve hatta ilacı öneren doktorların bir kısmının da uygulamayı bilmedikleri ortaya konmuştur ⁸¹.



Resim-6. Adrenalin otoenjektörü ve kullanım şekli ⁸². Siyah uçta enjektörün iğnesi, gri uçta emniyet kapağı bulunur. Anafilaksi bulguları ortaya çıktığında (boğazda tıkanıklık hissi, nefes almada zorluk, ciltte kaşıntı ve kızarıklık, baş dönmesi, bulantı gibi) cihazın koruyucu kılıfı çıkartılır. Öncelikle emniyet kapağı çıkartılır. Enjektör; uyluğun 1/3 üst tarafında, pantolon yan dikiş çizgisi ile ütü çizgisi arasında kalan bölüme bastırılır. Enjektör iğnesi otomatik olarak açılır ve ilaç salınmaya başlar. Bu şekilde 10 saniye enjeksiyon bölgesinde tutulur sonra enjektör geri çekilir. Bu tedavi olguya zaman kazandırmak içindir, yani geçici bir tedavidir. Uygulamayı takiben hastaların derhal en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği mutlaka anlatılmalıdır.

C. Venom Spesifik İmmünoterapisi

Arı venom spesifik immünoterapisi (VİT) alerjen dozunun düşük konsantrasyondan başlayarak giderek artan dozda belli aralıklarla verilmesi ile oluşturan tolerans durumudur. Öyküsünde arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü veren ve deri testlerinde arı venomuna duyarlı bulunan hastalar bir sonraki arı sokmasında %30-70 oranında anafilaksi riski taşırlar⁸³. Bu nedenle, bu kişilere %75 ile %98 arasında etkin bir tedavi olduğu gösterilmiş olan ve ilerde gelişebilecek ciddi reaksiyonlardan korunma sağlayan venom immünoterapisi uygulanmalıdır^{74,84,85}.

VİT' in amacı esas olarak hayatı tehdit eden reaksiyonları önlemektir. Tedavinin başarısız olduğu düşünülen vakalarda bile arı sokması reaksiyonları tedavi öncesi reaksiyonlardan daha hafiftir. Venom immünoterapisinde başarısızlık bazı vakalarda mastositoza bağlanmıştır⁹. Arı venomuyla immünoterapi oldukça etkin koruyucu bir tedavi şeklidir ancak dikkatli hasta seçimi, başlangıç tedavi dönemi ve idame tedavi sırasında düzenli takip ve kesileceği zamana uygun şekilde karar verilmesi gereklidir. VİT'in ikincil yararı kişideki arı sokması ile oluşan anksiyete durumunu gidermesidir. Yapılan çalışmalarda VİT'in sadece reaksiyon gelişimini azaltmadığı, aynı zamanda anksiyete durumunu gidererek yaşam kalitesini de arttırdığı saptanmıştır⁸⁶.

VİT başlanacak olan hastalar, tedavinin olası risk ve yararları konusunda bilgilendirilmelidir. İmmünoterapide kullanılacak venom ekstratları seçimi deri testi veya spesifik IgE antikor seviyesi sonucuna göre yapılır. Tedavi testleri pozitif olanların hepsini içermelidir.

VİT'in ön önemli hedefi tek bir venom için önerilen 100 µg idame doza ulaşılmasıdır. VİT enjeksiyonlarına 0,1µg (ya da çok duyarlı ise 0,01 µg)-0,5 µg ile başlanarak haftada bir aralarla yapılır ve her arı için 100 İg idame doza kadar arttırılır. Bu geleneksel şemanın dışında, her vizitte 30 dakika aralarla dozların 2 ya da 3 katına çıkılarak 2 ya da 3 enjeksiyonun yapıldığı, daha yüksek dozlara çıkıldığında her hafta tek dozun verildiği çeşitli doz şemaları da önerilmiştir. Ayrıca hastayı hastaneye yatırarak 2-3 gün ile 1 haftalık

dönem içinde multipl dozların verildiği çok daha hızlı (rush) desensitizasyon uygulaması da söz konusudur⁹³.

VİT'in koruyuculuğu vespid alerjisi olanlarda bal arısı alerjisi olanlardan daha yüksektir⁸⁷. Bal arısı venomu için etkinlik %75-85 iken, yaban arısı (vespid venomu) için yapılan immünoterapide etkinlik %85-90 oranındadır⁷. VİT'in idame dozu bütün venom cinsleri için sabit olup 100 µg'dır. Bu miktar bal arısı için yaklaşık 2, yaban arısı için yaklaşık 10 kez sokmaya eşdeğer kabul edilmektedir¹¹. Bal arısı sokması sonucu daha fazla venomun enjekte edilmesi, bal arısı VİT'in daha az etkin olmasını açıklayabilir⁷⁴.

Yapılan çalışmalar eşliğinde venom immünoterapisi sırasında oluşan immünolojik değişiklikler konusunda birçok bilgiye sahip olmamıza rağmen tek bir immünolojik parametre ile tedavinin etkinliği ve bu etkinliğin sürekliliğini belirlemek mümkün olmamaktadır⁷.

a. VİT'in etki mekanizması

VİT sırasında ilk 3-6 aylık periyotta venom spesifik IgE düzeyi giderek artar, ardından da düzeyler azalmaya başlar ve alerjik olmayan hastalarda görülen bazal seviyelere iner. VİT'ten önce venom spesifik IgE antikor seviyesi yetişkinlerde ortalama 10 ng/ml ve çocuklarda 20 ng/ml dir; seviye tedavinin ilk aylarında yükselir, 12 ay sonra başlangıç seviyeye döner ve daha sonra tedavi sırasında istikrarlı şekilde azalır (tedavi kesildikten sonra ve hatta arı soktukten sonra bile)⁸⁹.

Venom spesifik IgG, özellikle IgG₄ düzeyleri immünoterapi sırasında artar. IgG₄ düzeyleri immünoterapinin verildiği 2 yıl süresince artışını sürdürür, IgG₄ düzeyleri ile immünoterapi sırasında verilen doz arasında güçlü bir korelasyon vardır. Arı alerjik kişilerde venom spesifik IgG₁ sınıfı antikorlar mevcutken, immünoterapi ile birlikte venom spesifik IgG₄ sınıfı antikorlar artmaya başlar. Ancak immünoterapiden alınan klinik yanıt ile venom spesifik IgG₄ düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır⁶³.

VİT'nin koruma mekanizması tam olarak açık değildir. Arıcılardan alınan serumun arı venomu alerjik kişilere verilmesi ile alerjiden koruyucu

etkinin oluştuğunun saptanması üzerine venom spesifik IgG'nin bloke edici antikor olarak rol oynayabileceği öne sürölmüştür ⁸⁷. Ancak 4 yıllık immünoterapiye rağmen çok düşük IgG düzeyleri olan olgularda bile arı sokması sonrası reaksiyon görölmemesi blokan antikorlar dışında mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündörmektedir ⁷. Ayrıca 3-4 saatlik ultrarush immünoterapi ile arı venomuna tolerans gelişebilmesi ve bu denli kısa sürede IgG antikorlarının gelişmesinin olası olmaması nedeni ile IgG dışında başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündörmektedir ⁶³.

Alerjik hastalarda venom spesifik IgE'nin üretilbilmesi için T hücrelerinin venom alerjenine cevap olarak IL-4 ve IL-13 gibi IgE üretimini sağlayan sitokinleri sentezlemeleri gerekmektedir. Venom immünoterapisinde tüm inhalan alerjen immünoterapilerinde olduğu gibi T hücre fenotipinin IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi IgE sentezini sağlayan Th₂ tipinden, IFN-γ sentezleyen Th₁ ve IL-10 sentezleyen T regölatuvar tipine yöneldiği düşünölmektedir. IL-10 antijen sunan hücreler ile T hücreler arasındaki kostimölatuvar molekül etkileşimini bloke eder ⁸³. Ultrarush immünoterapi gibi venom enjeksiyonlarının yüksek dozda ve kısa aralıklarla yapıldığı tedavi şekillerinde IL-4 ve IL-13 sentezindeki azalmanın, IFN-γ sentezindeki artışın ve CD4⁺CD25⁺ high T regölatuvar hücre proliferasyonunun tedavinin ilk enjeksiyonlarında başladığı gösterilmiştir ⁹⁰. Venom alerjenine maruz kalan T hücrelerinde invitro proliferatif yanıtın azaldığı hem konvansiyonel hem de ultrarush immünoterapilerde gösterilmiştir ⁹¹. Venom spesifik IgE'nin azalması ile periferik kan lökositlerinden açığa çıkan histamin ve lökotrien miktarı azalır, IL-10'un da bu mediatörlerin salınımını azaltıcı yönde etki gösterdiği saptanmıştır ⁹². VİT ile sayıları arttığı düşünölen T regölatuvar hücrelerin salgıladıkları IL-10 ve TGF-β'nın inflamatuvar hücrelerin inhibisyonuna ve toleransına yol aadığı gösterilmiştir ⁷⁴.

b. VİT endikasyonları

Arı sokmasına karşı daha önce sistemik alerjik reaksiyon gelişen ve venomla deri testleri pozitif ve/veya venom spesifik IgE antikoru pozitif saptananlarda VİT endikasyonu vardır. Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon öyküsü olmadan venomla deri testi veya kanda venom spesifik IgE varlığının pozitif olması VİT için bir endikasyonu oluşturmaz. Sistemik reaksiyon tarif edip deri testleri veya venom spesifik IgE'si negatif olanlara ve vaskülit, nefrit, trombositopeni gibi nadir görülen reaksiyonu olanlarda VİT endike değildir. Arı sokmasına bağlı geniş lokal reaksiyon tarif edenlerin yaklaşık %85'inde deri testleri pozitifdir; buna rağmen bu grup hastada ileride anafilaksi gelişme riski düşük olduğundan VİT önerilmez ^{7,65}.

Gebelik sırasında VİT'e başlanmamalı ancak daha önce başlanmış, iyi tolere edilmiş ve idame tedavide ise VİT'e devam edilebileceği belirtilmektedir ²³.

c. VİT güvenilirliği

VİT çoğu hasta tarafından iyi tolere edilmesine rağmen tedavi sırasında erken ya da geç tip alerjik yan etkiler görülebilir. VİT'e bağlı gelişebilecek reaksiyonlar inhaler alerjen immünoterapisindeki reaksiyonlardan daha yaygın değildir ^{16,44,94}. VİT sırasında yan etkiler %0 ile %46 gibi geniş bir aralıkta görülebilir ¹⁶. VİT'in en önemli yan etkisi sistemik reaksiyondur. Tedavinin başlangıcında hastaların %5-15'inde sistemik reaksiyonlar görülebilir. Oluşan bu reaksiyonların çoğu hafiftir ve yarısından az epinefrin enjeksiyonu gerektirir ^{7,11}.

Yapılan çalışmalarda VİT'e bağlı sistemik reaksiyon sıklığının %5-%20 arasında olduğu bildirilmiştir ^{44,97,98}. Daha az ciddi olan lokal reaksiyonlar çok daha yaygındır ve olguların yaklaşık %50'sinde görülür ^{11,44}. Sistemik reaksiyondan sonra doz ayarlaması yapılması gerekir, lokal reaksiyonlar ise gelecekte oluşacak sistemik reaksiyonların habercisi değildir ve doz azaltmaya gerek yoktur ¹¹.

Bal arısı venomu, kadın cinsi ve doz arttırma döneminin sistemik reaksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmişken, cilt testlerinde görülen reaksiyonun büyüklüğü ve spesifik IgE düzeyi ile VİT sırasında görülen

reaksiyonlar arasında bir ilişki gösterilememiştir. ⁴⁴. Bal arısı venomuyla artan riskin venomun alerjik olmayan proteinlerle daha az dilüe olduğu için daha pürifiye olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir ⁹⁶.

VİT sırasında enjeksiyonlara bağlı sık sistemik reaksiyonlar venom alerjenine daha fazla bazofil hassasiyetiyle bağlantı olabilir. Aynı zamanda altta yatan bir mast hücre hastalığı (mastositoz, ürtikeria pigmentoza, yükselmiş serum triptazı) olan hastalar ile enjeksiyonlara gösterilen şiddetli ve sık sistemik reaksiyon arasında bağlantı vardır ⁴⁴. Venom immünoterapi sırasında bazofillerde kısmi degranülasyon oluşmaktadır, bazofilleri aşırı duyarlı kişilerde sistemik reaksiyon oluşması için gerekli eşik venom düzeyi daha düşüktür, bu nedenle sık sistemik yan etkiler meydana gelmektedir⁹⁵.

Hızlı doz artışının yapıldığı protokollerde SR gelişim riski konvansiyonel yöntemle göre yüksektir. VİT sırasında yan etki ultrarush protokolde: %11.4, rush protokolde:%7.2, konvansiyonel protokolde:%4.3 oranında bulunmuş ⁹⁹. Başka bir çalışmada VİT sırasında yan etki rush/ultrarush protokolde %24, konvansiyonel yöntemde %12 bulunmuştur⁴⁴. Hızlı protokoller de daha sık etki görüldüğü belirtilmesine rağmen yapılmış olan başka çalışmalarda ise uygulanan protokoller arasında yan etki ve etkinlik açısından fark olmadığı bildirilmiştir ¹⁶.

Antihistaminiklerle yapılan premedikasyonun enjeksiyonlara bağlı gelişen geniş lokal reaksiyonların ve ürtiker-anjioödem gibi hafif sistemik reaksiyonların sayısını ve şiddetini azalttığı hatta ilginç olarak VİT'in etkinliğini arttığı gösterilmiştir. Antihistaminikler VİT'ten 1-2 gün önce başlanmalı ve en az 3 idame dozunun tolere edildiği görülünceye kadar devam edilmelidir ^{74,96}.

VİT'e bağlı sistemik reaksiyonların çoğu doz artırma aşamasında meydana geldiği için VİT idame dozuna ulaşınca kadar her türlü acil müdahale imkanının olduğu merkezlerde uygulanmalıdır.

VİT ile ilgili uzun dönemde yan etkiler ya da istenmeyen etkiler bildirilmemiştir. Ne geniş lokal reaksiyon ne de sistemik reaksiyonlar için hangi hastaların daha şiddetli reaksiyon geliştireceğini öngören herhangi bir test yoktur ¹¹.

d. VİT Süresi ve Tedaviyi kesme

Daha önceleri deri test cevabının negatif olması ya da venoma spesifik IgE antikorlarının normal düzeylere inmesi tedavi kesilme kriterleri olarak kullanılmıştır ^{7,11,74}. Ancak pratik uygulamada uzun yıllar sürdürülen VİT'e rağmen bazı hastalarda testler negatifleşmemekte ve tedavinin uzaması nedeniyle hastaların tedaviye uyumu azalmaktadır ¹¹. Ayrıca negatif deri testine rağmen alerjik reaksiyon gelişebilen çok nadir olgular bildirilmektedir. Bu kişilerde gelişen reaksiyonlar hemen daima ilk reaksiyondan daha hafif olmakta ve hayatı tehdit etmemektedir ^{7,100}.

VİT'in kesilmesi konusunda yayınlanmış çalışmalar vakaların çoğunda tedavinin 5 yıldan sonra kesilebileceğini öne sürerler; belki de bal arısı tedavisi görenler, tedavi sırasında venom enjeksiyonlarına veya arı sokmasına karşı sistemik reaksiyonu olanlar, tedavi öncesi arı sokması sonrası çok şiddetli reaksiyonu olanlar, mastositozu olanlar veya ciddi anksiyetesi olanlar hariç tutulabilir ¹¹. Bu hastaların süresiz olarak tedavi edilmesi gerekebilir ^{8,101}.

Tedavi olmamış hastalarda olduğu gibi sistemik reaksiyonlar önceden tahmin edilemez. Tedavi kesildikten sonra her arı sokulması ile sistemik reaksiyon riski %10 civarındadır ^{11,100}. Reaksiyonların çoğu hafiftir ve tedavi öncesi görülen reaksiyonlardan daha az şiddetlidir. VİT'ten önce çok şiddetli reaksiyonlar olan hastalarda tekrar şiddetli reaksiyon olabilir. Reaksiyonlar deri testleri veya sIgE sonuçları negatif olanlarda bile meydana gelebilir ⁷⁴.

Bal arısı alerjisi olanlarda, tedavi öncesi şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda, VİT sırasında sistemik reaksiyonu olanlarda, VİT 5 yıldan önce kesilmiş olanlarda, mastositoz tanısı olan ve bazal serum triptaz düzeyi yüksek olanlarda, düşük doz ile VİT alanlarda ve VİT kesildiğinde cilt testlerinde yüksek duyarlılık gösterenlerde tekrarlama riski daha yüksek görülmüştür. Öte yandan cinsiyet, atopi öyküsü, tedavi kesildiğinde spesifik IgE ve IgG düzeyleri relapsla ilişkili bulunmamıştır ^{7,74} (Tablo 9).

VİT kesilen hastaların reaksiyon riskleri düşük olsa da hepsine acil durumlar için adrenalin otoenjeksiyonları dahil olmak üzere acil tedavi setleri tavsiye edilmelidir ⁷.

Tablo-9. VİT sonrası sistemik alerjik reaksiyon riskini etkileyen durumlar ^{74,100}

Arttığı durumlar

Yetişkinler

Bal arısı alerjisi olanlar

Tedavi öncesi şiddetli sistemik alerjik reaksiyonları olanlar

İmmünoterapi sırasında enjeksiyonlara bağlı sistemik reaksiyonu olanlar

VİT süresince arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olanlar

VİT süresi üç yıldan az olanlar (beş ya da daha fazla yıla göre)

Mastositoz tanısı olanlar

İntradermal testi veya venom spesifik IgE'siyüksek kalanlar

Değişmediği durumlar

Cinsiyet

Atopi öyküsü

VİT sonrası spesifik IgE ve IgG düzeyleri

Azaldığı durumlar

Tanı testleri (cilt testi ve/veya sIgE) negatifleşenler

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya 1999-2010 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) İç Hastalıkları Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine arı sokması sonucu alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran 238 hasta alındı.

Olguların arı sokması ile ilgili ayrıntılı öykülerine poliklinik dosyaları taranarak ulaşıldı. Bilgilerinde eksiklik bulunan bazı hastalar polikliniğe çağırılarak veya telefonla ulaşılarak bu bilgiler tamamlandı. Dosya bilgilerindeki eksiklikler çeşitli nedenlerle tamamlanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde arı alerjisi nedeniyle takip edilen hastalar alındı. Olguların poliklinik dosyaları retrospektif olarak tarandı. Olguların Alerji ve İmmünoloji Kliniğine başvurmadan önceki, başvurduktan sonraki ve eğer venom immünoterapisi yapılmışsa bununla ilgili verileri kaydedildi. Olguların arı sokması ile ilgili ayrıntılı öykülerine poliklinik dosyaları taranarak ulaşıldı. Eksik bilgiler hastayla birebir görüşülerek dolduruldu. Polikliniğe gelemeyenlerin hastaların eksik bilgileri telefon ile ulaşılarak tamamlandı. Çalışma, 3 bölümden oluşmaktadır.

İlk bölümde hastalarının alerji kliniğine ulaşana kadar yaşadıkları araştırıldı. Bu bölüm “Türkiye’de Arı Alerjisi Hakkında Ne Biliyoruz? Hasta Alerji Kliniğine Ulaşmadan Önce Neler Oluyor?” başlığı altında incelendi. Bu bölümde; en çok soruna yol açan arı tipleri, arıların hangi aylarda sokmaya eğilimli olduğu, hastaları en çok nerede ve nereden soktuğu, soktukten sonra ne gibi reaksiyonlar meydana geldiği, bu reaksiyonlara tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavi uygulandıysa tedavinin uygun olup olmadığı, hekimlerin arı alerjisi olan hastalara ilk tedavi yaklaşımları ve alerji kliniklerine yönlendirme oranları verilerine ulaşıldı (EK-1).

Çalışmanın ikinci bölümünde hastaların alerji kliniğine ulaştıktan sonraki verileri araştırıldı. Bu bölüm “Türkiye’de Arı Alerjisi Hakkında Ne Biliyoruz? Bir Alerji Kliniğinde Arı Hastalarının Takibi” başlığı altında incelendi. Bu bölümde; arı alerjisi için yapılan testler, testler ile klinik arasındaki ilişkiler, VİT başlanması, VİT sırasında görülen yan etkiler, VİT’e uyum ve bu uyumu etkileyen etmenler araştırıldı (EK-2).

Çalışmanın son bölümünde VİT’i tamamlayan hastaların verileri araştırıldı. Bu bölüm “Türkiye’de Arı Alerjisi Hakkında Ne Biliyoruz? Venom İmmünoterapi Sonrası” başlığı altında incelendi. Bu başlık altında; VİT sonrası hastaların yeniden bir arıyla sokulup sokulmadıkları, sokan arının hastanın VİT aldığı arı olup olmadığı, eğer böyleyse ne tür bir reaksiyon meydana geldiği, hastaların arıdan kaçınma yöntemlerini uygulayıp uygulamadıkları, olguların adrenalin otoenjektörü taşımaya devam edip etmedikleri araştırıldı (EK-3).

Alerjik reaksiyona neden olan son arı sokması indeks sokma olarak kabul edildi. Arı sokması sonucu sokulmanın olduğu bölgeye sınırlı, 24 saatten uzun süren (2-7 gün içinde düzelen), 8-10 cm’den daha büyük reaksiyonlar geniş lokal reaksiyon; sokmanın dışında herhangi bir vücut bölgesinde oluşan reaksiyonlar ise sistemik reaksiyon olarak değerlendirildi.

Sistemik reaksiyonu olanlarda reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildi.

Mueller Sınıflaması:

Derece 1: Ürtiker, kaşıntı, kırgınlık ve anksiyete

Derece 2: Derece 1’e ek olarak anjioödem, göğüste sıkışma hissi, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, baş dönmesi

Derece 3: Derece 2’ye ek olarak dispne, wheezing, stridor, disartri, ses kısıklığı, konfüzyon

Derece 4: Derece 3’e ek olarak hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

A.Arı Alerjisi Tanısında Kullanılan Testler

Arı alerjisi tanısı, arı venomlarıyla deri testi ve venom spesifik IgE antikor konsantrasyonları (RAST: Radioallergosorbent test) bakılarak saptandı. Veri analizleri Vespida genera (vespula, vespa veya polistes türleri) ve Apis mellifera olarak iki grup içinde toplandı.

1. Deri Testleri

Olgulara EÜTF İç Hastalıkları İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda prik testi uygulandı. Prik testleri negatif çıkan hastalara intradermal test yapıldı. Deri testleri için standart saflaştırılmış Apis mellifera ve Vespula vulgaris venom antijen ekstraktları kullanıldı (ALK –Abello, Horsholm, Danimarka). Aynı zamanda pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı.

Prik testinde aşağıdaki materyaller kullanıldı;

1. Antijen ekstraktları: Apis mellifera ve Vespula vulgaris venom antijen ekstraktları (ALK –Abello, Horsholm, Danimarka).
2. Pozitif kontrol: Histamin (10 mg/ml) (ALK)
3. Negatif kontrol: Gliserinli salin (ALK)
4. Stallerpoint (Stallergenes, Antony Cedex, Fransa)

Prik deri testi ön kolun fleksör yüzüne alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra, test materyalleri damlatılarak ve damlaların içinden geçirilerek Stallerpoint ile cilt epidermis tabakası delinerek standart tekniklere uygun bir şekilde yapıldı. Prik test için 10,100 ve 300 µg/ml'lik konsantrasyonlardaki test materyalleri kullanıldı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirildi. Histamin pozitif kontrol olarak, serum fizyolojik negatif kontrol olarak kullanıldı. Prik testi için negatif kontrolden daha büyük 3 mm ve üzeri ödem pozitif kabul edildi.

Intradermal testinde aşağıdaki materyaller kullanıldı;

1. Antijen ekstraktları: Apis mellifera ve Vespula vulgaris venom antijen ekstraktları (ALK –Abello, Horsholm, Danimarka).
2. Pozitif kontrol: Histamin (0,01 mg/ml) (ALK)
3. Negatif kontrol: Gliserinli salin (ALK)
4. Tüberkülin enjektörü

İntradermal deri testi ön kolun fleksör yüzüne alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra test materyalleri tüberkülin enjektörü ile deri üzerinde 2-3 mm'lik kabarıklık oluşturacak şekilde yaklaşık 0.01-0.05 ml olacak şekilde intradermal olarak uygulanarak yapıldı. İntradermal test için 0.001, 0.01, 0.1 ve 1 µg/ml'lik konsantrasyonlar kullanıldı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirildi. Histamin pozitif kontrol olarak, serum fizyolojik negatif kontrol olarak kullanıldı. Eritem ve ödem milimetrik değerde kaydedildi. İntradermal test için gelişen ödem ve eritemin çapı ölçülerek negatif kontrolden daha büyük 3 mm ve üzeri ödem pozitif kabul edildi.

Tablo-10. Prik ve intradermal testin değerlendirilmesi

Derece	Deri görünümü
0 :	Reaksiyon yok veya negatiften farksız reaksiyon
1+ :	Histamin çapının yarısından az endurasyon ($\leq$ Histamin 1/2)
2+ :	Histamin çapının yarısında fazla endurasyon ($\geq$ Histamin 1/2)
3+ :	Histamin çapına eşit veya $\pm$ 1 endurasyon (= Histamin)
4+ :	Histamin çapının 2 katından az endurasyon ($\leq$ 2xHistamin)
5+ :	Histamin çapının 2 katından fazla endurasyon ($\geq$ 2xHistamin)

2. İnvitro Test

Venom spesifik IgE in vitro olarak Radioallergosorbent test (RAST) yöntemiyle ölçüldü. Venom spesifik IgE in vitro olarak EÜTF İç Hastalıkları İmmünoloji ve Alerji Laboratuvarı'nda Unicap Phadioatop assay (Pharmacia and Upjohn İsveç) İmmunucap yöntemi ile İmmunocap 100 cihazı ile bakıldı. Solid disklere veya tüplere emdirilmiş venom alerjeni hasta serumu ile inkübe edildi ve serumdaki spesifik IgE'nin alerjene bağlanması sağlandı, daha sonra radyoaktif işaretli anti IgE antikoru eklenerek saptanan radyoaktiviteye göre test değerlendirildi. Sonuçlar üretici firma (CAP system, Pharmacia, Uppsala, İsveç) tarafından aşağıda belirtildiği şekilde derecelendirildi.

Derecelendirme:

< 0.35 kU/L	:	0
0.35-0.7 kU/L	:	+1
0.7-3.5 kU/L	:	+2
3.5-17.5 kU/L	:	+3
17.5-50 kU/L	:	+4
50-100 kU/L	:	+5
> 100 kU/L	:	+6

B. VİT Protokolü

Arı sokması sonrası lokal reaksiyonu gelişen, öyküsü şüpheli olan, tanı testleri negatif bulunan ve ciddi sistemik hastalığı olan olgulara VİT önerilmedi. Arı sokması sonrası sistemik alerjik reaksiyon öyküsü olan ve cilt testi ve/veya venomla spesifik IgE antikorları pozitif saptanan olgulara venom spesifik immünoterapi (VİT) önerildi ve kabul edenlere VİT başlandı. Olası alerjik reaksiyonlara anında müdahale edebilecek ekipmanın hazır olduğu kliniğimizde uygulandı.

Olgulara 801 kodlu *Apis mellifera* (bal arısı) venomu, 802 kodlu *Vespula vulgaris* (yaban arısı) venomu alerjen ekstresi uygulandı. Konvansiyonel VİT'te enjeksiyonlar haftada bir verilerek yavaş şekilde giderek doz arttırılıp idameye geçildi. Tüm olgulara 100.000 SQ/ml den 1 ml idame doza ulaşıldıktan sonra ayda bir bu dozda devam edildi.

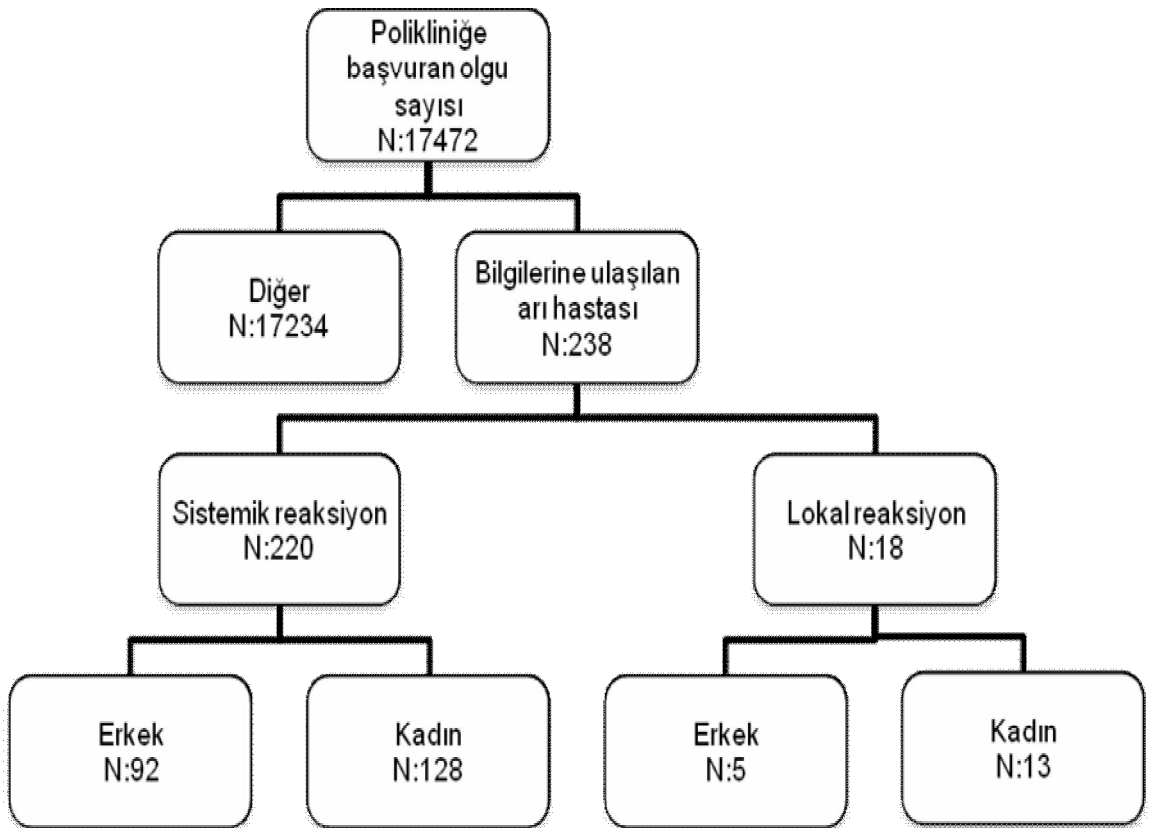
C.İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri standart formlara girildikten sonra SPSS istatistik programına kaydedildi. Grupların yaş ortalaması mean± SD olarak verildi. Tanımlayıcı değerler median (minumum-maksimum) olarak verildi. SPSS programı kullanılarak Ki-kare veya Fisher's testi ile gruplar arasındaki fark değerlendirildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Değerlendirmede p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma öncesi üniversitemiz yerel etik kurulundan izin alındı (Numara/ Tarih: 718-255-Z /26.05.2011).

4. BULGULAR

EÜTF İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Polikliniğine Kasım 1999-Ağustos 2010 tarihleri arasında 11968 kadın ve 5504 erkek olmak üzere toplam yaklaşık 17472 kişi başvurmuştu. Bu olgular arasından arı alerjisi nedeniyle takip edilen ve bilgilerine ulaşılabilen 141'i (%59.2) kadın, 97'si (%40.8) erkek olmak üzere toplam 238 olgu çalışmaya alındı. Çalışma, olguların alerji kliniğine başvurmadan önceki verileri, alerji kliniğindeki tanı ve tedavi dönemleri ve VİT alanların sonraki izlemleri şeklinde üç bölümde değerlendirildi.



Şekil-3. Çalışmaya alınan olgular

4.1. Hastaların Alerji Kliniğine Başvuru Öncesi Dönemi

Çalışmaya dahil edilen olguların 18'inde geniş lokal reaksiyon, 220'sinde ise sistemik reaksiyon öyküsü mevcuttu (Tablo 11). Olguların alerjik reaksiyona neden olan son arı sokma (indeks arı sokma) yaş ortalaması 35.4 ± 12.5 olup, yaş aralığı 5-64 arasında değişmekteydi. Alerji polikliniğine başvuru yaşı ortalama 39.2 ± 11.5 olup yaş aralığı 15-64 arasında değişiyordu. Geniş lokal reaksiyonu olanlar, indeks sokmadan ortalama 5.0 ± 5.2 (min-maks:0-15) yıl, sistemik reaksiyonu olanlar ise ortalama 3.75 ± 6.2 (min-maks:0-34) yıl sonra alerji polikliniğine başvurmuşlardı (p:0.08).

Tablo-11. Olguların demografik özellikleri (n:238)

Değişkenler	Veriler
Reaksiyon türü n(%)	
Lokal Reaksiyon	18(7.6)
Sistemik reaksiyon	220(92.4)
Cinsiyet n(%)	
Kadın	141(59.2)
Erkek	97(40.8)
İndeks arı sokma yaşı (min-maks)	$35.4 \pm 12.5(5-64)$
Polikliniğe başvuru yaşı(min-maks)	$39.2 \pm 11.5(15-64)$
İndeks sokmaya neden olan arı cinsi n(%)	
Bal arısı	114(47.9)
Yaban arısı	109(45.8)
Bilinmiyor	15(6.3)
İndeks sokmanın yaş gruplarına göre dağılımı	
<17	11(4.6)
18-30	69(29.0)
31-40	61(25.6)
41-50	64(26.9)
51-60	25(10.5)
>60	8(3.4)

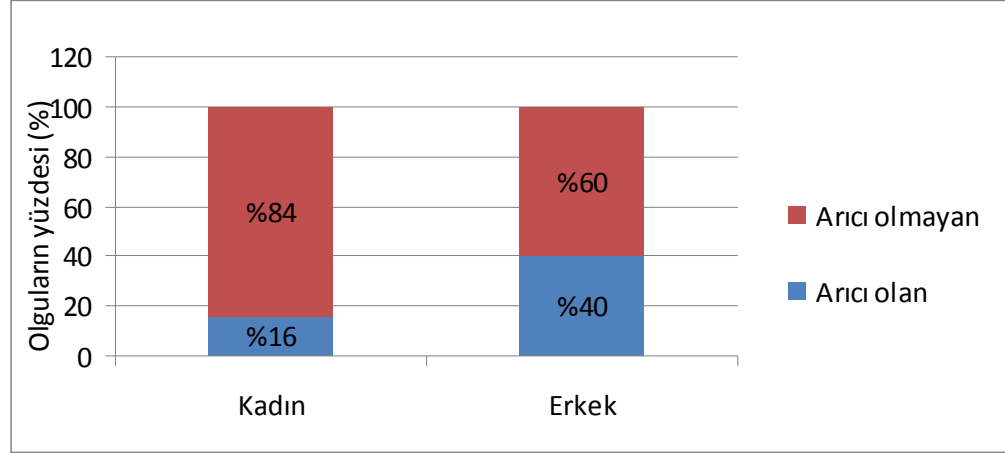
Olguların 29'unun (%12.2) arıcılıkla uğraştığı, 33'ünün (%13.9) ailesinde arıcılıkla uğraşan birisinin bulunduğu öğrenildi (Tablo 12). Arıcı olan veya ailesinde arıcılıkla uğraşan birisi bulunan olguların %88.7'sinin, arıcılıkla ilgisi bulunmayan olguların ise %33.5'inin bal arısı tarafından sokulduğu belirlendi (p:0.001). Arıcılıkla ilgisi bulunan 62 olguda sistemik reaksiyon görülme oranı %98.4 iken bu oran diğer grupta %90.3 olarak saptandı (p:0.048). Arıcılıkla ilgisi bulunan olgularda kırsal bölgede sokulma oranı daha yüksekti (%46.7'e karşı %29.1; p:0.023).

Tablo-12. Arıcılıkla ilişkiye göre indeks sokmanın özellikleri

Değişkenler	Arıcılar veya ailesinde arıcı olanlar (N:62)	Arıcılıkla ilgisi olmayanlar (N:176)	Toplam (N:238)	P
Sokan arı cinsi				
Bal arısı	55(88.7)	59(33.5)	114(47.9)	0.0001
Yaban arısı	5(8.1)	104(59.1)	109(45.8)	
Bilinmeyen	2 (3.2)	13(7.4)	15(6.3)	
Reaksiyon türü				
Lokal	1(1.6)	17(9.7)	18(7.6)	0.048
Sistemik	61(98.4)	159(90.3)	220(92.4)	
Arının soktuğu mekan				
Kırsal alan	28(46.7)	43(29.1)	71(34.1)	0.023
Şehirmerkezi	32(53.3)	105(70.9)	137(65.9)	

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 97 erkeğin %40'ının ve 141 kadının %16'sının arıcılıkla ilgisi olduğu saptandı (p:0.0001) (Şekil 4).



Şekil-4. Cinsiyete göre arıcılıkla uğraşma oranları

Kadınların daha çok yaban arısı (%55), erkeklerin ise bal arısı (%60) tarafından sokulduğu öğrenildi (Tablo 13). İndeks arı sokma yaş ortalaması, kadınlarda 34.7 ± 12.6 (min-maks:10-63), erkeklerde 38.4 ± 12.3 (min-maks:5-64) olarak bulundu (p: 0.351). İndeks sokulma vakalarının çoğunluğu yaz ve sonbahar aylarında olduğu ve cinsiyete göre sokulma mevsimi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Erkeklerde indeks sokma öncesi arıya müdahale öyküsünün daha çok olduğu öğrenildi (sırasıyla %24 ve %12; p:0.026).

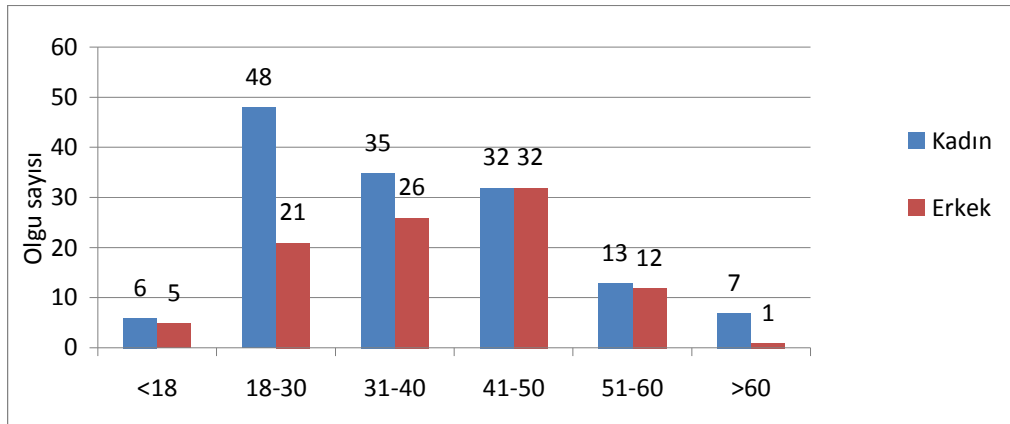
Tablo-13. Cinsiyete göre indeks arı sokmasının özellikleri

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
Sokan arı cinsi *			
Bal arısı	59(45)	55(60)	0.029
Yaban arısı	73(55)	36(40)	
Arının soktuğu mevsim			
Sonbahar (eylül-ekim-kasım)	19(20.0)	18(23.6)	0.120
Kış (aralık-ocak-şubat)	1(1.0)	6(8.0)	
İlkbahar (mart-nisan-mayıs)	14(14.8)	11(14.5)	
Yaz (haziran-temmuz-ağustos)	61(64.2)	41(54.0)	
Arı sokma yaşı	34.7±12.6 (10-63)	38.4±12.3 (5-64)	0.351
Arıya müdahale			
Var	16(12)	21(24)	0.026
Yok	116(88)	65(76)	
Arının soktuğu yerleşim yeri			
Kırsal alan	37(30,8)	34(38,6)	0.3
Şehir merkezi	83(69,2)	54(61,4)	

Değerler ortalama± SD veya n ve % olarak verilmiştir.

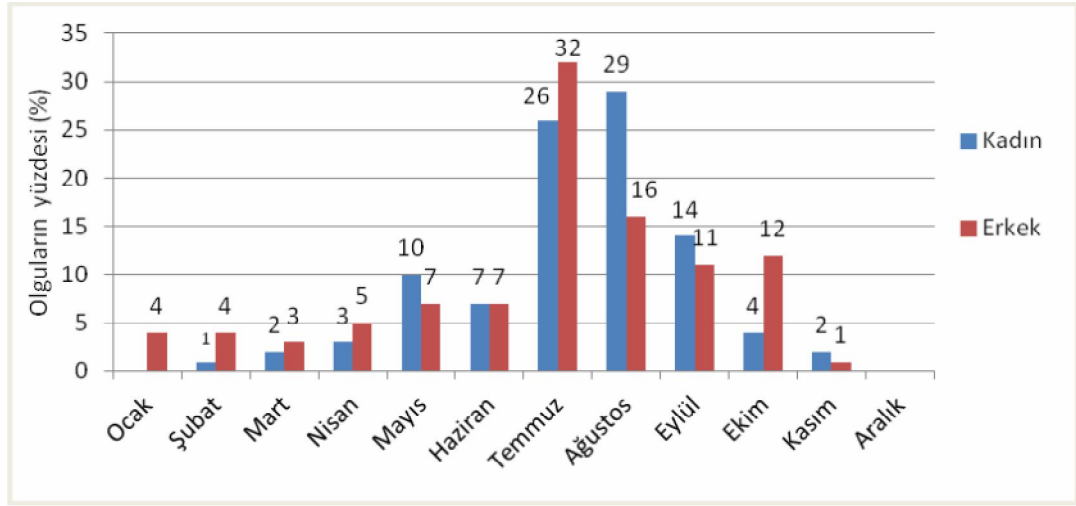
*: arı cinsi bilinmeyen 15 olgu dahil edilmemiştir

Her iki cinsiyette de sokulma en sık 18-50 yaş arasında meydana gelmişti. 18-30 yaş arasında kadınlarda indeks sokma vakaları daha sık olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.122) (Şekil 5).



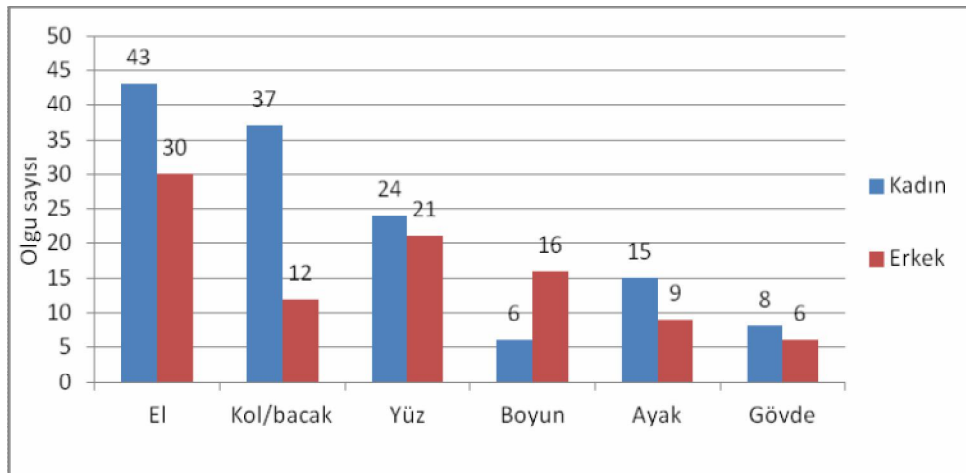
Şekil-5. Cinsiyete göre indeks arı sokma yaşı

Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarının sokulmaların en yoğun yaşandığı aylar olduğu belirlendi (sırasıyla %28.7, %24.0 ve %12.3). Cinsiyete göre bakıldığında indeks sokmanın olduğu aylar açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0.164) (Şekil 6).



Şekil-6. Cinsiyete göre indeks arı sokmasının olduğu aylar

Her iki cinsiyette de indeks sokulmanın el, kol/bacak veya yüz bölgelerinde daha sık olduğu görüldü. Kadınlarda ekstremiteden sokulma erkeklerle göre daha sık iken (sırasıyla %71.4 ve %54.3), erkeklerde yüz veya boyundan sokulmanın daha sık olduğu görüldü (sırasıyla %39.4 ve %22.6) (P:0.012) (Şekil 7).



Şekil-7. Cinsiyet göre indeks arı sokmasının yeri

İndeks sokma sonrası gelişen sistemik reaksiyon ile geniş lokal reaksiyon arasında cinsiyet (p:0.321), sokulma yaşı (p:0.368), sokulmanın olduğu ay (p:0.232), sokan arı cinsi (p:0.589), sokulma yeri (p:0.967) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.1.1. Geniş Lokal Reaksiyonu Olan Olgular

A. İndeks Arı Sokması

İndeks arı sokması sonrası geniş lokal reaksiyon gelişen 13 kadın, 5 erkek toplam 18 olgu mevcuttu. Olguların indeks arı sokma yaşı ortalama 29.7 ± 13.7 olup yaş aralığı 5-56 arasında değişmekteydi. Yaş ortalamasının kadınlarda 29.9 ± 13.5 (min-maks:10-56), erkeklerde 29.4 ± 15.9 (min-maks:5-43) olduğu saptandı (p:>0.05). Olguların alerji polikliniğine başvuru yaşları 34.7 ± 12.2 (min-maks:19-57) olup indeks arı sokmasından ortalama 5.0 ± 5.2 (min-maks:0-15) yıl sonra alerji polikliniğine başvurmuşlardı.

İndeks sokma sonrası geniş lokal reaksiyonu olan 18 olgudan 3'ünün arı sokmasına bağlı geniş lokal reaksiyonlar yüzünden, 2'sinin ilaç alerjisi, 2'sinin ürtiker, 11'inin rinokonjonktivit nedeniyle alerji polikliniğe başvurmuş olduğu öğrenildi.

Olguların 8'i (% 44.4) yaban arısı, 6'sı (%33.3) bal arısı tarafından sokulmuşken, 4 olgunun (%22.2) ise sokan arının cinsini bilmediği belirlendi.

Arının soktuğu zaman dilimine bakıldığında olguların %83.3'ünün Temmuz- Kasım ayları arasında sokulduğu öğrenildi.

İndeks sokulmanın olduğu yer değerlendirildiğinde, olguların çoğunluğunun (%86.7) el, kol/bacak veya yüz bölgelerinden sokulduğu öğrenildi.

Arı sokması sonrası GLR'u olan olguların %45.5'inde tüm ekstremitelerde, %27.3'ünde 20 cm lik, %18.2'sinde 10 cm lik, %9.1'inde 5 cm lik lokal şişlik geliştiği öğrenildi. Yüz bölgesinden sokulmuş olan 2 olguda solunum sıkıntısı gelişmediği öğrenildi. Lokal reaksiyonların GLR'u olan olguların %50'sinde 3-5 gün, %33.3'ünde 5-10 gün, %16.7'inde 10 günden fazla sürdüğü öğrenildi.

GLR'u olan 18 olgudan 4'ünün tıbbi tedavi için hastaneye başvurduğu ve bunlara antihistaminik ilaç verildiği öğrenildi.

B. İndeks Arı Sokmasından Önceki Arı Sokması

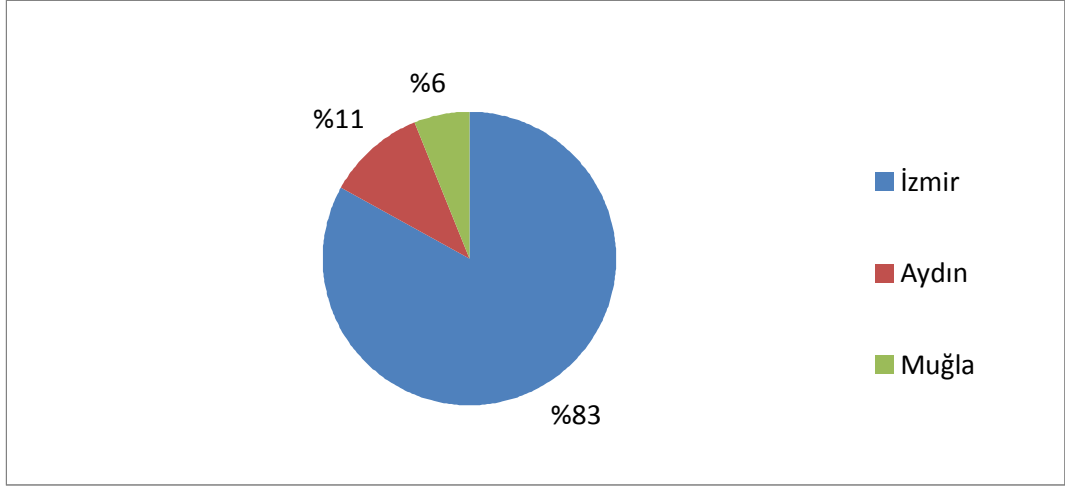
İndeks arı sokması sonrası GLR'u olan 18 olgunun 7'sinde aynı arı cinsi, 5'inde farklı arı cinsi olmak üzere toplam 12'sinde daha önceden arı tarafından sokulma öyküsü mevcuttu. Önceden aynı arı cinsi tarafından sokulmuş olan 7 olgunun 5'inde (%71.4) GLR geliştiği, 2'sinde ise alerjik reaksiyon gelişmemiş olduğu öğrenildi. Farklı tür arı cinsi tarafından sokulmuş olan 1 olgu ile cinsini bilmedikleri arı tarafından sokulmuş 4 olguda alerjik reaksiyon gelişmemiş olduğu öğrenildi (Tablo 14).

Tablo-14. İndeks sokma sonrası geniş lokal reaksiyonu olanlarda bir önceki sokulma

Değişkenler	n(%)
Daha önceden arı tarafından sokulmuş mu?	
Evet	12(66.6)
Hayır	6(33.3)
Daha önceki soku arı cinsi	
Bal arısı	2(16.6)
Yaban arısı	7(58.3)
Bilmiyor	3(26)
Aynı arı cinsi mi?	
Evet	7(58.3)
Hayır	1(8.3)
Bilmiyor	4(33.3)
Aynı arı cinsi tarafından sokulanlardaki reaksiyon tipi	
Lokal	5(71.4)
Reaksiyon yok	2(28.6)
Sistemik	0
Aynı arı cinsi tarafından sokulanlardaki reaksiyonun indeks sokmaya göre şiddeti	
Daha hafif	4(57.1)
Aynı	3(42.9)
Toplam kaç kez arı tarafından sokulmuş	
1	7(38.9)
2	6(33.3)
3	1(5.6)
4	2(11.2)
5	1(5.6)
>10	1(5.6)

C. Olguların Yaşadığı İller

Olgular yaşadıkları illere göre değerlendirildiklerinde 15'inin (%83.3) İzmir'de, 2'sinin (%11.2) Aydın'da ve 1'nin (%5.6) Muğla'da yaşadığı belirlendi (Şekil 8).



Şekil-8. Lokal reaksiyonu olan olguların yaşadıkları iller

4.1.2.Sistemik Reaksiyonu Olan Olgular

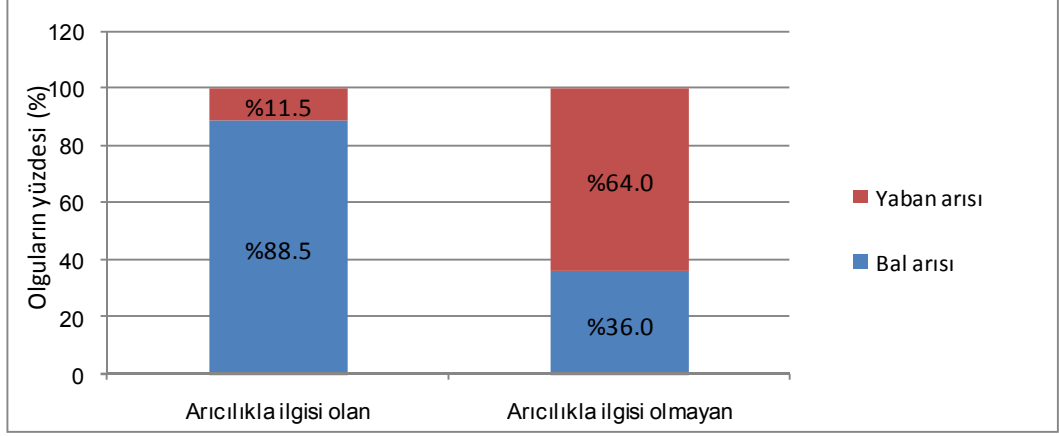
A. İndeks Arı Sokması

128'i (%58.2) kadın ve 92'si (%41.8) erkek olmak üzere toplam 220 olguda indeks arı sokması sonrası sistemik reaksiyon gelişmiş olduğu belirlendi. İndeks arı sokma yaşı kadınlarda 35.3 ± 12.5 (min-max:10-63), erkeklerde 36.6 ± 12.0 (min-max:15-64) olmak üzere ortalama 35.9 ± 12.3 olup yaş aralığı 6-64 arasında değişmekteydi. Cinsiyet ile yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Soka arının cinsine bakıldığında olguların 108'inin (%51.7) bal arısı, 101'inin (%48.3) ise yaban arısı ile reaksiyon tarif ettiği görüldü, 11 olgunun ise soka arı cinsini bilmediği öğrenildi.

a.Arıcılıkla uğraşma

Sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 28'inin (%12.7) arıcılıkla uğraştığı, 33'ünün (%15) ailesinde arıcılıkla uğraşan birinin bulunduğu belirlendi. Arıcılıkla ilişkisi bulunan 61 olgunun %88.5'i bal arısı tarafından

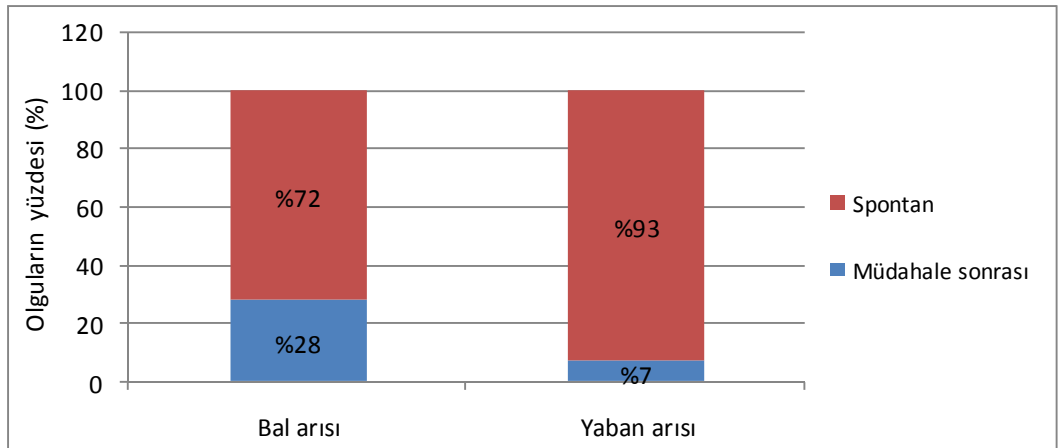
sokulmuş iken arıcılıkla ilgisi olmayan 150 olgunun ise %36'sı bal arısı tarafından sokulmuştu ($p:0.0001$) (Şekil 9).



Şekil-9. Arıcılıkla ilgisi olan ve olmayanların sokan arı cinsine göre karşılaştırılması

b. Arıya müdahale

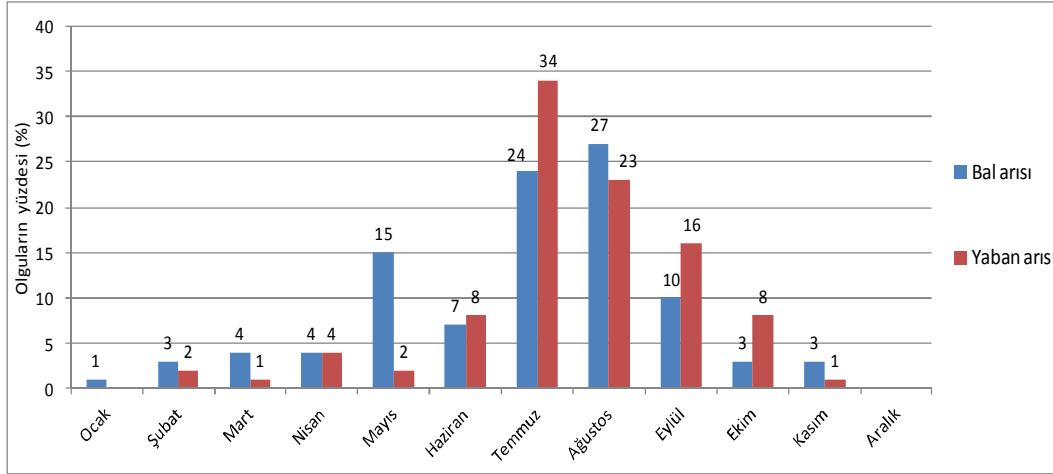
Sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 20'sinde arıya müdahale konusunda net öykü alınamadı. Geri kalan 200 olgunun 33'ünde (%17.4) arı tarafından sokulmadan önce arıya müdahale öyküsü mevcuttu. Yaban arısının, bal arısına göre daha provokasyonsuz ve spontan sokma eğilimi olduğu görüldü (%93'e karşı %72) ($p:0.001$) (Şekil 10).



Şekil-10. Arı cinslerinin müdahale durumuna göre sokma oranları

c. İndeks sokmanın olduğu mevsim

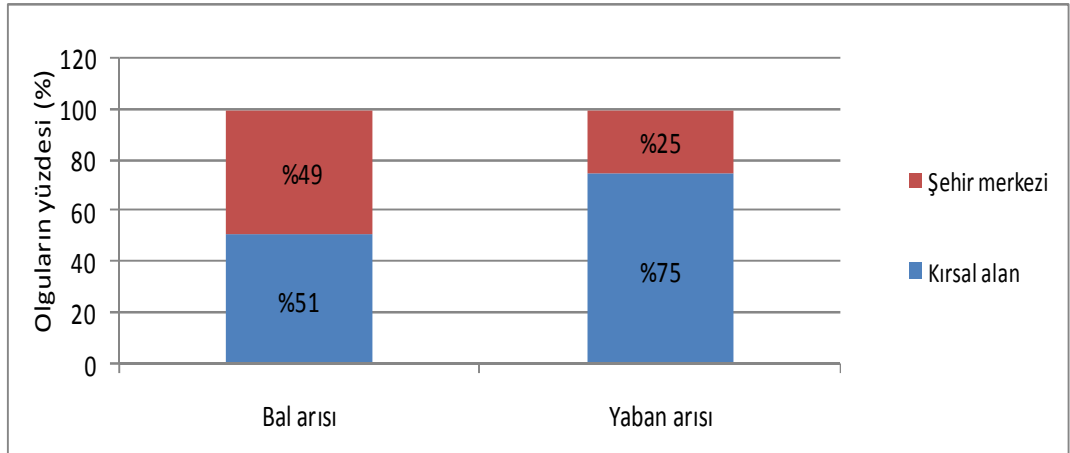
İndeks sokulma sıklığının sıcak mevsimlerde daha fazla olduğu ve ilkbahardan yazı doğru arttığı, yazdan sonbahara doğru da azaldığı görüldü. Bal arısı ve yaban arısı sokmalarının sırasıyla %23.1'i ile %7.2'si ilkbaharda, %14.9'i ile %25.3'ü sonbaharda olduğu belirlendi (p:0.025) (Şekil 11)



Şekil-11. Arının cinsi ile sistemik reaksiyona neden olan indeks sokulmanın olduğu aylar arasındaki ilişki. İlkbahar aylarında bal arısı, sonbahar aylarında ise yaban arısı tarafından sokulmaların daha sık olduğu saptandı.

d. İndeks sokmanın olduğu yerleşim yeri

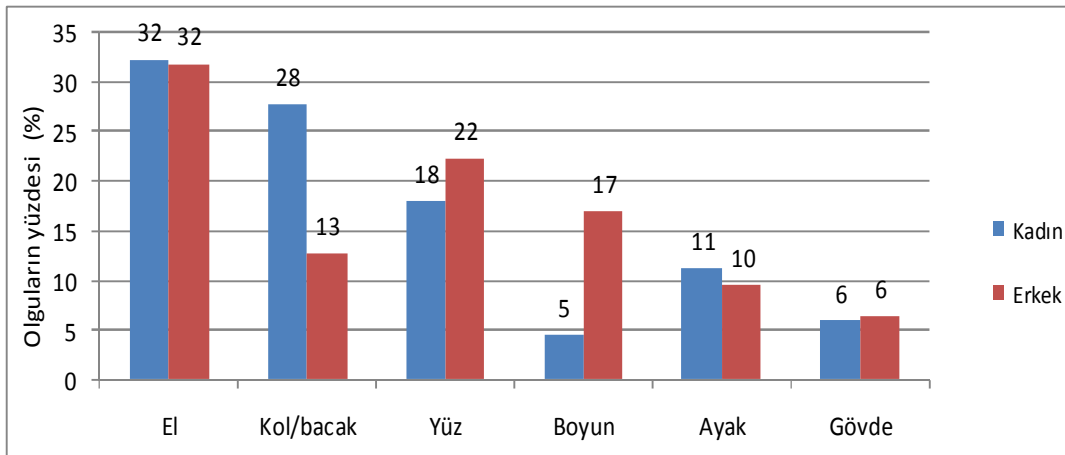
Sistemik reaksiyonla sonuçlanan sokmaların %64.3'ünün şehir merkezinde, %35.7'sinin ise kırsal alanda meydana geldiği saptandı. Bal arısı sokmaların %49'unun şehir merkezinde, %51'inin kırsal alanda, yaban arısı sokmalarının ise %75'inin şehir merkezinde ve %25'inin kırsal alanda olduğu saptandı (p:0,001) (Şekil 12).



Şekil-12. Arı cinsine göre sokulmanın olduğu yerleşim yeri.

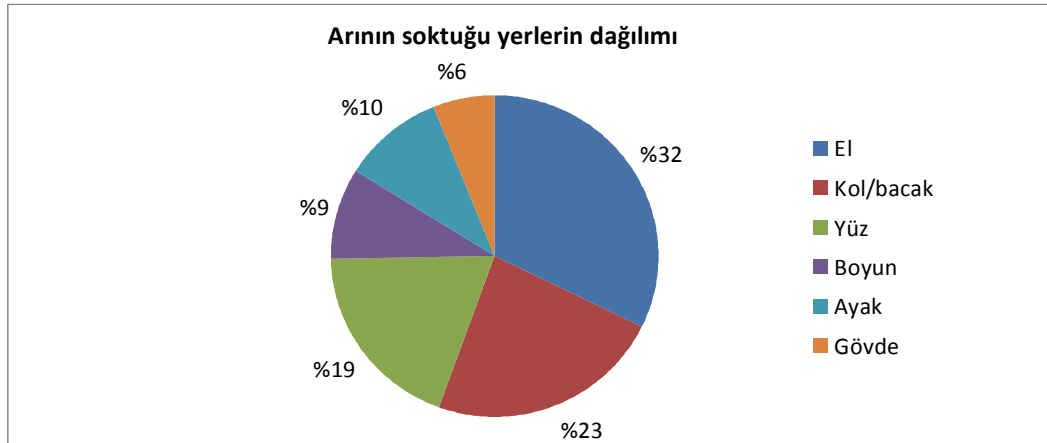
e. İndeks sokmanın yeri

Her iki cinsiyette en sık sokulma alanının eller olduğu gözlemlendi (Şekil 13). Kadınlarda ekstremiteden, erkeklerde yüz ve boyundan sokulmanın daha sık olduğu saptandı ($p:0.009$).



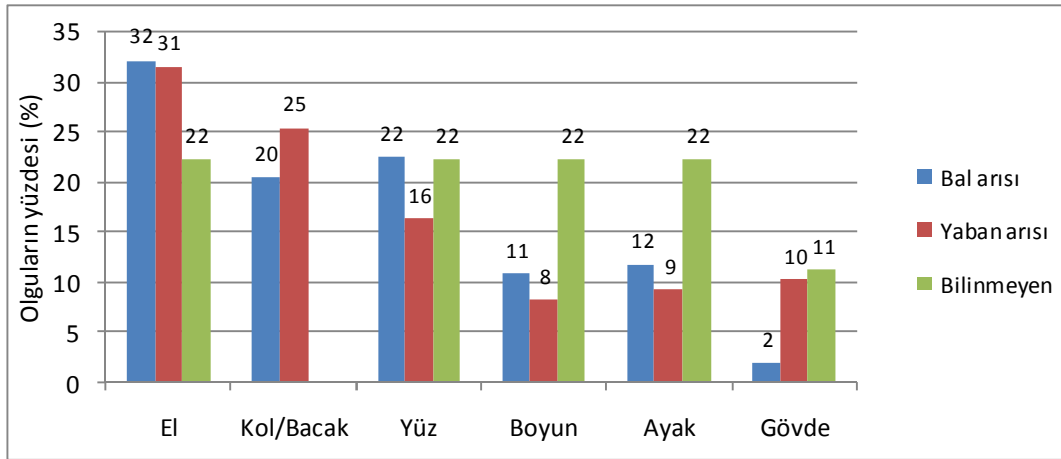
Şekil-13. Cinsiyete göre arının soktuğu yerin dağılımı.

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olanların en çok el, kol/bacak veya yüz bölgelerinden sokulduğu öğrenildi (Şekil 14).



Şekil-14. Sistemik reaksiyonu olanlarda arının soktuğu yerlerin dağılımı

Arı cinsine göre sokmanın yeri değerlendirildiğinde anlamlı farkın olmadığı görüldü (Şekil 15). Kol/bacak ve gövdeden sokmanın yaban arısında bal arısına göre daha fazla olduğu; el, yüz, boyun ve ayak bölgelerinden bal arısının yaban arısına göre daha fazla soktuğu görüldü ($p:0,147$).



Şekil-15. Arının cinsine göre soktuğu yerin dağılımı

Arıcılıkla ilgisi olanlarda olmayanlara göre yüz veya boyundan sokulma daha sık iken (sırasıyla %46.6 ve %23.4), arıcılıkla ilgisi olmayanlarda olanlara göre kol/bacaktan sokulma daha sıklı (sırasıyla %21.5 ve %11.7; $p:0.003$)

f. Reaksiyon şiddeti

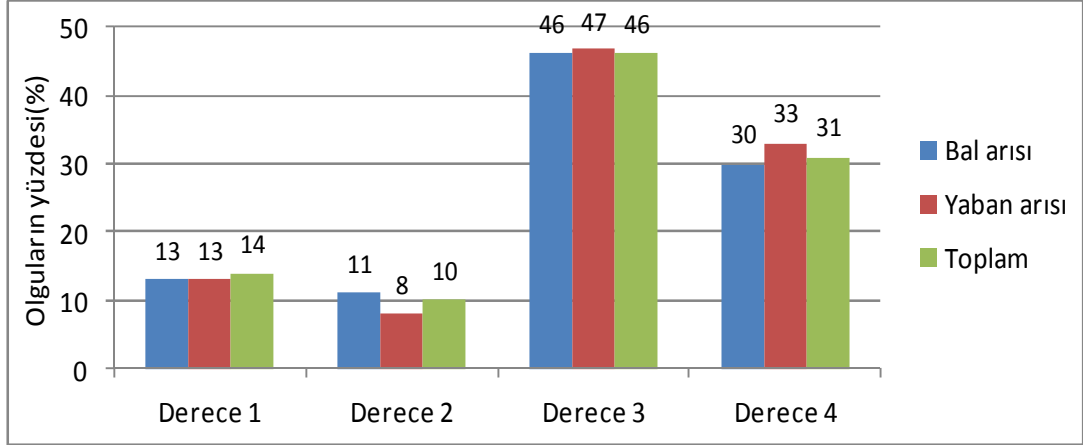
İndeks arı sokması sonrası SR'ı gelişen olguların reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; reaksiyon şiddetinin olguların %76.4'ünde 3. veya 4. derece, %23.6'sında ise 1. veya 2. derece olduğu belirlendi. Kadınların %75.8'inde ve erkeklerin %77.2'sinde 3. veya 4. derece reaksiyon gelişmiş olduğu belirlendi (p:0.403). Reaksiyon şiddeti ile indeks arı sokma yaşı ve daha önceki toplam sokulma sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.255). Reaksiyon şiddeti 1. veya 2. derece olanların %70.7'sinde, 3. veya 4. derece olanların ise %79.7'sinde reaksiyonlar arı soktuktan sonra ilk 10 dakika içinde başlamıştı (p:0.731) (Tablo 15).

Tablo-15. Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddeti dağılımı

Reaksiyon şiddeti	Derece I (n:30)	Derece II (n:22)	Derece III (n:101)	Derece IV (n:67)	P
İndeks sokma yaşı	35.7±11.9	36.0± 8.8	34.1±13.2	38.5±11.8	0.255
Cinsiyet					
Kadın	11.7	12.5	44.5	31.3	0.403
Erkek	16.3	6.5	47.8	29.4	
Reaksiyon başlama süresi					
0-1 dk	-	-	2.2	-	0.731
2-3 dk	7.7	16.7	14.6	23.4	
4-5 dk	23.1	33.3	30.3	31.3	
5-10 dk	34.6	27.8	31.5	26.6	
10-20 dk	26.9	16.7	11.2	10.9	
20-30 dk	3.8	-	7.9	4.7	
> 30 dk	3.8	5.6	2.2	3.1	
Toplam sokulma sayısı					
1	20.7	10.3	41.4	27.6	0.750
2	12.2	7.3	51.2	29.3	
3	10.5	5.3	50	34.2	
4	11.5	19.2	46.2	23.1	
5	11.1	14.8	40.7	33.3	
6-10	30.8	-	53.8	15.4	
>10	11.1	8.9	42.2	37.8	

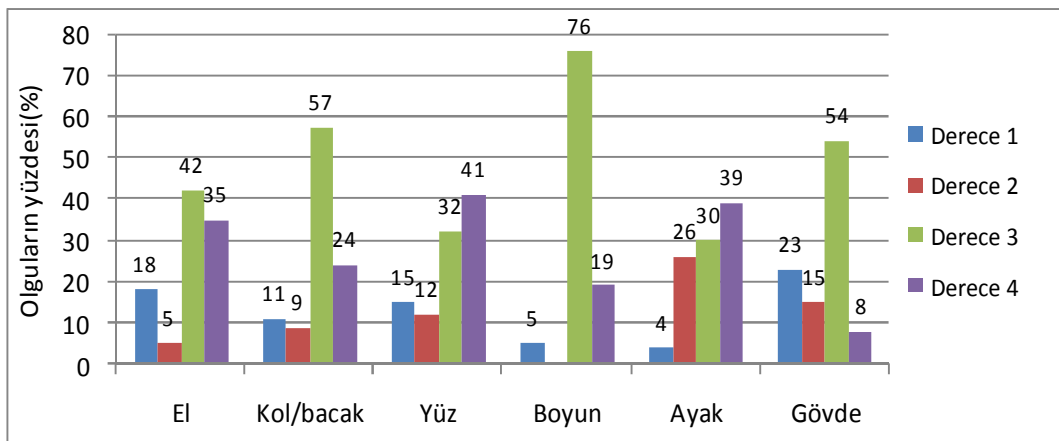
Değerler ortalama± SD veya % olarak verilmiştir.

Arı sokması sonrası oluşan sistemik reaksiyon şiddetinin en çok 3. derece olduğu saptandı. Bal arısı sokması sonrası olguların %76'sında 3. veya 4. derece reaksiyon görülmüş iken yaban arısı sokması sonrası olguların %80'inde 3. veya 4. derece reaksiyon geliştiği belirlendi (p:0.842) (Şekil16).



Şekil-16. Arı cinsi ile reaksiyon şiddeti arasındaki ilişki

Arı sokması sonrası oluşan reaksiyon şiddeti sokulan yere göre değerlendirildiğinde; elinden sokulanların %77'inde, kol/bacaktan sokulanların %80'inde, yüzden sokulanların %73'ünde, boyundan sokulanların %95'inde, ayaktan sokulanların %69'unda ve gövdeden sokulanların %62'inde 3. veya 4. derece reaksiyon olduğu belirlendi. Reaksiyon şiddeti boyun bölgesi sokulmalarında en yüksekti (P:0. 011) (Şekil 17).



Şekil-17. Reaksiyon şiddeti ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki. Reaksiyonların çoğunun 3. veya 4. derece şiddetinde olduğu belirlendi. Boyun bölgesi sokmaları neredeyse değişmez bir şekilde 3. veya 4. derece reaksiyona neden oluyordu.

g. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon başlama süresi

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon gelişmiş olan olguların %79'unda reaksiyon ilk 10 dakika içinde başlamış olmasına karşın, olguların %2.7'sinde reaksiyon 30 dakikadan sonra ortaya çıkmıştı. 30 dakikadan sonra meydana gelen reaksiyonların %20'si bal arısı, %80'i yaban arısına bağlıydı. Reaksiyonu 30 dakikadan sonra başlayanlar ile reaksiyonu daha erken başlayanlar arasında reaksiyon şiddeti (p: 0.731) veya arının soktuğu yer (p: 0.180) açısından anlamlı fark yoktu.

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonun kadınların %79'unda, erkeklerin ise %76'sında ilk 10 dakika içinde başladığı öğrenildi. Cinsiyet ile reaksiyon başlama süresi arasında fark saptanmadı (p:0.082).

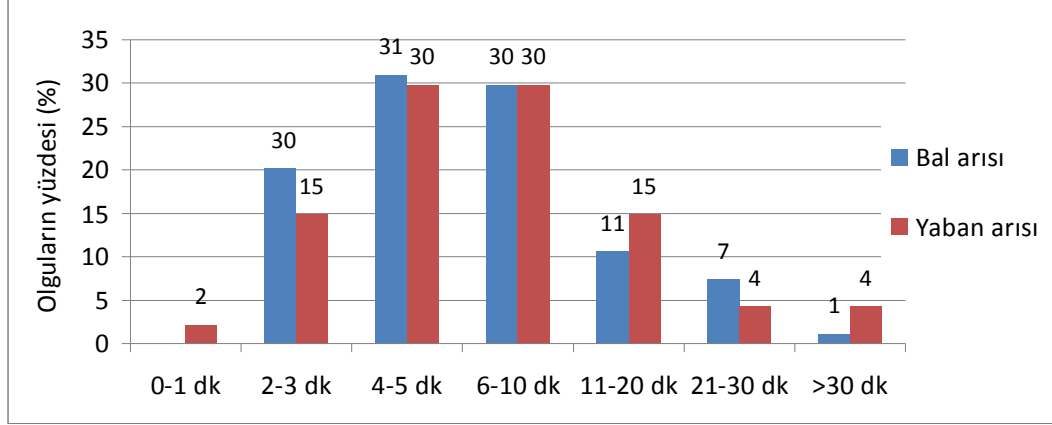
İndeks sokma sonrası; ayağından sokulanların %85.7'sinde, elinden sokulanların %75.8'inde, yüzlerinden sokulanların %77.8'inde, boyundan sokulanların %94.7'sinde, ekstremitelerinden sokulanların %70.4'ünde, gövdesinden sokulanların %66.7'sinde sistemik reaksiyonun ilk 10 dk içinde başladığı öğrenildi (p:0.180).

Tablo-16. Sistemik reaksiyonun başlama süresine göre olguların özellikleri

Reaksiyon başlama süresi	0-1 dk (n:2)	1-3 dk (n:33)	4-5 dk (n:59)	5-10 dk (n:59)	10-20 dk (n:27)	20-30dk (n:11)	> 30dk (n:6)	p
İndeks sokma yaşı	44 ± 22.6	37.4±12.3	37.6±11.4	35.9±12.7	33.4±11.5	30.6±9.75	34.2±15.5	0.174
Cinsiyet								
Kadın	2	14	41	33	12	8	4	0.082
Erkek	-	19	18	26	15	3	2	
Arının sokma yeri								0,180
El	-	8	15	24	8	5	2	
Kol/bacak	2	6	14	9	10	3	-	
Yüz	-	9	13	7	5	-	3	
Boyun	-	6	5	7	1	-	-	
Ayak	-	2	9	7	1	1	1	
Gövde	-	2	2	4	2	2	-	
Toplam sokulma sayısı								0.628
1	-	2	6	7	3	2	2	
2	1	4	14	14	3	3	-	
3	-	7	7	10	5	2	1	
4	1	6	6	6	2	1	1	
5	-	4	12	3	5	2	-	
6-10	-	-	3	7	2	-	-	
>10	-	10	11	12	7	1	2	

Değerler ortalama± SD veya n olarak verilmiştir.

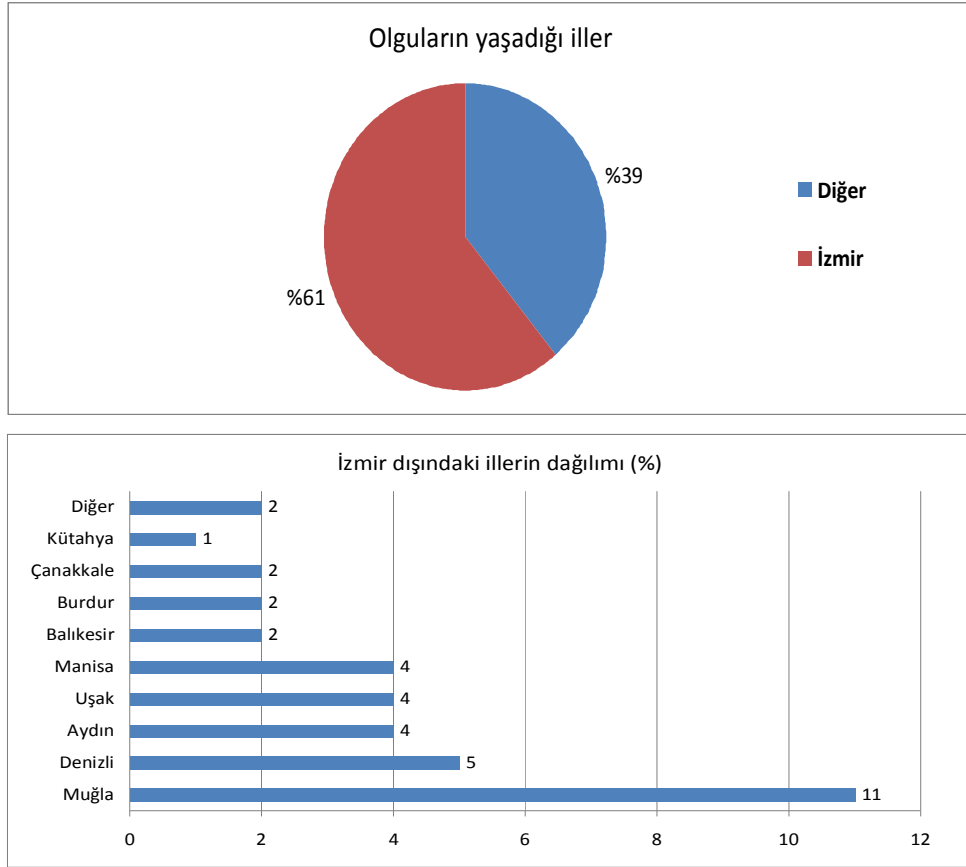
Bal arısı soktukten sonra olguların %80.9'unda ilk 10 dk içinde, %1.1'inde 30 dakikadan sonra; yaban arısı soktukten sonra olguların % 78.6'sında ilk 10 dk içinde, %4.3 'ünde 30 dakikadan sonra reaksiyon başlamış olduğu öğrenildi (p:0.417) (Şekil 18).



Şekil-18. Arı cinsi ile sistemik reaksiyon başlama süresi arasındaki ilişki. Her iki arı cinsi için de olguların çoğunda ilk 10 dakika içinde reaksiyon geliştiği öğrenildi (arı cinsini bilmeyenler dahil edilmemiştir).

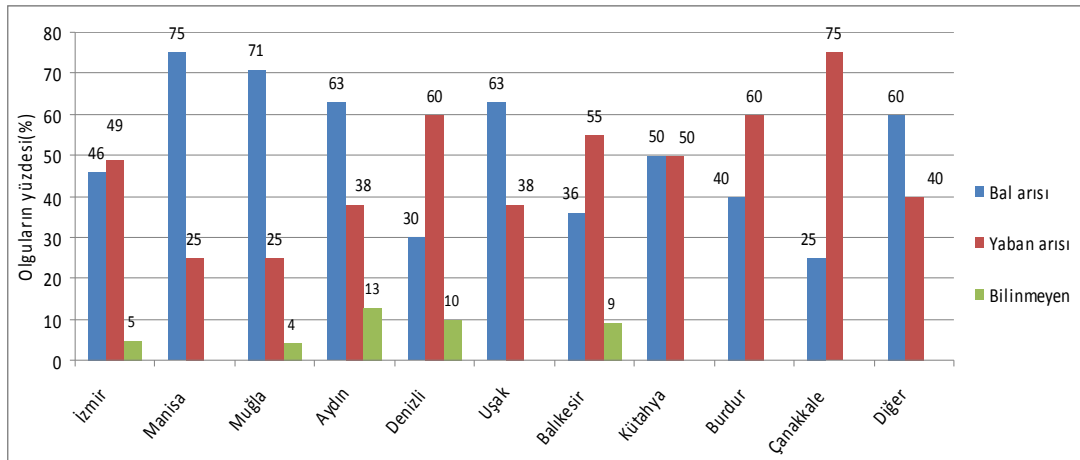
h. Olguların yaşadığı iller

Olgular yaşadıkları illere göre değerlendirildiklerinde % 60.9'u İzmir, %10.9'u Muğla, %5.0'ı Balıkesir, %4.5'i Denizli, %4.1'i Aydın, %3.6'sı Manisa, %3.6'sı Uşak, %2.3'ü Burdur, %1.8'i Çanakkale, %0.9'u Kütahya, %2.3'ü diğer yerlerde yaşamaktaydı (Şekil 19). Antalya, Balıkesir, Çanakkale, Burdur, Elazığ gibi Ege bölgesi dışında yaşayan olgular da vardı.



Şekil-19.a. Olguların yaşadığı illerin dağılımı, b. İzmir dışından başvuran olguların yaşadığı illerin dağılımı

İzmir ve Kütahya'da bal arısı ve yaban arısı eşit sıklıkta; Muğla, Manisa, Uşak ve Aydın'da bal arısı daha sık; Denizli, Balıkesir, Burdur ve Çanakkale'de ise yaban arısı daha sık görüldüğü belirlendi (Şekil 20).



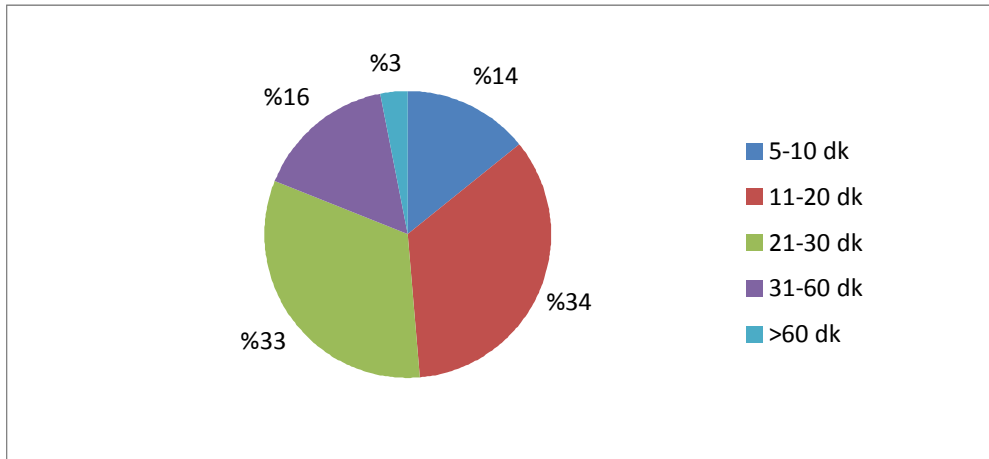
Şekil-20. İllere göre sistemik reaksiyona neden olan arı cinsleri.

i. Arı sokması sonrası olgularda uygulanan tedaviler

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 192'sine (%87.3) tıbbi tedavi uygulandığı, 28'ine (%12.7) ise tedavi uygulanmadığı öğrenildi.

Tıbbi tedavi uygulanmamış olan olguların kendiliğinden düzeldiği öğrenildi. Tedavi uygulanmamış olan 28 olgudan 17'sinin (%60.7) bal arısı, 9'unun (%32.1) yaban arısı tarafından sokulduğu, 2 olgunun (%7.1) ise sokan arı cinsini bilmediği öğrenildi. Tedavi uygulanmamış olan 28 olgunun 16'sında (%57.1) reaksiyon şiddetinin 3. veya 4. derece, 12'sinde (%42.9) cise 1. veya 2. derece olduğu belirlendi. Tedavi uygulanmamış olanlarda reaksiyon başlama süresi 21 olguda öğrenilebildi. 21 olgunun 14'ünde (%66.6) reaksiyon ilk 10 dakikada başlamış olmasına karşın 2'sinde (%9.5) 30 dakikadan sonra başladığı saptandı.

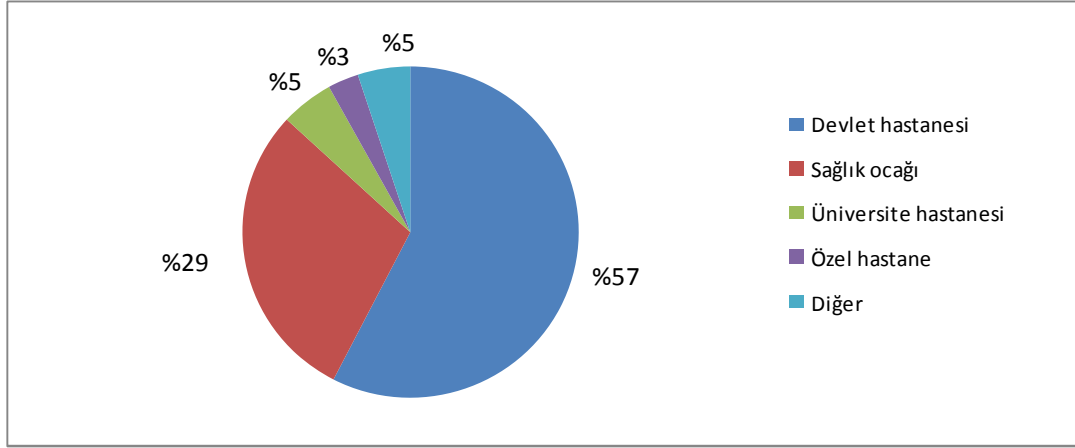
Arı soktuktan sonra olguların %81'ine ilk 30 dakika içinde, %16'sına 30 ile 60 dakika içinde, %3'üne 60dakikadan sonra tıbbi tedavi uygulanmıştı (Şekil 21). 60 dakikadan sonra tedavi uygulanmış olan 5 olgunun 3 ünde (%60) reaksiyonun 30 dakika sonra başladığı, bu olguların 4'ünde (%80) reaksiyon şiddetinin 3. veya 4. derece olduğu belirlendi.



Şekil-21. Tedavi uygulanmasına kadar geçen süre

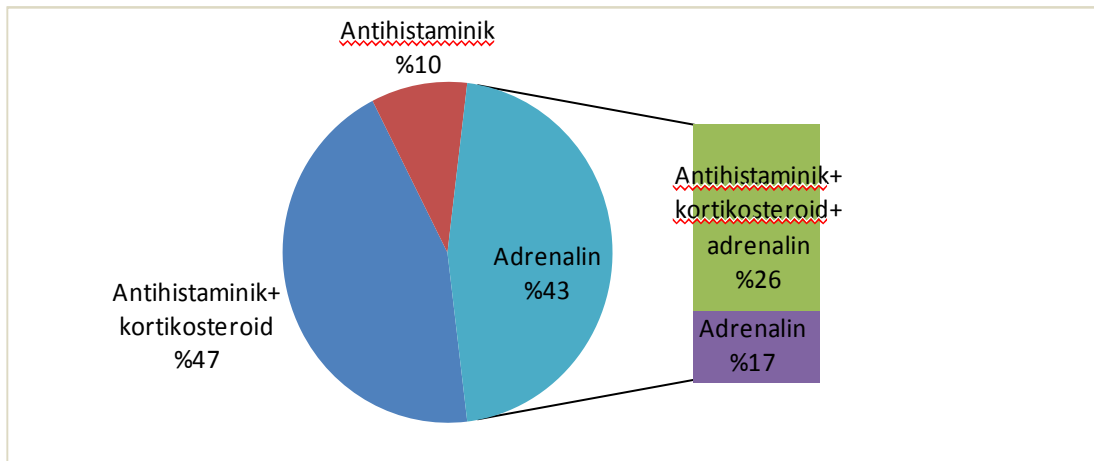
Tıbbi tedavi uygulanmış olan olguların 105'inin (%57) devlet hastanesine, 53'ünün (%29) sağlık ocağına, 10'unun (%5) üniversite hastanesine, 10'unun (%5) sağlık kuruluşları dışındaki yerlere (olayın

meydana geldiği bölgedeki sağlık birimleri, örn: Eczane, revir vb.), 6'sının (%3) özel polikliniğe başvurduğu ve tedavi aldığı öğrenildi (8 olguda tedavinin uygulandığı yer bilgisine ulaşılamadı) (Şekil 22).



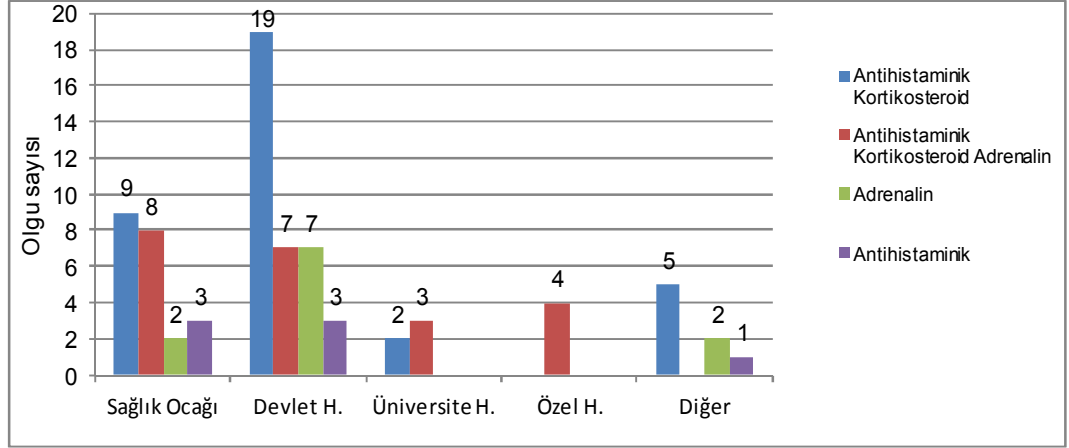
Şekil-22. Tıbbi tedavinin uygulandığı yerler

Tıbbi tedavi uygulanmış olan 192 olgudan 83'ünün (%43.2) tıbbi tedavide kullanılan ilaç bilgilerine ulaşılabilirdi. Buna göre olguların %47'ine antihistaminik ve kortikosteroid, %26'sına antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalin, %17'sine tek başına adrenalin tedavisi uygulandığı öğrenildi. Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyonu olan olguların tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte adrenalin uygulama oranı %43 olarak tespit edildi. Adrenalinin uygulama yeri ve dozuyla ilgili bilgiye ise ulaşılamadı (Şekil 23).



Şekil-23. Tıbbi tedavide uygulanan ilaçlar

Üniversite hastanesi ve özel hastanelerde en çok adrenalın uygulanmasına rağmen sağlık merkezlerin çoğunda antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi verildiği tespit edildi. Sağlık ocakları ve devlet hastanelerinde adrenalın kullanım oranları üniversite ve özel hastanelerin belirgin şekilde gerisindeydi (p:0.043) (Şekil 24).

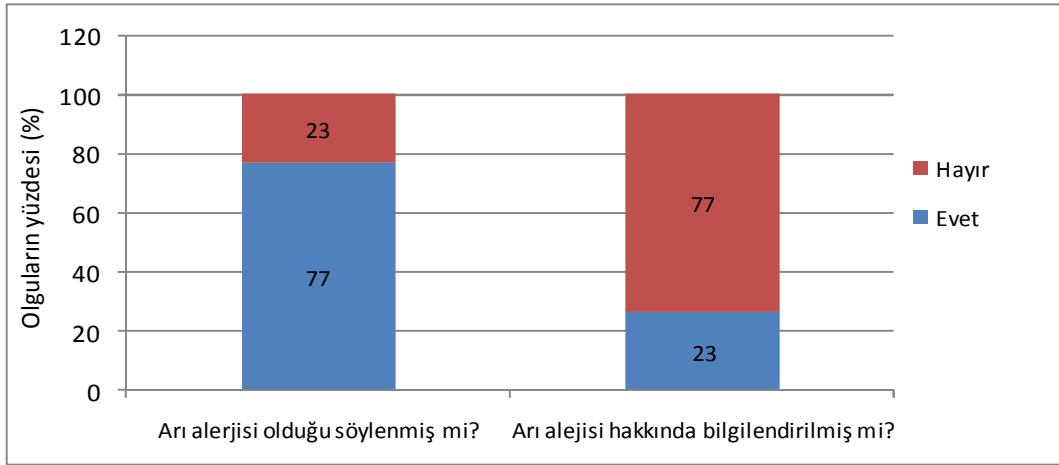


Şekil-24. Tıbbi tedavinin uygulandığı merkezler ile uygulanan tedaviler (H: hastane)

j. İndeks sokmaya bağlı sistemik reaksiyon yaşayan olgulara ilk müdahaleyi yapan birimlerin hastaların uzun dönem tedavileri için yaklaşımları

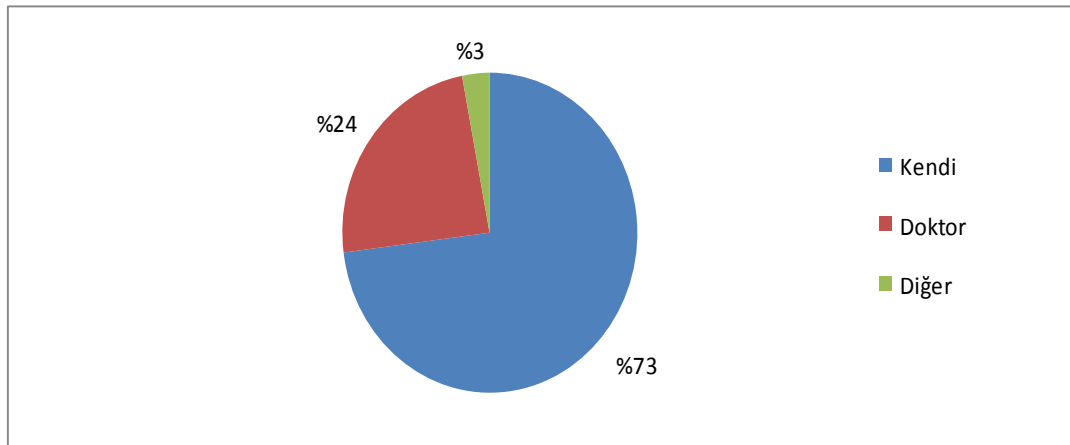
Arı sokması sonrası alerjik reaksiyon gelişmiş olan olgular üzerinden ilk müdahaleyi yapan hekimlerin hastaların uzun dönem tedavileri için yaklaşımları değerlendirildi.

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyon yaşayan 176 olgunun 135'ine (%76.7) başvurduğu hastanede arı alerjisi olduğu söylendiği, 168 olgunun 38'ine (%22.6) ise arılardan korunma yöntemleri konusunda bilgi verildiği öğrenildi (Şekil 25).



Şekil-25. İlk müdahaleyi yapan birimlerin arı alerjisi olan hastalara yaklaşımı

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyon gelişen 220 olgunun 49'u (%22.3) ileri tetkik ve tedavi planlaması amacıyla ilk müdahale yapan hekimler tarafından bir alerji merkezine başvurmaları konusunda yönlendirilmesine rağmen 153'ünün (%69.5) bu konuda yönlendirilmediği öğrenildi. Sistemik reaksiyon gelişen 220 olgunun 18'inde (%8.2) durumunu ortaya koyan tıbbi bir kayda ulaşılamadı. Sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 147'si (%73) kendi iradesi ile, 46'si (%24) hekim önerisi ile, 6'sı (%3) arkadaş önerisi ile alerji polikliniğimize başvurmuştu (Şekil 26).



Şekil-26. Alerji kliniğine yönlendirilme

k. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon nedeniyle entübe edilmiş olan olgular

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 2'sinin (%0.9) indeks sokmadan sonra entübe edildiği öğrenildi. Entübe edilmiş olan olguların ikisinin de erkek olduğu, 1'inin yaban arısı tarafından sokulduğu, diğerinin ise arıyı görmediği belirlendi. İkisinin de yaban arısı ile prik testi pozitif olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo-17. Arı soktukten sonra entübe edilmiş olan olguların özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2*
Arı sokma yaşı	40 yaş	53 yaş
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Arıcılıkla ilişkisi	Ailede arıcı var	Arıcı değil.
Sokan arı cinsi	Arıyı görmemiş (yaban?)	Yaban arısı
Arının soktuğu yer	Yüz	El
Reaksiyon başlama süresi	15 dk	3-4 dk
Daha önceden kaç kez sokmuş	>10 kez	2 kez
Önceki reaksiyon	Sistemik	Sistemik
Deri testi	Yaban prik 3+	Yaban prik 2+
Venom spesifik IgE(slgE) sonucu	Bal 3+, Yaban 2+	slgE bakılmamış.
Tedavi ne kadar sürede uygulanmış	20-30 dk	10-20 dk

*Olgu 2'nin arıcılıkla ilgisi yoktu. Ayrıca arı tarafından sokulma öyküsü Olgu 1'e göre daha azdı ve daha hızlı reaksiyon gelişmişti.

B. İndeks Sokmadan Önceki Arı Sokması

İndeks sokma sonrası SR gelişmiş olan 220 olgunun 190'ında (%86.4) daha önceden arı tarafından sokulma öyküsü mevcuttu, 30 olgunun ise ilk defa sokulduğu öğrenildi. 190 olgunun 131'inin (%68.9) aynı cins, 43'ünün (%22.6) farklı cins, 16'sının (%8.4) bilinmeyen cins arı tarafından sokuldukları öğrenildi (Tablo 18). Aynı arı cinsi tarafından sokulmuş olan 131 olgunun 87'sinde (%66.4) sistemik reaksiyon, 7'sinde (%5.3) geniş lokal reaksiyon görüldüğü; 37'sinde (%28.2) ise alerjik reaksiyon görülmediği öğrenildi.

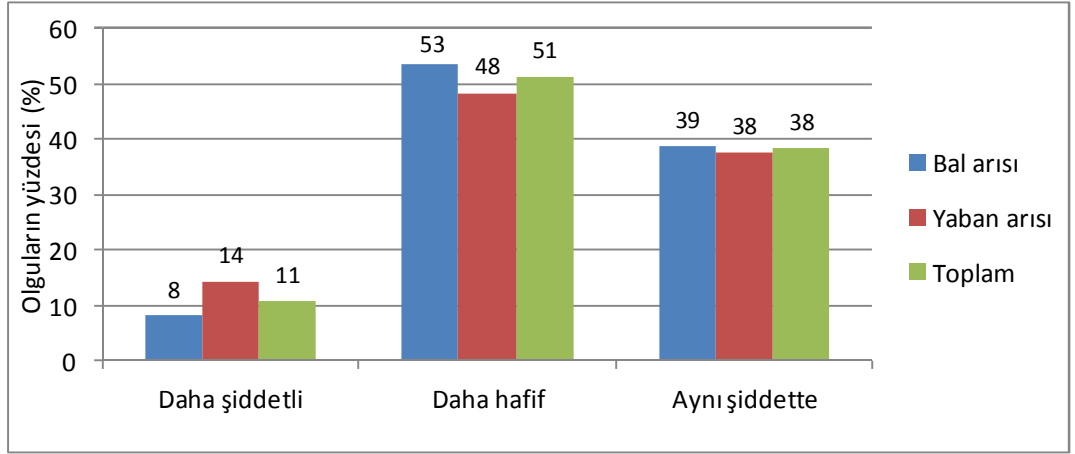
Daha önceden aynı cins arı tarafından sokulmuş olanlarda bal arısı ile indeks sokması olanların %69.3'ünde SR, %1.3'ünde GLR; yaban arısı ile indeks sokması olanların %62.5'inde SR, %10.7'sinde GLR geliştiği saptandı (p:0.061). Bir önceki sokmada yaban arısı ile GLR izlenen olguların %10.7'sinde indeks sokmada sistemik reaksiyon görülmüşken, bal arısı ile GLR'u olanların sadece %1.3'ünde SR görüldü.

Tablo-18. İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan olgularda arı cinsine göre önceki arı sokmalarının özellikleri

Değişkenler	Bal arısı (n:108)	Yaban Arısı (n:101)	Bilinmeyen (n:11)	Toplam (n:220)
Önceden arı sokmuşmu?				
Evet	94(87.0)	87(86.1)	9(81.8)	190(86.4)
Hayır	14(13.0)	14(13.9)	2(18.2)	30(13.6)
Daha önceki sokan arı cinsi				
Bal arısı:	75(79.8)	25(28.7)	1(11.1)	101(53.2)
Yaban arısı:	17(18.1)	56(64.4)	4(44.4)	77 (40.5)
Bilmiyor	2(2.1)	6(6.9)	4(44.4)	12(6.3)
Aynı arı cinsi mi?				
Evet	75(79.8)	56(64.4)	-	131(68.9)
Hayır	17(18.1)	26(29.9)	-	43 (22.6)
Bilmiyor:	2(2.1)	5(5.7)	9(100)	16(8.4)
Aynı arı cinsi tarafından olan sokulmalarda reaksiyon türü				
Sistemik	52(69.3)	35(62.5)		87(66.4)
Lokal	1(1.3)	6(10.7)		7 (5.3)
Reaksiyon yok	22(29.3)	15(26.8)		37(28.2)

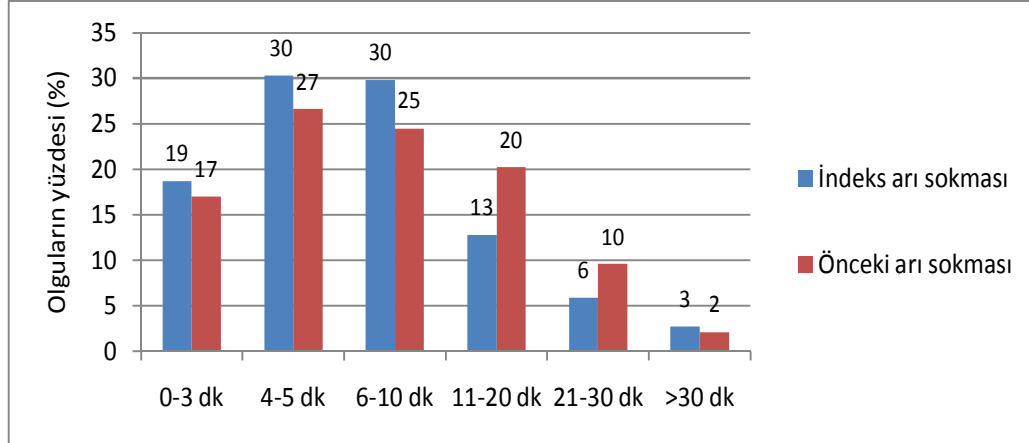
Değerler n ve % olarak verilmiştir.

Aynı cins arı tarafından sokulan ve sistemik reaksiyon gelişen 131 olgunun bir önceki sokulma ile indeks sokulma sonrası gelişen reaksiyon şiddetleri karşılaştırdığında olguların 67'sinde (%51.1) daha hafif, 50'sinde (%38.2) aynı ve 14'ünde (%10.7) daha şiddetli reaksiyon görülmüş olduğu öğrenildi. Arı cinsi ile bir önceki arı sokması sonucu oluşan reaksiyon şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.506) (Şekil 27).



Şekil-27. Arı türleri arasında, bir önceki sokulma sonrası gelişen reaksiyon şiddetinin indeks sokmaya göre karşılaştırmalı oranları

Bir önceki arı sokması ile indeks arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu gelişen olgularda reaksiyonun başlama süresi karşılaştırıldığında indeks sokulmaların %78.8'inin, önceki sokulmaların %68.1'inin ilk 10 dk içinde başladığı saptandı. İndeks sokma sonrası reaksiyonlar daha hızlı başlamasına rağmen McNemar Bowker testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.279) (Şekil 28).



Şekil-28. İndeks arı sokması ve önceki arı sokması sonrası gelişen sistemik reaksiyonun başlama süreleri

4.2. Bir Alerji Kliniğinde Arı Hastalarının Takibi

Sistemik reaksiyonu olan 128 kadın, 98 erkek ve yaş ortalamaları 44.2 ± 11.7 olan 220 olgu ile lokal reaksiyonu olan 13 kadın, 5 erkek ve yaş ortalamaları 38.8 ± 11.8 olan 18 olgunun %22.3'ü doktor tavsiyesiyle %77.7'si kendi çabaları ile indeks sokmadan ortalama 3.8 ± 6.1 (min-maks:0-34) yıl sonra 1999-2010 yılları arasında alerji polikliniğine başvurdıkları saptandı.

Alerji kliniğinde sistemik reaksiyon öyküsü olanlara tanı amacıyla tanısal testler (cilt testi, spesifik IgE antikor düzeyi) yapılmakta, arılardan korunma ve kaçınma yöntemleri öğretilmekte, acil durumlarda kullanılacak adrenalin otoenjeksiyonu reçete edilmekte ve uygun olan olgulara venom spesifik immünoterapisi başlanmaktadır.

4.2.1. Arı Alerjisi Tanısı için Yapılan Testler

Arı sokması sonrası alerjik reaksiyon tarif eden olgulara tanısal test olarak cilt testleri yapıldı ve venom spesifik IgE düzeylerine bakıldı. Cilt testleri prik veya intradermal yöntemle yapıldı.

İndeks sokmadan sonra geniş lokal reaksiyonu olanlara ortalama 6.9 ± 8.8 yıl (min-maks:1-37), sistemik reaksiyonu olanlara ortalama 4.8 ± 6.7 yıl (min-maks :1-40) sonra prik testi yapıldığı belirlendi.

Cilt testi sonucu sistemik reaksiyonu olanlarda %77.8, lokal reaksiyonu olanlarda %50 oranında pozitif saptandı (p:0.016). Cilt testi ve sIgE test sonuçları ise sistemik reaksiyonu olanlarda %74.3, lokal reaksiyonu olanlarda %40 uyumlu bulundu (p:0.018).

A. Geniş Lokal Reaksiyonu Olanlarda Yapılan Testler

İndeks sokma sonrası geniş lokal reaksiyonu olan 18 olgunun 7'sinde(%38.9) prik testi pozitif bulundu. Prik testi negatif bulunan 2 olguya intradermal test uygulandı ve bu test sonucunda 2 olgunun daha cilt testi pozitif bulundu. Sonuçta 18 olgunun 9'unda (%50) cilt testleri pozitif bulundu (Tablo 19).

Tablo-19. Geniş lokal reaksiyonu olanlarda arı cinsine göre test sonuçları

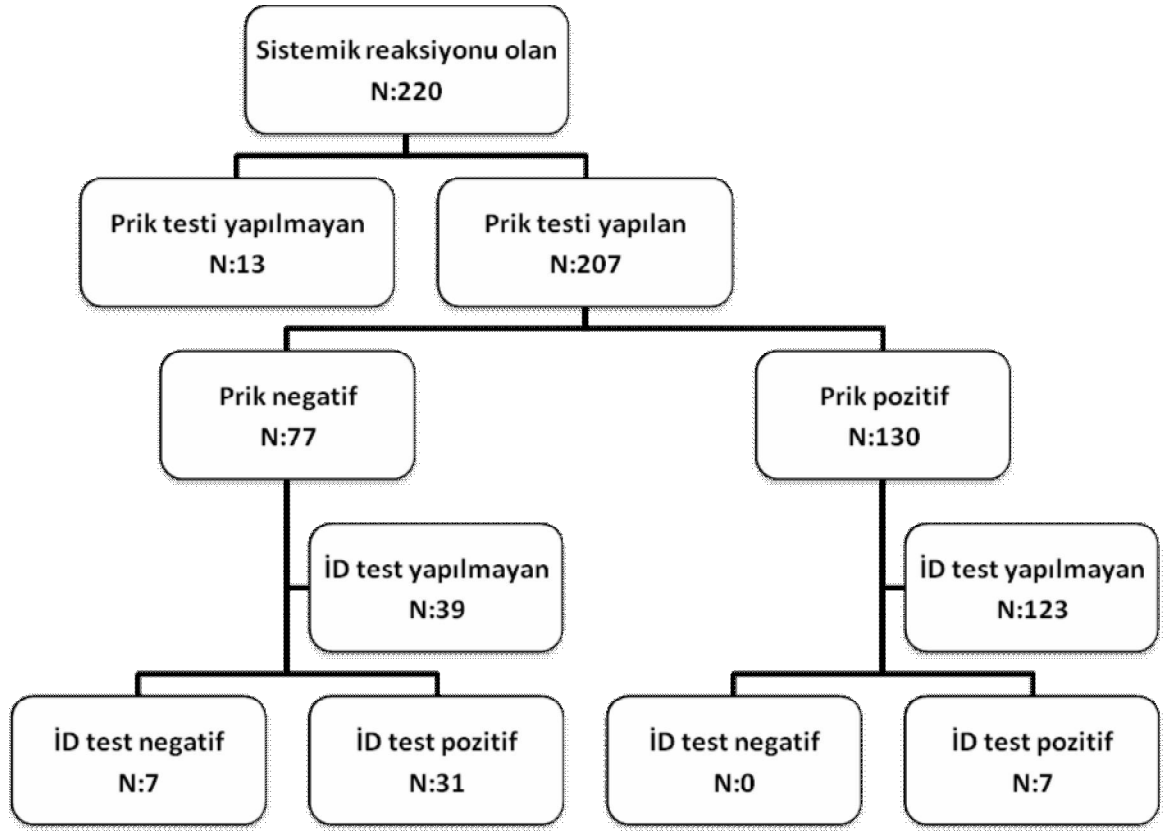
	Bal arısı (n:6)	Yaban Arısı (n:8)	Bilinmeyen (n:4)	Toplam (n:18)
Prik testi sonuçları				
Pozitif	4(66.7)	1(12.5)	2(50.0)	7 (39.0)
Negatif	2(33.3)	7(87.5)	2(50.0)	11(61.0)
Prik sonucu				
Bal arısı	3(75.0)	-	1(50.0)	4(57.1)
Yaban arısı	1(25.0)	1(100)	1(50.0)	3(42.9)
Cilt testi sonucu				
Negatif	2(33.3)	6(75.0)	1(25.0)	9(50.0)
Bal arısı	3(50.0)	-	1(25.0)	4(22.2)
Yaban arısı	1(16.7)	1(12.5)	1(25.0)	3(16.7)
Bal+yaban arısı	-	1(12.5)	1(25.0)	2(11.1)
Venom spesifik IgE sonucu				
Negatif	1(20.0)	1(12.5)	1(50.0)	3(20.0)
Bal arısı	2(40.0)	-	-	2 (13.3)
Yaban arısı	1(20.0)	4(50.0)	-	5 (33.3)
Bal+yaban arısı	1(20.0)	3(37.5)	1(50.0)	5 (33.3)
Cilt testi ile slgE uyumlu mu?				
Evet	2(33.3)	3(37.5)	1(25.0)	6 (33.0)
Hayır	3(50.0)	5(62.5)	1(25.0)	9 (50.0)
Bilinmiyor	1(16.7)	-	2(50.0)	3(17.0)
Prik testi ne zaman yapıldı				
1.ayda	1(16.7)	-	-	1 (5.6)
2-3.ay	-	-	1(25.0)	1 (5.6)
4-6 ay	-	-	-	-
7-12 ay	1(16.7)	1(12.5)	1(25.0)	3 (16.7)
12-24 ay	2(33.3)	-	-	2 (11.2)
>24 ay	2(33.3)	7(87.5)	2(50.0)	11 (61.1)

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

GLR' u olan 18 olgudan 15'ine (%83.3) venom spesifik IgE antikor (slgE) bakıldı. Bunların 12'sinde (%80) slgE pozitif bulundu.

Olgulara indeks sokmadan ortalama 6.9 ± 8.8 (min-maks:1-37) yıl sonra prik testi yapıldığı hesaplandı. Olguların %72'sine indeks sokmanın 12. ayından sonra prik testi yapıldığı belirlendi.

B. Sistemik Reaksiyonu Olanlarda Yapılan Testler



Şekil-29: Sistemik reaksiyonu olanlarda cilt testi sonuçları. (İD: intradermal)

Sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 207'sine (%94.1) prik testi yapıldı. Prik testi yapılan 207 olgunun 130'unda (%62,8) test pozitif bulundu(Tablo 20). Olgulara indeks sokmadan ortalama 4.8 ± 6.7 (min-maks:1-40) yıl sonra prik testi yapıldığı saptandı. İndeks sokma sonrası olguların %9.2'sine 1 ay içinde, %51.2'sine ise 12. aydan sonra prik testi yapıldığı belirlendi.

Tablo-20. İndeks sokmaya neden olan arı cinsine göre prik sonuçları.

	Bal arısı (n:108)	Yaban Arısı (n:101)	Bilinmeyen (n:11)	Toplam (n:220)
Prik testi yapılmış mı? *				
Evet	101(93.5)	97(96.0)	9(81.8)	207(94.1)
Hayır	7(6.5)	4(4.0)	2(18.2)	13(5.9)
Prik testi sonuçları *				
Pozitif	66(65.3)	58(59.8)	6(66.7)	130 (62.8)
Negatif	35(34.7)	39(40.2)	3(33.3)	77 (37.2)
Prik sonucu				
Bal arısı	40(60.6)	13(22.4)	0	53(40.8)
Yaban arısı	2(3.0)	28(48.3)	3(50)	33(25.4)
Bal+yaban arısı	24(36.4)	17(29.3)	3(50)	44(33.8)
Bal arısı prik derecesi				
0	36(36.0)	66(69)	5(62.5)	107(52.5)
1+	10(10.0)	7(7)	2(25)	19(9.3)
2+	22(22.0)	12(12.5)	-	34(16.7)
3+	30(30.0)	10(10.4)	1(12.5)	41(20.1)
4+	2(2.0)	1(1)	-	3(1.5)
Yaban arısı prik derecesi				
0	70(73.7)	51(53.1)	2(25)	122(61.6)
1+	5(5.3)	5(5.2)	1(12.5)	11(5.6)
2+	10(10.5)	30(31.2)	4(50)	44(22.2)
3+	9(9.5)	9(9.4)	1(12.5)	19(9.6)
4+	1(1.1)	1(1.0)	-	2(1.0)
Prik testi indeks sokmadan ne kadar süre sonra yapıldı?				
1.ay	8 (7.9)	9 (9.3)	2 (22.2)	19 (9.2)
2-3.ay	12 (11.9)	10 (10.3)	2 (22.2)	24 (11.6)
4-6 ay	11 (10.9)	7 (7.2)	1 (11.1)	19 (9.2)
7-12 ay	18 (17.8)	19 (19.6)	2 (22.2)	39 (18.8)
12-24 ay	14 (13.9)	17 (17.5)	--	31 (15)
>24 ay	38 (37.6)	35 (36.1)	2 (22.2)	75 (36.2)

Değerler n ve % olarak verilmiştir

*: p:>0.05

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 52'sine (%23.6) intradermal test (İD) yapıldı ve bunların 45'inde (%86.5) pozitif bulundu. Prik testi negatif olan 38 olguya İD test yapılmış olup 31'inde (%81.6) pozitif bulundu, Prik testi pozitif olan 7 olguya aynı zamanda ID test yapıldı ve %100'ünde pozitif bulundu (Tablo 21).

Tablo-21. Arı cinsine göre intradermal test sonuçları

	Bal arısı (n:108)	Yaban Arısı (n:101)	Bilinmeyen (n:11)	Toplam (n:220)
İD test yapılmış mı? *				
Evet	25(23.1)	25(24.8)	2(18.2)	52 (23.6)
Hayır	83(76.9)	76(75.2)	9(81.8)	168 (76.4)
İD test sonuçları *				
Pozitif	23(92.0)	20(80.0)	2(100)	45(86.5)
Negatif	2(8.0)	5(20.0)	-	7(13.5)
İD test pozitifliği				
Bal	13(56.5)	2(10.0)	-	15(33.3)
Yaban	4(17.4)	10(50.0)	-	14(31.1)
Bal+yaban	6(26.1)	8(40.0)	2(100)	16(35.6)
İD derecesi *				
1+	2(8.7)	1(5.0)	-	3(6.7)
2+	7(30.4)	8(40.0)	1(50.0)	16(35.6)
3+	10(43.5)	8(40.0)	-	18(40.0)
4+	4(17.4)	3(15.0)	1(50.0)	8(17.8)

Değerler n ve (%) olarak verilmiştir.

İD: intradermal

*: p:>0.05

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 207'sine prik testi yapıldı ve 130'unda pozitif bulundu, prik testi negatif bulunan 38 olguya intradermal testler uygulandı ve bu testler sonucu 31 olgunun daha deri testi pozitif bulundu. Sonuçta 207 olgunun 161'inde (%77.8) cilt testleri pozitif bulundu (Tablo 22)

Tablo-22. Arı cinsine göre cilt testi (prik ve/veya İntradermal test) sonuçları

	Bal arısı (n:108)	Yaban Arısı (n:101)	Bilinmeyen (n:11)	Toplam (n:220)
Cilt testi yapılmış mı? *				
Evet	101(93.5)	97(96.0)	9(81.8)	207(94.1)
Hayır	7(6.5)	4(4.0)	2(18.2)	13(5.9)
Cilt testi sonuçları *				
Pozitif	82(81.2)	71(73.2)	8(88.9)	161(77.8)
Negatif	19(18.8)	26(26.8)	1(11.1)	46(22.2)
Cilt testi sonucu				
Bal arısı	48(58.5)	11(15.5)	-	59(36.6)
Yaban arısı	1(1.2)	31(43.7)	3(37.5)	35(21.7)
Bal+yaban arısı	33(40.2)	29(40.8)	5(62.5)	67(41.6)

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

*: p:>0.05

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan ve cilt testi yapılmış olan olgulardan 46'sında cilt testleri negatif bulundu. Cilt testleri negatif olan 46 olgunun 39'unda venom spesifik IgE düzeyi bakıldı ve 18'inde pozitif bulundu (Tablo 23). Sistemik reaksiyonu olmasına karşın, indeks sokulmadan 6.67 ± 6.2 yıl (1-20) sonra testleri yapılan ve hem cilt testleri hem de slgE sonuçları negatif bulunan 21 olgunun 7'sine triptaz düzeyi bakıldı ve hepsinde normal sınırlarda bulundu

Tablo-23. İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyona neden olan arı cinsine göre cilt testleri negatif olan olgular

	Bal arısı (n:19)	Yaban Arısı (n:26)	Bilinmeyen (n:1)	Toplam (n:46)
SlgE bakılmış mı?				
Evet	16	22	1	39
Hayır	3	4	0	7
SlgE sonucu *				
Pozitif	6	12	0	18
Negatif	10	10	1	21
SlgE sonucu				
Bal arısı	4	-	-	4
Yaban arısı	1	8		9
Bal ve yaban arısı	1	4		5

Sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 192'sine (%87.3) venom spesifik IgE bakıldı ve bunların 140'ında (%72.9) venom spesifik IgE pozitif bulundu (Tablo 24).

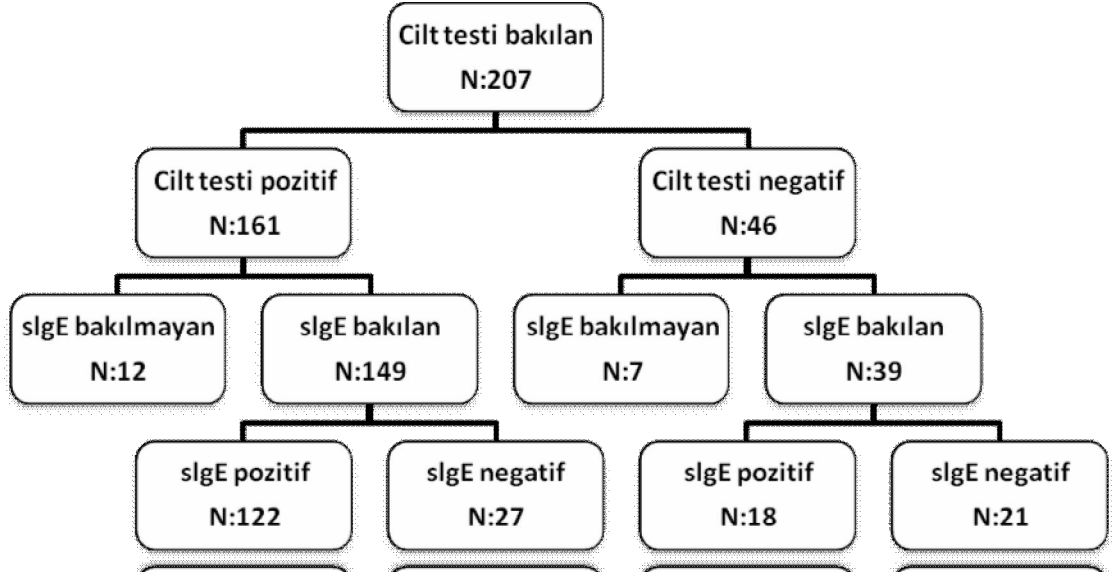
Tablo-24. Arı cinsine göre venom spesifik IgE (slgE) sonuçları

	Bal arısı (n:108)	Yaban Arısı (n:101)	Bilinmeyen (n:11)	Toplam (n:220)
slgE bakılmış mı?				
Evet	93(86.1)	88(87.1)	11(100)	192(%87)
Hayır	15(13.9)	13(12.9)	-	28(%23)
slgE Pozitif mi? *				
Evet	71(76.3)	63(71.6)	6(54.5)	140(%72)
Hayır	22(23.7)	25(28.4)	5(45.5)	52(%27)
slgE sonucu				
Bal arısı	50(70.4)	3(4.8)	1(14.3)	54(39)
Yaban arısı	5(7.0)	37(58.7)	-	42(30)
Bal +Yaban arısı	16(22.5)	23(36.5)	5(71.4)	44(31)

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

*: p:>0.05

Cilt testi pozitif olan ve slgE bakılan 149 olgunun 122'sinde slgE pozitif, cilt testi negatif olan ve slgE bakılan 39 olgunun 21'inde slgE negatif bulundu. Sonuçta olarak cilt testi ve venom spesifik IgE sonucu %74.5 oranında uyumlu bulundu.



Şekil-30. Cilt testi sonucuna göre RAST sonuçlarının dağılımı

a. Tanıda kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Prik testinde;

- Bal prik sensitivite: 0.640 (%95 güven aralığı 0.538-0.741), spesifite:0.727 (%95 güven aralığı 0.620-0.835)
- Yaban prik sensitivite: 0.478 (%95 güven aralığı 0.358-0.597), spesifite:0.741 (%95 güven aralığı 0.645-0.836)

Intradermal (İD) testinde;

- Bal İD sensitivite: 0.593 (%95 güven aralığı 0.407-0.778), spesifitesi:0.385 (%95 güven aralığı 0.120-0.649)
- Yaban İD sensitivite: 0.789 (%95 güven aralığı 0.606-0.973), spesifitesi:0.632 (%95 güven aralığı 0.415-0.849)

Cilt testinde:

- Bal cilttesti sensitivite: 0.802 (%95 güven aralığı 0.718-0.887), spesifite:0.612 (%95 güven aralığı 0.495-0.729)
- Yaban cilt testi sensitivite: 0.657 (%95 güven aralığı 0.543-0.770), spesifite:0.481 (%95 güven aralığı 0.348;0.615)

Spesifik immünglobülin E (slgE) düzeyinde:

- Bal slgE sensitivite: 0.596 (%95 güven aralığı 0.497-0.695), spesifitesi:0.575 (%95 güven aralığı 0.422-0.728)
- Yaban slgE sensitivite: 0.714 (%95 güven aralığı 0.596-0.833), spesifite:0.757 (%95 güven aralığı 0.657-0.858)

b. Çift Duyarlılık

İndeks arı sokması sonrası SR'u olanlarda yapılan cilt testleri sonucu %41.6 oranında çift duyarlılık saptandı (bkz. Tablo 22) (Çift duyarlılık saptanan 67 olgunun 35'i (%52.7) her iki cins arı tarafından sokulma öyküsüne sahipti). Bakılan slgE sonucunda %31.4 oranında çift duyarlılık saptandı (bkz. Tablo 24) (Çift duyarlılık saptanan 44 olgunun 24'ü (%54.6) her iki cins arı tarafından sokulma öyküsüne sahipti).

c. Tanı Testleri Negatif Olan Olgular

İndeks sokma sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 9'una herhangi bir tanısal test yapılmadığı, 4 olgunun slgE sonucu negatif bulunup bunlarda cilt testi yapılmadığı belirlendi. Cilt testleri yapılan 207 olgunun 46'sında cilt testleri negatif bulundu. Cilt testleri negatif olan 46 olgunun 7'sine slgE bakılmadığı, 21'sinde ise negatif bulunduğu saptandı. Testleri negatif olan olguların 7'sine serum triptaz düzeyi bakıldığı ve hepsinde normal aralıkta bulundu belirlendi.

4.2.2. Olgular Arılardan Korunma Yöntemlerini Biliyor mu?

Arı alerjisi nedeniyle takip edilen olguların 211'inin (%97.2) arılardan korunma yöntemlerini öğrendiği belirlendi. Arı alerjisi hakkında bilgilendirme kitapçığının olguların sadece 55'i (%25.6) tarafından alındığı saptandı.

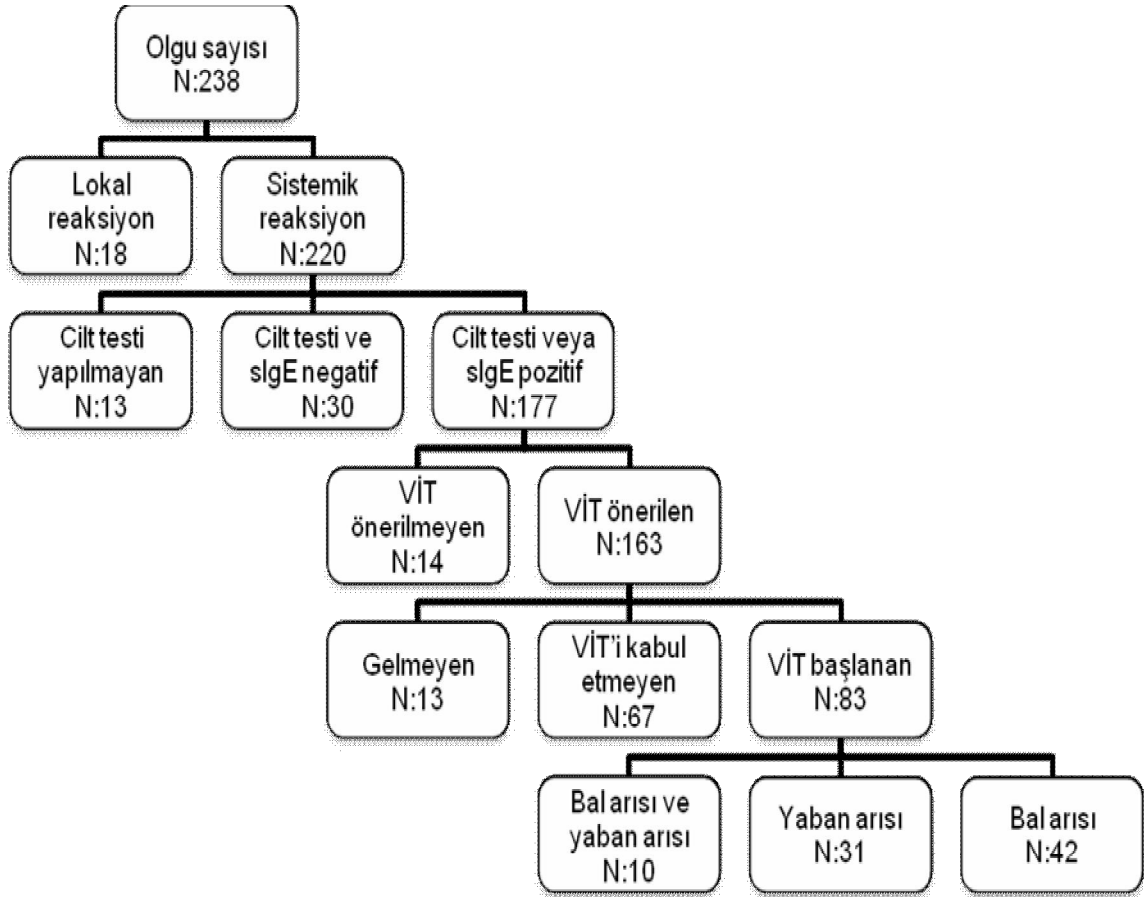
4.2.3. Adrenalin Otoenjeksiyonu

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon tarif eden 220 olgudan 78'inin (%35.8) adrenalin otoenjeksiyonu alabildiği öğrenildi. Adrenalin otoenjeksiyonu alanların 62'sinin (%79.5) otoenjeksiyonu yanında taşıdığı, 16'sının (%20.5) yanında taşımadığı öğrenildi.

VİT alan olgularından 23'ünün VİT süresince arı tarafından sokulduğu belirlendi. VİT süresince arı tarafından sokulmuş olan 23 olgudan 13'ü adrenalin otoenjeksiyonu temin etmişti. Otoenjeksiyon alanların 1'inin arı sokması sonrası reaksiyon gelişmediği halde kullandığı, 1'inin ise sistemik reaksiyon gelişmeye başlayınca kullandığı öğrenildi.

4.2.4. Spesifik Venom İmmünoterapisi (VİT)

İndeks sokma sonrası 18 olguda geniş lokal reaksiyon olduğu için VİT endikasyonu konulmadı. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 220 olgudan 13'üne cilt testi yapılmadığı belirlendi. Cilt testi yapılan 207 olgunun 161'inde pozitif, 46'sında negatif bulundu. Cilt testi negatif olan 46 olgunun 18'inde sIgE antikorları pozitif bulundu. 2 olgunun test sonuçları sokan arı cinsi ile uyumsuz olduğundan testleri negatif olarak değerlendirildi. Sonuçta toplam 30 olgunun testleri negatif olarak kabul edildi ve VİT önerilmedi. Cilt testi ve/veya sIgE'si pozitif bulunan 177 olgunun 163'üne VİT önerildi. VİT önerilen 163 olgunun 83'üne (%50.9) VİT başlandı (Şekil 31). VİT başlanmış olan olguların indeks sokmadan 2.3 ± 4.2 (min-maks:0-19) yıl sonra alerji polikliniğe başvurduğu ve bunlara indeks sokmadan ortalama 2.6 ± 4.2 (min-maks:0-19) yıl sonra VİT başlandığı belirlendi.



Şekil-31. Venom immünoterapisi (VİT) alan olgular

A. Vit Başlanan Arı Cinsleri

VİT başlanmış olan 83 olgudan 42'sine (%50.6) bal arısına karşı, 31'ine (%37.4) yaban arısına karşı, 10'una (%12.0) hem bal hem de yaban arısına karşı VİT başlanmış olduğu belirlendi. VİT başlanan venom cinsi ile indeks arı sokma yaşı arasında ve VİT başlanma yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 25).

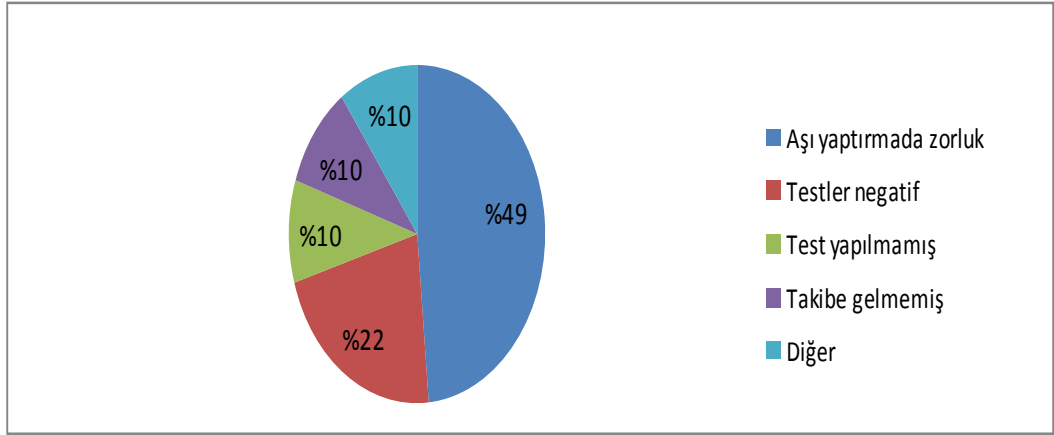
Tablo-25. Venom immünoterapi alan olguların özellikleri

Arı cinsi	Bal arısı (n:42)	Yaban arısı (n:31)	Bal ve yaban arısı (n:10)	Toplam (n:83)	p
Cinsiyet					
Kadın	23(54.8)	18(58.1)	2(20)	43(51.8)	0.096
Erkek	19(45.2)	13(41.9)	8(80)	40(48.2)	
İndeks sokma yaşı	38,7±10,0	37,1±13.0	37,7±10,3	37,95±11,1	0,834
VİT başlanma yaşı	41.3±9.5	39.7±12.9	39.5±11.0	40.5± 10.9	0,792
İndeks sokma ile VİT başlanması arası geçen süre					
1 ay	2(5)	-	1(10)	3(4)	0.536
1-3 ay	6(14)	6(20)	-	12(15)	
3-6 ay	7(17)	5(17)	2(20)	14(17)	
6-12 ay	11(26)	7(23)	2(20)	20(24)	
12-24 ay	4(10)	2(7)	3(30)	9(11)	
>24ay	12(29)	10(33)	2(20)	24(29)	

Değerler ortalama± SD veya n ve % olarak verilmiştir

B. VİT Almayan Olguların VİT Almama Nedeni

VİT başlanmamış olan 137 olgunun 67'si (%48.9) tedavi süresinin uzun olması, olguların uzak yerde oturması ve idame doza çıkılana kadar her hafta gelinmesi gerekliliği gibi aşı yaptırmadaki zorluklar nedeniyle VİT'i kabul etmedi. Olguların 30'una (%21.9) testler negatif olduğundan, 13'üne (%9.5) takibe gelmediklerinden, 13'üne (%9.5) tanısal test için gelmediklerinden, 14'üne (%10.2) diğer nedenler (ek sistemik hastalık olması, öyküsünün şüpheli olması veya olgunun düşük riskli olması) yüzünden VİT başlanmamış olduğu belirlendi (Şekil 32)



Şekil-32. Olguların VİT almama nedenleri

C. VİT Alan Olguların İmmünoterapi Süresince Takibi

1. İdame tedaviye çıkılması

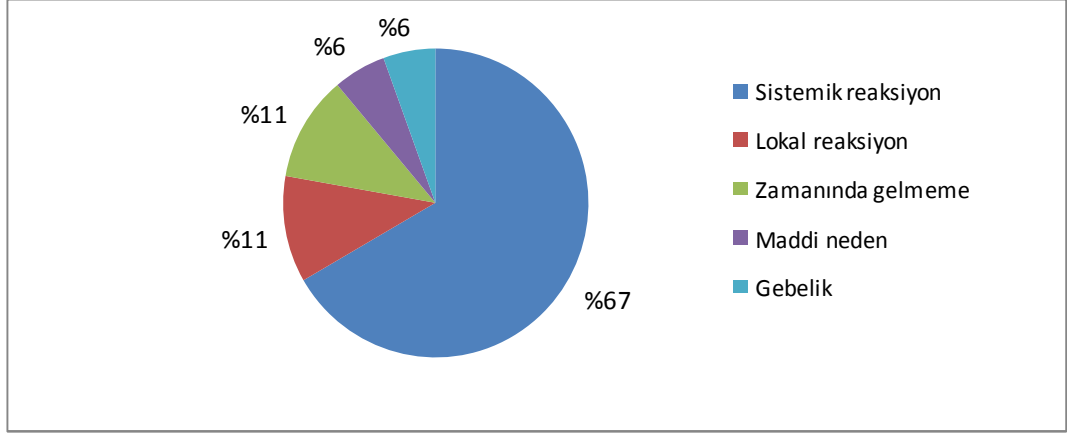
VİT başlanan 83 olgunun 65'sinde (%78.3) idame doza zamanında geçildiği, 18'inde (%21.7) ise zamanında geçilememiş olduğu belirlendi. İdame tedaviye zamanında geçilememesinin en büyük nedeni VİT sırasında enjeksiyonlara bağlı gelişen sistemik reaksiyonlar olduğu saptandı (olguların %66.7'si). VİT uygulanan venom cinsi ile idame doza zamanında çıkılması ve idame doza geç çıkma nedenleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Arı cinsine göre idame tedaviye geçilmesi

	Bal arısı (n:42)	Yaban arısı (n:31)	Bal ve yaban arısı (n:10)	Toplam (n:83)	p
İdame tedaviye zamanında geçildi mi?					
Evet	31(73.8)	24(77.4)	10(100)	65(78.3)	0.193
Hayır	11(26.2)	7(22.6)	-	18(21.7)	
İdameye geç çıkılma nedenleri					
Lokal reaksiyon	1(2.4)	1(3.2)	-	2(2.4)	0.459
Sistemik reaksiyon	7(16.7)	5(16.1)	-	12(14.5)	
Aşıya gelmeme	2(4.8)	-	-	2(2.4)	
Maddi neden	-	1(3.2)	-	1(1.2)	
Gebelik	1(2.4)	-	-	1(1.2)	

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

İdame tedaviye zamanında geçilememiş olan 18 olgunun 12'sinde (%66.7) sistemik reaksiyonlar, 2'sinde (%11.1) aşıya bağlı lokal reaksiyonlar, 2'sinde (%11.1) aşıya zamanında gelinmemesi, 1'inde (%5.6) maddi nedenler, 1'inde (%5.6) gebelik yüzünden zamanında idame doza geçilememiş olduğu belirlendi (Şekil 33).



Şekil-33. İdame doza geç çıkılma nedenleri

2. VİT süresince enjeksiyonlara bağlı gelişen reaksiyonlar

VİT'in ilk dozunda 83 olgunun 3'ünde (%3.6) lokal reaksiyon, 5'inde (%6.0) sistemik reaksiyon gelişmiş olduğu öğrenildi. VİT'in ilk dozunda reaksiyon görülmesi ve görülen reaksiyon türü ile VİT başlanmış olan venom cinsi arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

VİT başlanmış olan 83 olgunun 26'sında (%31) VİT süresince reaksiyon görüldüğü, bunların 10'unda (%12) lokal reaksiyon, 11'inde (%13) sistemik reaksiyon, 5'inde (%6) lokal ve sistemik reaksiyon gelişmiş olduğu belirlendi.

VİT sırasında enjeksiyonlara bağlı 10 olguda lokal reaksiyon gelişmiş olduğu öğrenildi. Bu olguların 7'sinde (%70) idame tedavi döneminde, 3'ünde (%30) doz artış aşamasında lokal reaksiyon gelişmiş olduğu belirlendi. Olguların çoğunda ilk 1 saat içinde başlamış olmasına rağmen 7 saat sonra başlamış olan reaksiyonların da olduğu belirlendi.

VİT sırasında görülen sistemik reaksiyonların şiddeti VİT öncesi indeks sokmaya göre 9(%56) olguda daha hafif, 6(%38) olguda aynı şiddette ve 1 (%6) olguda ise daha şiddetli olduğu saptandı.

VİT sırasında enjeksiyonlara bağlı gelişen sistemik reaksiyonların 5(%33) olguda ilk 10 dakika içinde, 14(%80) olguda ilk 30 dakika içinde, 3 (%7) olguda 60 dakikadan sonra başlamış olduğu öğrenildi (Tablo 28).

VİT sırasında enjeksiyonlara bağlı reaksiyon görülmesi, reaksiyon türü, reaksiyon başlama süresi ve reaksiyon şiddeti ile VİT başlanmış olan arı cinsi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-27. VİT alan olgularda VİT'e bağlı gelişen reaksiyonlar

	Bal arısı (n:42)	Yaban Arısı (n:31)	Bal ve yaban arısı (n:10)	Toplam (n:83)	p
VİT başlangıç dozunda reaksiyon					
Yok	36(85.7)	29(93.5)	-	75(90.4)	0.358
Lokal	3(7.1)	-	-	3 (3.6)	
Sistemik	3(7.1)	2(6.5)	-	5 (6.0)	
VİT süresince reaksiyon					
Yok	25(59.5)	23(74.2)	9(90.0)	57(68.7)	0,441
Lokal	8(19.0)	2(6.5)	-	10(12.0)	
Sistemik	6(14.3)	4(12.9)	1(10.0)	11(13.3)	
Lokal+sistemik	3(7.1)	2(6.5)	-	5(6.0)	
VİT sırasındaki sistemik reaksiyon şiddeti (indeks sokmaya göre)					
Aynı	4(44,4)	1(16,7)	1(100)	6(37,5)	0,380
Daha şiddetli	-	1(16,7)	-	1(6,3)	
Daha hafif	5(55,6)	4(66,7)	-	9(56,3)	
Reaksiyon görülme zamanı					
Doz artışı aşaması	10(58.8)	6(75.0)	-	16(61.5)	0,583
İdame dönemi	6(35.3)	2(25.0)	1(100)	9(34.6)	
Doz artışı+idame dönem	1(5.9)	-	-	1(3.8)	
Sistemik reaksiyonu olanlarda reaksiyon şiddeti					
Derece 1	1(11,1)	-	-	1(6,3)	0,368
Derece 2	1(11,1)	2(33,3)	-	3(18,8)	
Derece 3	6(66.6)	3(50,0)	-	9(56,3)	
Derece 4	1(11,1)	1(16,7)	1(100)	3(18,8)	

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

Tablo-28. VİT süresince enjeksiyonlara bağlı sistemik reaksiyonu olan olguların özellikleri

	Reaksiyon oluşma dönemi	Reaksiyon başlama süresi	Oluşan semptomlar	Tedavi
1	İdame dönemi	5-10 dk	Yaygın kaşıntı, hipotansiyonu	*
2	Doz artışı	20-30 dk	Yaygın kaşıntı	Antihistaminik
3	Doz artışı ve idame döneminde	20-30 dk	Ürtiker, anjioödem, nefes darlığı, uyku hali, baş dönmesi,	*
4	Doz artışı	5-10 dk,	Ürtiker, anjioödem	Antihistaminik kortikosteroid adrenalin
5	İdame dönemi	20-30 dk	Ürtiker, nefes darlığı, öksürük, boğazda şişlik, hırıltılı solunum, baş dönmesi,	Antihistaminik kortikosteroid
6	İdame dönemi		Baş dönmesi	Tedavi almamış.
7	Doz artışı	5-10 dk	Ürtiker, nefes darlığı, öksürük, boğazda şişlik, hırıltılı solunum, baş dönmesi,	Antihistaminik kortikosteroid
8	Doz artışı	40 dk	Ürtiker, nefes darlığı, öksürük, bulantı-kusma, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı	Antihistaminik kortikosteroid
9	Doz artışı	2 saat sonra	Ürtiker, hırıltılı solunum, bulantı-kusma	Antihistaminik
10	Doz artışı	20-30 dk	Larinks ödemi, boğazda şişlik, öksürük, hırıltılı solunum	Antihistaminik kortikosteroid adrenalin
11	Doz artışı	10-20 dk	Boğazda şişlik, hırıltılı solunum, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, hipotansiyon	Antihistaminik kortikosteroid adrenalin
12	Doz artışı	15 dk	Kızarıklık, kaşıntı, şişlik, nefes darlığı	Antihistaminik kortikosteroid
13	Doz artışı	30-60 dk	Ürtiker, boğazda şişlik, hırıltılı solunum, nefes darlığı	Antihistaminik kortikosteroid adrenalin
14	Doz artışı	30 dk	Hırıltılı solunum, nefes darlığı	Antihistaminik kortikosteroid
15	Doz artışı	5-10 dk	Kaşıntı, boğazda şişlik, öksürük	*
16	Doz artışı	5-10 dk	Nefes darlığı, baş dönmesi, hipotansiyon,	*

*: tedavide uygulanan ilaç bilgisine ulaşılamadı

D. VİT Sırasında Oluşan Reaksiyonların Tedavisi

VİT enjeksiyonlarına bağlı gelişen sistemik reaksiyonların şiddeti, olguların çoğunda (%94) arı sokması sonrası gelişen reaksiyonlara göredaha hafif veya aynı şiddetteydi ve gelişen reaksiyonların için olguların %33.3'üne antihistaminik, %33.3'üne antihistaminik ve kortikosteroid, %33.3'üne ise antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalin uygulandı. VİT'e bağlı sistemik reaksiyonu olanlarda doz ayarlaması yapılmış olduğu, tedaviye devam konusunda herhangi bir problem olmadığı saptandı.

İndeks sokma sonrası entübe edilmiş olan 2 olguyada VİT başlanmıştı. Bu olgularda VİT süresince alerjik reaksiyonlar görülmedi. 1'inin VİT'e devam ettiği, diğerinin ise maddi nedenlerden dolayı VİT'i yarıda bırakmak zorunda kaldığı öğrenildi.

E. VİT Alan Olguları VİT Süresince Arı Sokmuş mu?

VİT alan 83 olgunun 23'ünün (%27.7) VİT süresince arı tarafından sokulmuş olduğu ve bu sokulmaların 17'sinin (%73.9) VİT aldığı arı cinsi tarafından olduğu belirlendi (Tablo 29). VİT aldığı arı cinsi tarafından sokulan 17 olgunun 11'inde (%64.7) alerjik reaksiyon gelişmediği, 5'inde (%29.4) lokal reaksiyon, 1'inde (%5.9) sistemik reaksiyon geliştiği öğrenildi. VİT süresinde sokulmuş olan olguların 4'ünün henüz idame doza geçilmeden, 19'unun idame doza geçildikten sonra sokulduğu belirlendi. Sistemik reaksiyonu gelişen olgunun VİT'in 4. ayında, henüz idame doza geçilmeden önce sokulmuş olduğu ve oluşan reaksiyon şiddetinin VİT öncesi olan sokulma ile aynı şiddette olduğu öğrenildi.

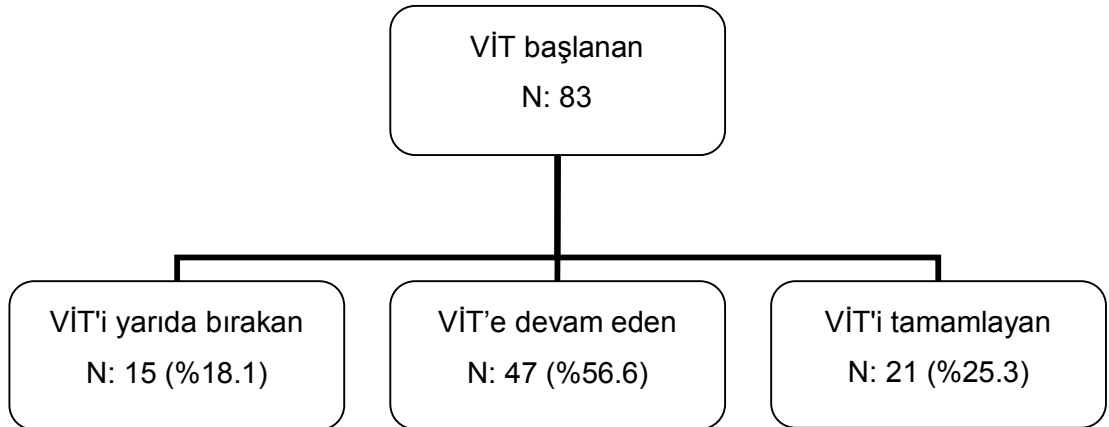
Tablo-29. VİT süresince arı tarafından sokulmuş olan olgular

	Bal arısı (n:42)	Yaban Arısı (n:31)	Bal arısı ve yaban arısı (n:10)	Toplam (n:83)	p
Arı sokmuş mu?					
Evet	14(33.3)	3(9.7)	6(60)	23(27.7)	0,004
Hayır	28(66.6)	28(90.3)	4(40)	60(72.3)	
VİT aldığı arı cinsi mi sokmuş?					
Evet	8(57,1)	3(100)	6(100)	17(73.9)	0,266
Hayır	6(42.9)	0	0	6(26.1)	
Reaksiyon tipi					
Reaksiyon yok	12(85.7)	2(66,7)	6(100)	20(87.0)	0,071
Lokal	2(14,3)	0	0	2(8,7)	
Sistemik	0	1(33,3)	0	1(4,3)	

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

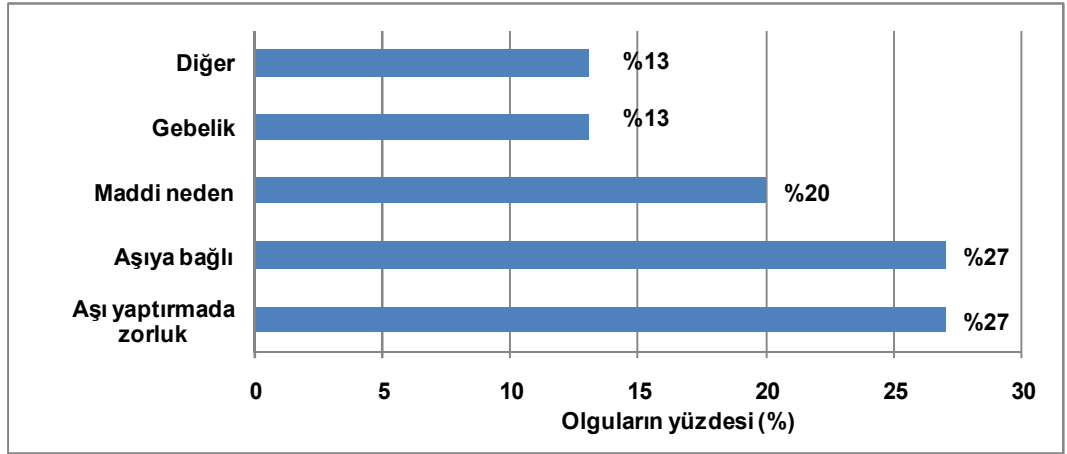
F. Olguların VİT'e Uyumu

Arı spesifik venom immünoterapi başlanmış olan 83 olgudan 15'inin (%18.1) VİT'i yarıda bıraktığı, 47'sinin (%56.6) halen VİT'e devam ettiği, 21'inin (%25.3) VİT'i tamamlamış olduğu öğrenildi (Şekil 34)



Şekil-34. VİT başlanmış olan 83 olgunun VİT'e uyumu

VİT'i yarıda bırakmış olan 15 olgudan 4'ü (%26.7) aşığı yaptırmadaki zorluklar nedeniyle, 4'ü (%26.7) aşığıya bağlı nedenlerle, 3'ü (%20.0) maddi nedenlerle, 2'si (%13.3) gebelik nedeniyle, 1'i (%6.7) arı soktukten sonra reaksiyon olmadığından, 1'i (%6.7) diğer nedenlerle VİT'i yarıda bırakmıştı (Şekil 35). VİT i yarıda bırakan olgular ortalama 2.13 ± 1.1 yıl (1-4) VİT almışlardı.



Şekil-35. Olguların VİT'i bırakma nedenleri

4.3. VİT Sonrası İzlem

Arı venom spesifik immünoterapi başlanmış olan 83 olgudan 15'inin (%18.1) VİT'i yarıda bıraktığı, 21'inin (%25.3) VİT'i tamamladığı öğrenildi.

4.3.1. VİT Sonrası Arı Tarafından Sokulmuş mu?

VİT'i yarıda bırakmış olan 15 olgudan 4'ünün (%26.7) tekrar arı tarafından sokulmuş olduğu öğrenildi. VİT sonrası arı tarafından sokulan 4 olgunun 1'inde (%25) sistemik reaksiyon geliştiği, gelişen bu reaksiyonun şiddetinin VİT öncesi indeks sokma ile aynı olduğu belirlendi (Tablo 31). Bu olgunun bal arısına karşı VİT'e 3 yıl devam edebildiği ve maddi nedenle kesmek zorunda kaldığı öğrenildi. Bu olguya VİT'e devam etmesi ve adrenalın otoenjektörü taşıması önerildi.

Tablo-30. VİT'i yarıda bırakmış olan olguların VİT sonrası izlemi.

	Bal arısı (n:9)	Yaban Arısı (n:3)	Bal arısı ve yaban arısı (n:3)	Toplam (n:15)
VİT sonrası arı sokmuş mu?				
Evet	2(22.2)	0	2(66.6)	4(26.7)
Hayır	7(77.8)	3(100)	1(33.3)	11(73.3)
VİT aldığı arı cinsi tarafından mı sokulmuş?				
Evet	2		2	4
Hayır	0		0	0
VİT aldığı arı cinsi tarafından sokulanlarda oluşan reaksiyon tipi				
Sistemik	1(50)		0	1(25)
Lokal	0		1(50)	1(25)
Reaksiyon yok	1(50)		1(50)	2(50)

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

Olgu sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı

VİT'i tamamlamış olan 21 olgudan 6'sının (%28.6) tekrar arı tarafından sokulmuş olduğu öğrenildi. Bu olgulardan 4'ünün VİT almış olduğu arı cinsi tarafından sokulduğu (1'i farklı cins, 1'i cinsini bilmiyor) saptandı. VİT almış olduğu arı cinsi tarafından sokulan olguların hiçbirinde sistemik reaksiyon gelişmemiş olduğu belirlendi (Tablo 31).

Tablo-31. VİT'i tamamlamış olan olguların VİT sonrası izlemi.

	Bal arısı (n:14)	Yaban arısı (n:5)	Bal arısı ve yaban arısı (n:2)	Toplam (n:21)
VİT sonrası arı sokmuş mu?				
Evet	5(35.7)	1(20)	0	6 (28.6)
Hayır	9(64.3)	4(80)	2(100)	15(71.4)
VİT aldığı arı cinsi mi sokmuş?				
Evet	3(60)	1(100)		4 (66.6)
Hayır	1(20)	-		1(16.7)
Bilmiyor	1(20)	-		1(16.7)
VİT aldığı arı cinsi tarafından sokulanlarda oluşan reaksiyon tipi				
Sistemik	0	0		0
Lokal	1(33.3)	0		1(25)
Reaksiyon yok	2(66.6)	1(100)		3(75)

Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Olgu sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı

4.3.2. Adrenalin Otoenjektörü Kullanmış mı?

VİT sonrası arı tarafından sokulmuş olan 10 olgudan 4'ünün adrenalin otoenjektörü satın almış olduğu saptandı. Arı tarafından sokulan bu 10 olgunun 1'inde sistemik reaksiyon geliştiği, sistemik reaksiyonu olan olgunun adrenalin otoenjektörünü aldığı ama yanında taşımadığı için kullanmadığı öğrenildi. Arı soktukten sonra 1 olgunun ise reaksiyon gelişmediği halde adrenalin otoenjektörü kullandığı belirlendi

5. TARTIŞMA

Arı sokmaları sistemik ve bazen ölümcül alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Venom alerjisi yetişkinlerde %3, çocuklarda %0.4-0.8 oranında görülen, ABD'de mortalitesi 40 kişi/yıl olan ve yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyondur ^{2,4}. Ne yazık ki ülkemizde venom alerjisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve eldeki veriler yetersizdir. Arı alerjisi toplumda sık rastlanılan bir durumdur ve her yaşta görülebilir. Birçok kişi bunu hafif lokal reaksiyonla sorunsuz şekilde atlatabildiği halde arı venomuna karşı duyarlılık bulunan bazı kişilerde anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bazen de bu alerjik reaksiyonlar ölümle sonuçlanabilmektedir ¹¹.

Ülkemizde arı alerjisinin özellikleri, arı alerjisi tanısında kullanılan cilt testleri ve venom spesifik İmmunglobulin E (slgE) bakışının klinikle uyumu ve venom spesifik immünoterapi (VİT) konusunda yeterli veri olmadığından, arı alerjisi hakkındaki mevcut kısıtlı bilgilerimizi artırmak amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvurup, arı alerjisi saptanan hastalar değerlendirildi.

Çalışmamızda olgular alerji kliniğine başvurmadan önceki verileri, alerji kliniğindeki tanı ve tedavi dönemleri ve VİT alanların sonraki izlemleri şeklinde üç bölümde değerlendirildi.

5.1. Hastaların Alerji Kliniğine Başvuru Öncesi Dönemi

Çalışmaya aldığımız hastaların 18'inde (%7.6) geniş lokal reaksiyon (GLR), 220'inde (%92.4) sistemik reaksiyon (SR) öyküsü mevcuttu. Clark ve arkadaşlarının Amerika'da 15 merkezde yaptığı retrospektif çalışmada arı sokması nedeniyle acil servise başvuran olguların %58'inde geniş lokal reaksiyon, %11'inde hafif sistemik reaksiyon, %31'inde şiddetli sistemik reaksiyon olduğu saptanmıştır ³⁸. Bizim çalışmamızda sistemik reaksiyon oranının daha yüksek olmasının nedeni alerji polikliniğine başvuran hastaların özellikle daha ciddi reaksiyon yaşayan olgulardan oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Ülkemizde basit veya lokal reaksiyonlar genellikle bölgelere göre değişen tıbbi tedavi dışı yöntemlerle tedavi edilmektedir.

Onbaşı ve arkadaşları Van'da yaptıkları çalışmada arı tarafından sokulduktan sonra 606 olgunun 11'inin (%1.8) hastaneye başvurduğu, 5'inin (%0.8) antihistaminik kullandığı 102'sinin (%16.8) sokulan yere buz koyduğu, 139'unun (%22.9) etkinliği kanıtlanmamış alternatif tedaviler uyguladığı, olguların 331'inin (%54.6) ise hiç birşey yapmadığı bildirilmiştir ¹⁰².

Çalışmamızda sistemik reaksiyonu olan 220 olgunun 128'i (%58.2) kadın, 92'si (%41.8) erkekti. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında arı sokması nedeniyle acil servise başvuran olguların %42'sinin kadın, %58'inin erkek olduğu bildirilmiştir ³⁸. Lockey RF ve arkadaşlarının Amerika'da çok merkezli yaptıkları çalışmada, arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 2866 olgunun %61.5'inin erkek olduğu bildirilmiştir ⁵⁴. Önceki çalışmalarda erkek olgu oranının daha çok olup bizim çalışmamızda kadın olguların daha fazla olması alerji polikliniğine başvuran olguların çoğunun (%68.5) kadın olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Yapılmış olan çalışmalarda cinsiyet ile arı alerjisi ve reaksiyon tipi arasında istatistiksel fark saptamadığı gibi, bizim çalışmamızda da cinsiyet ile venom alerjisi ve reaksiyon tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların arı sokmasından sonra yaşadıkları reaksiyonun tipi ve şiddeti, hastaların polikliniğe bu sebeple başvuru durumunu etkiliyordu. Buna göre, GLR'u olan olguların arı sokmasından 5.0 ± 5.2 yıl (min-maks:0-15), sistemik reaksiyonu olanların ise 3.8 ± 6.2 yıl (min-maks:0-34) sonra alerji polikliniğe başvurdıkları belirlendi. Sistemik reaksiyonu olanların çoğu arı sokması sonrası alerjik reaksiyon nedeniyle alerji polikliniğe başvurmuş iken, GLR'u olan olguların %83.3'ü başka hastalıklar nedeniyle alerji polikliniğe başvurduğu öğrenildi. Hastaların Alerji polikliniğine yönlendirilmedeki gecikme ve toplumun farkındalığının düşük olması bu gecikmenin nedeni olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda reaksiyona neden olan son arı tarafından sokulma yaşı 35.4 ± 12.5 olup yaş aralığı 5-64 arasında değişiyordu. Çeşitli çalışmalarda da yaş ortalamaları 33 ile 48 arasında bildirilmiştir ^{17,38,103,104}.

Arı sokmasına baęlı reaksiyon nedeniyle alerji poliklinięine bařvuran hastalar içerisinde arıcılıkla iliřkisi bulunanların oranı %26 bulundu. Bu durumun arıcıların alerjene sık maruz kalmalarına baęlı olduęu dūřunūldū.

Çalışmamızda bal arısı ile yaban arısı tarafından sokulmalar eřit sıklıkta olduğu belirlendi (sırasıyla %47.9 ve %45.8), %6.3 olguda ise sokan arı cinsi belirlenemedi. Onbaşı ve arkadaşlarının Van'da yaptıkları çalışmada hastaların %53.1'inin yaban arısı, %38.8'inin bal arısı tarafından sokulmuş, hastaların %8.1'inde ise sokan arının cinsi belirlenememiştir ¹⁰². Karakaya ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları çalışmada, hastaların öykülerine göre reaksiyona neden olan arı cinsi olguların %52.3'ünde yaban arısı, %27.7'sinde bal arısı, %9.2'sinde hem bal hem de yaban arısı olduğu, %10.8'inde ise arı tipinin bilinmediği belirtilmiştir ¹⁰⁴. şimşek ve arkadaşları arıcılığın yaygın olarak yapıldığı Sivas ili Zara bōlgesinde 757 kişiyle yaptıkları çalışmada olguların en sık (%75.4) bal arısı ile reaksiyon tarif ettikleri bildirilmiştir ¹⁰⁵. Őlkemizde en sık yaban arısı ile sokulmalar görölmesine rağmen çalışmamızda bal ve yaban arılarının eřit sıklıkta olması kliniğimize başvuran olgularda arıcılık ile uğraşan olgu oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği dūřunūldū.

Cinsiyet ile sokan arı cinsi arasındaki ilişki incelendiğinde ise; kadınlar daha çok yaban arısı tarafından sokulmuşken erkeklerin ise daha çok bal arısı tarafından sokulmuş olduğu öğrenildi. Yine bu durum erkeklerde arıcılık ile uğraşanların oranının daha yüksek (%40'a karşı %16) olmasına bağlandı.

Hasta grubumuz içerisinde arı sokması sonrası görölven reaksiyonlar ile cinsiyet ve yaş açısından hastalar arası fark saptanmadı. Navarro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arı alerjisi prevelansının yaşa ve cinsiyete bağımlı olmadığını bulmuşlardır ¹⁷. Fernandez ve arkadaşlarının İspanya'da yaptığı bir çalışmada da yine GLR ve SR sıklığının her iki cinsiyette benzer olduğu gösterilmiştir ¹⁸. Björnsson ve arkadaşlarının çalışmasında İsveç'te arı alerjisi duyarlılığının erkeklerde daha yüksek olduğu ve yaşla ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁶.

Çalışmamızda yaban arılarının %93'ü, bal arılarının %73'ü provakasyonsuz spontan sokmuştu. Bilindiği gibi bal arıları tahrik edilmedikçe

sokmazlar; ancak yaban arıları çok agresiftirler, en ufak bir uyarana veya provoke edilmeseler dahi sokabilirler.

Normalde bal arısı ile sokulmanın bahar ve geç yaz döneminde, yaban arısı ile sokulmaların ise yaz ve geç sonbahar döneminde olduğu bilinmektedir ^{14,15,107}. Çalışmamızda Temmuz, Ağustos ve Eylül ayları sokulmaların en yoğun yaşandığı aylardı (sırasıyla %28.7, %24.0 ve %12.3). Her iki arı cinsi tarafından da sokulmaların daha çok yaz aylarında olduğu görülmekle birlikte ilkbahar aylarında bal arısı, sonbahar aylarında ise yaban arısı tarafından sokulmaların daha sık olduğu görüldü. Clark ve arkadaşlarının acil servise böcek sokması nedeniyle başvuran 617 olguda yaptığı retrospektif çalışmada arı sokmaların çoğunun geç yaz döneminde olduğu gözlemlenmiş; Temmuzda (170, %28), Ağustosta (186, %27), Eylülide (102, %17) arı sokması görülmüştür ³⁸. Onbaşı ve arkadaşlarının Van'da yaptıkları çalışmada sokulmaların çoğunun Ağustos (%18.3) ve Temmuz aylarında (%15.7) olduğunu belirlemişler ¹⁰². Arı sokmalarının aylara göre dağılımı ve arı cinsindeki değişkenlikler arı türlerinin uçuş zamanları ve olguların dışarıda zaman geçirdikleri sıcak dönemlerde olmasına bağlandı.

Çalışmamızda arılar tarafından en sık sokulan yerin eller daha sonra kol/bacak ve yüz bölgeleri olduğu belirlendi. Reaksiyon tipi ile sokulan yer arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kadınlarda ekstremiteden sokulma erkeklere göre daha sık iken, erkeklerde yüz veya boyundan sokulmanın daha sık olduğu görüldü (p:0.009). Clark ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çalışmada da arılar tarafından en çok sokulan yerlerin el ve kollar olduğu bildirilmiş, sokulan yer ile reaksiyon tipi arasında ilişki saptanmamıştır³⁸.

Çalışmamızda reaksiyon şiddeti ile sokulma yaşı, sokan arı cinsi, cinsiyet, reaksiyon başlama süresi ve daha önceki sokulma sayısı arasında ilişkili bulunmadı. Ancak boyun bölgesinden sokulanlarda reaksiyonun daha şiddetli seyrettiği görüldü (p:0.011) (bkz.Tablo 16). Bunun da boyun bölgesinin anatomik lokalizasyonu ve subkutan dokunun az olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda sistemik reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, derece 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %13.6, %10, %45.9, %30.5 bulundu. Avrupa'da çok merkezli yapılan ve arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 840 olgunun reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve derece 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %12, %23, %41, %24 olduğu bildirilmiştir ⁴⁴. Bizim çalışmamızda sistemik reaksiyon şiddeti Avrupa çalışmasına göre daha yüksek bulundu (p:0.001). Bizim çalışmamızda kadın oranının Avrupa çalışmasına göre yüksek olması (%58'e karşı %46) ve sokan arı cinsi olarak çalışmamızda bal arısı oranı yüksek iken Avrupa çalışmasında yaban arısı oranını daha fazla olması nedeniyle çalışmamızda reaksiyon şiddeti daha yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda arı sokması sonrası sistemik reaksiyonun olguların %79'unda ilk 10 dk içinde, %2.7'sinde ise 30 dakikadan sonra başladığı belirlendi. Lockey ve arkadaşları arı sokması sonrası oluşan sistemik reaksiyonların %51'inin ilk 10 dk içinde başladığını, 5 saat sonra başlayan reaksiyonlar da olduğunu bildirmişlerdir ⁵⁴. Yapılmış olan çalışmalarda reaksiyonları hızlı başlayanlarda ve bal arısı alerjisi olanlarda reaksiyonların daha şiddetli olduğu bildirilmiştir ^{47,54}. Ancak bizim çalışmamızda reaksiyon şiddeti ile reaksiyon başlama süresi, olgunun yaşı, olgunun cinsiyeti ve daha önceki toplam arı sokma sayısı arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu gelişenlerin %83'ünün hastaneye başvurmuş olduğu, ancak %17'sinin hastaneye başvurmadığı ve dolayısıyla bunlara tıbbi tedavi uygulanmadığı belirlendi. Onbaşı ve arkadaşlarının Van'da yaptıkları çalışmada da belirtildiği gibi arı tarafından sokulmuş olan olguların bir kısmı etkinliği kanıtlanmamış alternatif tedaviler uygulamaktadırlar ¹⁰². Richter ve arkadaşlarının İngiliz arıcılarda yaptıkları çalışmada arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olanların %44'ünün acil servise başvurduğu saptanmıştır¹⁰⁸. Bu farklılık bizim çalışmamızdaki olguların çoğunun ciddi reaksiyon öyküsü olan poliklinik hastaları olmasına karşın İngiltere çalışmasında arı sokmaları konusunda

daha spesifik bir hasta grubu olan arıcılar ile çalışılmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Arı soktuktan sonra tıbbi tedavi uygulanmasına kadar geçen süre incelendiğinde olguların %81.4'üne ilk 30 dakika içinde tedavi uygulandığı; %3'üne 60 dakikadan sonra tedavi uygulandığı öğrenildi. Olguların çoğunun sağlık ocağı veya devlet hastanesi acil birimlerine başvurmuş olduğu belirlendi. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında sistemik reaksiyonu olanların %75'inin ilk 6 saat içinde acil servise başvurmuş oldukları bildirmiştir ³⁸. Bu durum ülkemizde arı alerjisi olan olguların tıbbi tedaviye kolay erişebildiğini göstermektedir.

Anafilaktik reaksiyonlar için kılavuzlar epinefrin kullanımını, epinefrin otoenjektörü kullanılması için uygun tekniklerin öğretilmesini ve bir alerji kliniğine yönlendirmesini önermektedir ⁴⁹. Çalışmamızda sistemik reaksiyonu olan olguların %43'üne tek başına veya diğer tedavilerle birlikte adrenalin tedavisi verildiği belirlendi. Bu hastaların %76.4'ünün 3. veya 4. derece reaksiyon olduğu kabul edilirse, adrenalin kullanım oranının düşük olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında SR'u olan olguların %12'sine adrenalin tedavisi verildiğini belirlemişlerdir ³⁸. Lockey ve arkadaşlarının çalışmasında SR olanların %68'ine adrenalin tedavisi uygulandığı belirlenmiştir ⁹⁷. Bu veriler hala sistemik reaksiyon tedavisi için adrenalin uygulamasının standart olamadığını bu yüzden olguların çoğunun başvurmuş olduğu sağlık ocağı ve devlet hastanesi acil birimlerinde çalışan hekimlere arı alerjisi hakkında eğitim verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda acil birimlere başvuran hiçbir olguya adrenalin otoenjektörü reçete edilmediği ve olguların sadece %24'ünün alerji kliniğine yönlendirilmiş olduğu belirlendi. Yurtdışında yapılmış olan değişik çalışmalarda acil servise başvuran arı alerjisi olgularında adrenalin otoenjektörü reçete edilme oranının %18-27 arasında olduğu gösterilmiştir ^{38,108,109}. Yine bu hastalarda alerji kliniğine yönlendirilme oranları da %13 ile %44 arasında değişmektedir ^{38,90,108-111}. Ülkemizde halen Sağlık Bakanlığımız tarafından ruhsatlandırılmış adrenalin otoenjektör bulunmamaktadır. Hekimlerin hazırladığı adrenalin otoenjektör özelliklerini

içeren sağlık raporu ve adrenalın otoenjektör reçetesi ile hastalar Türkiye Eczacılar Birliği'ne başvurdıklarında, yurtdışından temin edilebilmektedir. Adrenalin otoenjektörü reçete edilmesindeki farklar Avrupa ülkeleri ve ABD' de adrenalın otoenjektörüne erişimin kolay olması, Türkiye'de adrenalın otoenjektörünün bulunmaması ve heyet raporu ile yurtdışından getirtilebilmesi nedeniyle erişimin zor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sistemik reaksiyon yaşayan hastaların tedavisinde ilk basamak hastaların tekrar sokulmadan kaçınmalarından geçmektedir. Bu durumda hastaların bu konuda bilgilendirilmeleri büyük önem taşır. Çalışmamızda arılardan korunma yöntemlerinin olguların sadece %23.5'ine, hastaya ilk müdahale eden doktorlar tarafından anlatıldığı öğrenildi. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında sistemik reaksiyonu olanların %15'ine arılardan korunma yöntemleri anlatılmıştı ³⁸. Bu bize hekimler tarafından arı alerjisi olan olguların yeterli düzeyde bilgilendirilmediklerini göstermektedir. Bunun nedeni olarak hekimlerin arı alerjisi konusunda yeterli bilgilerinin olmaması veya hasta bilgilendirmesi için yeterli zaman ayıramamaları olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki GLR'u olan olgular incelendiğinde bir önceki arı sokması aynı tür arı ile olanların %71,4'ünde GLR öyküsü olduğu; sistemik reaksiyon öyküsünün hiçbirinde olmadığı öğrenildi. GLR gösteren erişkinlerin çoğunda sonraki arı sokmasında geniş lokal reaksiyon görülürken, %5-10'unda sistemik reaksiyon görülebilir ^{11,19}. Çalışmamızda da saptandığı gibi GLR olanlar tekrarlayan sokulmalarda tutarlı bir biçimde GLR geliştirmektedirler.

Ciddi sistemik reaksiyonu olan olgular tekrar sokulduklarında %35-60 oranında sistemik reaksiyon riski taşırlar ^{2,19,55}. Çalışmamızda sistemik reaksiyon gelişen ve daha önceden aynı arı cinsi tarafından sokulma öyküsü bulunan hastaların daha önceki sokmalarda %66'sında sistemik, %5'inde lokal reaksiyon görülmüş olduğu, %28'inde ise reaksiyon görülmemiş olduğu öğrenildi. Sistemik reaksiyonu olanlarda son reaksiyon bir öncekine göre %89 oranında aynı veya daha şiddetli, %11'inde daha hafif şiddette olduğu belirlendi. Lockey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sistemik reaksiyonu

olan olguların %66'ında daha önceden SR öyküsü olmadığı, daha önceden de sistemik reaksiyonu olanlarda son reaksiyon bir öncekine göre %76 oranında aynı veya daha şiddetli olduğu, %24 ünde daha hafif olduğunu bildirmişlerdir ⁵⁴. Buradan da anlaşılacağı gibi arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan olgular sonraki sokulmalarda da sistemik reaksiyon gelişimi açısından risk altındadırlar ve oluşacak reaksiyon önceki reaksiyonlardan daha şiddetli olabilmektedir. Bu nedenle bu olgulara ileride oluşabilecek reaksiyonları önlediği kanıtlanmış olan Venom immünoterapisi için alerji kliniklerine yönlendirilmeleri gerekmektedir.

5.2. Bir Alerji Kliniğinde Arı Hastalarının Takibi

Arı sokması sonrası alerjik reaksiyon tarif eden olgulara tanısal test olarak cilt testleri yapıldı ve RAST yöntemiyle venom spesifik IgE düzeyleri bakıldı. Çalışmamıza alınan olgularda polikliniğe başvuruya neden olan reaksiyon ile başvuru anına kadar geçen süre ortalaması GLR'u olanlarda 5.0 ± 5.2 , SR'u olanlarda 3.8 ± 6.2 yıl olduğu belirlendi. Dolayısıyla bu durum reaksiyona neden olan son arı sokmasından sonra GLR'u olanlara ortalama 6.9 ± 8.8 yıl (min-maks:1-37),SR'u olanlara ortalama 4.8 ± 6.7 yıl (min-maks :1-40) sonra prik testinin yapılabilmesine yol açmıştı.Bu süre içinde tekrar sokma ciddi bir soruna neden olabileceksen, hastalar çeşitli nedenlerden dolayı (başta eğitim ve bir merkeze ulaşabilirlik sorunları vb.) tanısal testleri geç olarak yaptırmaktadırlar.

Çalışmamızda arı sokması sonucu GLR olan olguların %50'unda cilt testi, %80'inde slgE, %89'unda cilt testi veya slgE sonucu pozitif bulundu. Literatüre göre GLR olanlarda %80'e varan oranda cilt testi ve/veya slgE pozitifdir ¹⁹. Daha önceki çalışmalarda GLR'u olan olguların %70-90'ında cilt testi pozitifliği, %26-50'sinde ise slgE pozitifliği bulunmuştur ³⁶. Önceki çalışmalarda GLR olan olgularda cilt testi sonucu slgE'ye göre daha duyarlı iken bizim çalışmamızda bu grup hastada slgE daha duyarlı bulundu. Ayrıca çalışmamızda tanıda kullanılan testler GLR için literatürle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda klinikle ile korelasyon göstermiş olmasına rağmen GLR

olan olgu sayımızın az olması nedeni ile anlamlı bir veri olarak değerlendirilmesi güçtür.

Çalışmamızda SR'u olanlarda cilt testi GLR'u olanlara göre daha yüksek oranda pozitif saptandı (sırasıyla %78 ve %50). Lockey ve arkadaşları SR'u olanların %76'sında, GLR'u olanların ise %59'unda cilt testi sonucunu pozitif bulmuşlardır ⁵⁴. Arı sokması sonrası alerjik reaksiyonu olan olgularda tanısal testler yapılarak saptanan arı venom duyarlılık oranları tablo 31'de gösterilmektedir.

Bizim çalışmamızda arı alerjisi tanısı için kullanılan slgE sonucu ile cilt testi sonucu SR'u olanlarda GLR'u olanlara göre daha yüksek oranda uyumlu bulundu (%74.5'e karşı %40).

Tablo-31. Geniş lokal reaksiyon veya sistemik reaksiyon tarif eden olgularda deri testi ve slgE ile saptanan arı venom duyarlılık oranları

	Ülke	Lokal reaksiyon (%)	Sistemik reaksiyon (%)	Kullanılan test
Golden ve ark ¹¹²	ABD	22	56	Deri testi veya slgE
Griogeras ve ark ¹¹³	Yunanistan	77.3	86.7	Deri testi
Stuckey ve ark ¹¹⁴	İsveç	43	-	slgE
Navarro ve ark ¹⁷	İspanya	80	100	Deri testi ve slgE
Nittner-Marszalska ve ark ¹¹⁵	Polonya	42.8	53.3	Deri testi ve/veya slgE
Fernandez ve ark ¹⁸	İspanya	28.5	57.6	slgE
Kalyoncu ve ark ⁴	Türkiye	-	57	slgE
Çalışmamız	Türkiye	50 80 89	78 73 85	Deri testi slgE Deri test ve/veya slgE

Bizim çalışmamızda sistemik reaksiyonu olanların %85'inde cilt testi veya slgE pozitif bulundu. Avrupa'da yapılan çalışmalarda arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olanların %50-100 oranında cilt testi ve/veya slgE pozitif olduğu bildirilmiş ¹⁹. Lockey ve arkadaşlarının Amerika'da çok

merkezli yaptıkları çalışmada arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyonu olan 2866 olgunun 2181'inde (%76) cilt testini pozitif bulmuşlardır ⁵⁴. Avrupa ve Amerika'daki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da sistemik reaksiyonu olan olgularda tanı testleri benzer şekilde klinikle yüksek oranda uyumlu bulundu.

Çalışmamızda sistemik reaksiyonu olanlarda cilt testi negatif olup slgE pozitif olanların oranı %46.2, slgE negatif olup cilt testi pozitif olanların oranı %56.3 olarak saptandı. Literatürde cilt testi negatif olanların %11-16'sında slgE pozitif görülürken cilt testi pozitif olguların %15-20'sinde slgE negatif bulunabileceği bildirilmektedir ^{59,74}. Golden ve arkadaşları arı sokması sonrası SR geçiren 307 olgulu çalışmada, cilt testi negatif olan 99 kişinin 43'ünde (%43.4) slgE'nin pozitif olduğunu tespit etmişlerdir.⁵⁹. Bu bize arı alerjisi tanısından cilt testleri ve slgE sonucunun beraber değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir

Çalışmamızda; bal arısı alerjisi tarif eden olguların %1.2'sinde cilt testi sonucu öyküdeki arı cinsi ile uyumlu çıkmazken, yaban arısı alerjisi tarif edenlerin %15.5'inde cilt testi sonucu öyküdeki arı cinsi ile uyumlu çıkmadı (bkz. Tablo 23). Öyküdeki arı cinsiyle tanıda kullanılan test sonuçları her zaman uyumlu olmayabilir özellikle de yaban arısıyla reaksiyon tanımlayanların her zaman arı türünü net ayırt edemediği görülmektedir.

Cilt testi ve slgE ile birçok arıya duyarlılık saptanabilir. Bu, birden çok arıya hassasiyet (birkaç farklı böceğe maruz kalma nedeniyle olabilir) veya arı venom alerjenleri arasında çapraz reaktiviteye ya da her ikisine de bağlı olabilir ¹³³. Bal arısı ve yabana arısı venom spesifik IgE düzeyleri her iki venomdaki hyaluronidaz içeriği nedeniyle %40'a varan oranda birlikte yüksek saptanabilir (çapraz reaksiyon ya da çift duyarlılık) ^{21,59}. İspanya da yapılan bir çalışmada klinik olarak tek tip arı venom alerjenine duyarlı hastalarda %32 oranında çift reaktivite gözlenmiştir ¹¹⁷. Çalışmamızda arı sokması sonrası SR'u olan 161 olgunun 67'sinde (%41.6) cilt testlerinde iki cins arıya karşı duyarlılık saptandı (bkz. Tablo 23). Bu 67 olgunun 35'inde (%52.7) her iki cins tarafından sokulma öyküsü vardı. İki cins arıya duyarlılığı saptanan bu olgulardaki çift duyarlılık 67 olgunun %52.7'sinde her iki cins arıya

hassasiyet, %47.8'inde ise çapraz reaksiyona bağlı olabileceği düşünüldü. Arı sokması sonrası SR'u olan 140 olgunun 44'ünde (%31.4) slgE ile iki cins arıya karşı duyarlılık saptandı (bkz. Tablo 23). Bu 44 olgunun 24'ü (%54.5) her iki cins tarafından sokulma öyküsüne sahipti. Bu olgulardaki çift duyarlılık 44 olgunun %54.5'inde her iki cins arıya hassasiyet, %45.5'inde ise çapraz reaksiyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu gelişen ve alerji polikliniğinden takipli olan 220 olgudan 78'inin (%35.8) adrenal otoenjektörünü temin ettiği öğrenildi. Kliniğimizde, arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geçiren hemen hemen her olguya adrenal otoenjektörü için heyet raporu çıkartılmasına rağmen otoenjektör temin edenlerin oranının düşük olması; olguların heyet raporu için başvuramaları, bürokratik işlemler ve takibinin uzun sürmesi, alerji kliniğine kontrole gelmemeleri, raporu olanların yurtdışından temin edilen otoenjektör için gerekli yerlere başvuramaları gibi otoenjektör teminiyle ilgili sorunlara bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca kliniğimizde de olgular otoenjektör temin etmişler mi diye takip yapılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ihtiyacı olabilecek her hastaya adrenal otoenjektörü önerilmediği, önerilen hastaların bir kısmının adrenal otoenjektörünü yanlarında taşımadıkları, adrenal otoenjektörü uygulamasının hastalara öğretilmediği ve hatta ilacı öneren doktorların bir kısmının da uygulamayı bilmedikleri ortaya konmuştur ⁹¹. Bu sonuçlar adrenal otoenjektör temini ve eğitimi konusunda hekimlerin daha duyarlı olması gerektiğini göstermektedir.

Arı sokması sonucu hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonların engellemesinde en etkili tedavi yöntemi VİT uygulanmasıdır. VIT yaklaşık 30 yıldır uygulanmakta olan ve son derece etkili bir tedavi yöntemidir. Yapılmış olan çalışmalarda VİT'in %75–98 oranında koruyucu olduğu bildirilmiştir ⁸. Ne yazık ki, arı sokmasına bağlı alerjik reaksiyonu olan birçok olgu VİT açısından değerlendirme için bir alerji uzmanına yönlendirilmemektedir ¹⁹. Bizim çalışmamızda SR'u olan olguların sadece %24'ünün hekimler tarafından alerji polikliniğine yönlendirildiği belirlendi.

Mosbech ve arkadaşlarının 19 Avrupa merkezinde yaptığı prospektif çalışmada, arı sokmasından ortalama 2 yıl (0-26) sonra VİT başlanmıştır ⁴⁴. Bizim çalışmamızda arı sokmasından 2.6 ± 4.2 (min-maks:0-19) yıl sonra VİT başlandığı saptandı. Gerek yurt dışında gerek ülkemizde VİT tedavisi geç başlanmaktadır. Bunun en önemli nedeninin sağlık çalışanlarının immünoterapi konusunda yeterli düzeyde bilgi sahibi olmamaları nedeniyle olguların alerji polikliniklerine yeterince yönlendirilmemesi ve olguların alerji kliniklerine ulaşmalarında ki zorluklardan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda SR'ı olan ve VİT önerilmiş olan olguların %50.9'una VİT başlanmış olduğu belirlendi. Lockey ve arkadaşlarının Amerika'da çok merkezli yaptıkları çalışmada SR olanların %50'sine VİT başlandığını ⁹⁷, Karakaya ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları çalışmada olguların %70'ine VİT başlanmış olduğunu saptamışlardır ¹⁰⁴. Türkiye ve diğer ülkelerde sistemik reaksiyonu olan olgular yeterli oranda VİT başlanmamaktadır. Bu olguların arı alerjisinin ciddiyetini kavrayamaması veya VİT'in uzun ve maliyetli bir tedavi olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda olguların %50.6'sına bal arısı, %37.4'üne yaban arısı, %12.1'ine hem bal hem de yaban arısına karşı VİT başlandığı tespit edildi. Bal arısı grubunun fazla olması çalışmamızdaki arıcı oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

VİT spesifik immünoterapi alanında en etkin formdur ¹¹⁷. VİT ile sistemik reaksiyon oluşumu önlenebilmekte fakat tedavisinin kendisinde sistemik alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. VİT ile diğer alerjenlerle yapılan immünoterapilere bağlı gelişen sistemik yan etkilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda VİT'e bağlı yan etkiler daha az görülmüştür ($P < 0.01$) ^{118,119}. VİT çoğu hasta tarafından iyi tolere edilmesine rağmen VİT'e bağlı gelişen sistemik ve lokal reaksiyonlar yüzünden hasta uyumu bozulabilir ⁶⁷. Yapılan çalışmalarda VİT'in başlangıcında hastaların %5-15'inde sistemik reaksiyonlar görülebileceği bildirilmiştir ^{7,16}. Bizim çalışmamızda VİT'in başlangıç dozunda olguların %3.6'sında lokal reaksiyon, %6.0'ında sistemik reaksiyon geliştiği belirlendi. VİT süresince olgularımızın %12.0'ında lokal reaksiyon, %13.3'ünde sistemik reaksiyon, %6.0'ında lokal ve sistemik

reaksiyon olmak üzere toplam %31.3'ünde alerjik reaksiyon görülmüş olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda VİT'e bağlı sistemik reaksiyon sıklığının %5-%20 arasında olduğu, daha az ciddi olan lokal reaksiyonların ise yetişkinlerin yaklaşık %50'sinde görüldüğü rapor edilmiştir ^{44,97,98,120}. Mosbech ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VİT alan 840 olgunun %20'sinde yan etki görülmüş, bu reaksiyonların çoğu orta şiddette olduğunu ve yaklaşık üçte birine tıbbi tedavi gerektiğini belirtmişlerdir ⁴⁴. Lockey ve arkadaşlarının çalışmasında VİT başlanmış olan olguların %12'sinde VİT sırasında sistemik yan etkiler görülmüş. Bu SR'lar bal arısı ile VİT alanlarda ve doz artışı yapılan dönemde daha çok görülmüş ⁹⁷. Karakaya ve arkadaşlarının Ankara'da yaptığı çalışmada VİT süresince olguların %10.3'ünde lokal reaksiyon, %15.4'ünde sistemik reaksiyon geliştiğini ve bal arısı ile VİT alanlarda daha çok sistemik yan etkiler görüldüğünü tespit etmişler (%33.3'e karşı %4.2) ¹⁰⁴. Bizim çalışmamızda gelişen yan etkilerin oranı literatür ile benzer bulundu. Yan etki olarak gelişen bu reaksiyonların çoğunun (%94) arı sokması sonrası gelişen reaksiyona göre hafif veya aynı şiddette olduğu ve üçte birine adrenalin tedavisi gerektiği saptandı.

Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada VİT'e bağlı sistemik reaksiyonların VİT'in doz artış aşamasında, kadınlarda ve bal arısı ile VİT alanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur ⁹². ABD'de yapılmış olan retrospektif çalışmada benzer bulgular izlenmiş ⁹⁷. Bizim çalışmamızda VİT'e bağlı yan etkiler VİT'in doz artış döneminde daha sık görüldü. Ancak VİT başlanmış olan arı cinsi ile reaksiyon görülmesi, reaksiyon türü ve reaksiyon şiddeti arasında fark saptanmadı ayrıca sistemik reaksiyon gelişme oranı açısından cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda VİT tedavisi sırasında idame doza %78.6 olguda zamanında geçildiği öğrenildi. Olguların %14.3'ünün SR yüzünden VİT'in idame dozuna zamanında geçememiş olduğu belirlendi. Bu bize olguların çoğunluğunda zamanında idame doza geçildiğini, idame doza çıkılana kadar sistemik reaksiyon görülebildiğinden bu dönemde tedavinin her türlü acil müdahale imkanının olduğu koşullarda uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Bal arısı VİT alanların VİT süresince daha çok arı tarafından sokulduğu öğrenildi. Bu bize bal arısı ile karşılaşma olasılığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda VİT alan 83 olgunun 23'ünün (%27.7) VİT süresince arı tarafından sokulmuş olduğu ve VİT'in henüz idame dozuna ulaşmayan bir olguda sistemik reaksiyon geliştiği öğrenildi. VİT alan olgular henüz koruyucu doz olan idame doza geçilmeden tedavi almayanlarda olduğu gibi arılardan kaçınma yöntemlerini uygulamalı ve gereğinde kullanmak üzere adrenalin otoenjeksiyonu taşımalıdır. Çalışmamızda da belirlendiği gibi olgular arılardan kaçınma yöntemlerini yeteri kadar uygulamamakta ve sık olarak arılar tarafından sokulmaktadır.

Çalışmamızda VİT başlanmış olan 83 olgudan 15'inin (%18) VİT'i yarıda bıraktığı saptandı. Buradan olguların yaklaşık %82'sinin VİT'e başarıyla uyum sağlayabildikleri anlaşılmaktadır. VİT'i bırakan olguların %26.7'sinin enjeksiyonlar sonrası gelişen SR yüzünden VİT'i bıraktığı öğrenildi. Lockey ve arkadaşları VİT başlanmış olan olguların %21'inin VİT'i yarıda bıraktığını, olguların %7.8'inin VİT'e bağlı gelişen reaksiyonlar yüzünden VİT'i bıraktığını saptamışlardır⁹⁷. Mosbech ve arkadaşları VİT alan olguların %3'ünün VİT'i yarıda bıraktığını saptamışlardır⁴⁴. VİT'e uyum yüksek olmasına rağmen belli sayıda hasta tedaviyi yarıda bırakmaktadır.

5.3. Venom İmmünoterapi Sonrası İzlem

VİT sistemik alerjik reaksiyonların tedavisinde oldukça etkilidir. Standart dozlarda (100 µg) koruyuculuk yaban arısı için %85-90, bal arısı için %75-80 oranında bildirilmektedir. Daha yüksek dozlara ulaşıldığında (300 µg) başarı oranı %98'lere kadar çıkabilmektedir^{8,9}. Bizim çalışmamızda standart dozlarda (100 µg) VİT uygulandı. VİT'i tamamlamış olan 21 olgunun 6'sının (%28.6) tekrar arı tarafından sokulmuş olduğu ve bunların hiçbirinde sistemik reaksiyon gelişmemiş olduğu öğrenildi. Sonuç olarak VİT'i tamamlamış olan olgularımız %100 korunmaktadır. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle VİT koruyuculuğu ile ilgili net yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızda VİT'i yarıda bırakmış olan 16 olgunun 4'ünün (%25) tekrar arı tarafından sokulduğu ve bunlardan 1'inde (%25) sistemik reaksiyon geliştiği öğrenildi. Sistemik reaksiyon gelişmiş olan olgunun bal arısına karşı VİT'e 3 yıl devam edebildiği, maddi nedenle kesmek zorunda kaldığı öğrenildi. VİT tedavi sürecinin tamamlanması tedavinin koruyuculuğu açısından önemli olup hastaların bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

VİT tedavi alan ve tekrar arı tarafından sokulan 10 olgudan 4'ü(%40) adrenalin otoenjektörü temin etmişti. Bu olguların 1'inde sistemik reaksiyon geliştiği, sistemik reaksiyon olan bu kişinin adrenalin otoenjektörü almış olduğu ama yanında taşımadığı için kullanmadığı öğrenildi. Başka bir olgunun ise reaksiyon gelişmediği halde otoenjektörü kullandığı belirlendi. Bu sonuç, immünoterapi alan hastaların da yeterli düzeyde otoenjektör temin edemediğini ve temin edenlerin de kullanım konusunda yeterince eğitilmediğini göstermektedir

Sonuç olarak maalesef hem Türkiye'de hem de diğer ülkelerde arı alerjisi olan hastalar yeterli düzeyde bilgilendirilmiyor ve alerji kliniklerine yönlendirilmiyorlar. Farkındalığı yükseltmek için özellikle acil birimlerde çalışan ve 1. basamak hekimlerine yönelik arı alerjisi konusunda eğitim verilmesi gerekliliği ortaya konulmuştur.

6. SONUÇLAR

Arı alerjisi ölümcül sistemik reaksiyonlara sebep olabilen ve efektif tedavisi olan klinik bir durumdur. Acil birimlerde uygun yeterli düzeyde adrenalin tedavisi uygulanmamakta, olgular yeterli düzeyde bilgilendirilmemekte ve alerji kliniklerine yönlendirilmemektedir. Arı alerjisi tanısında kullanılan cilt testleri ve invitro testlerin duyarlılıkları yüksektir. Acil durumlarda hastaların kendi kendilerine uygulayacağı adrenalin otoenjeksiyonu ülkemizdeki sağlık uygulamasından dolayı yeterli düzeyde temin edilememektedir. Bu da ciddi reaksiyon esnasında hayat kurtarıcı olabilecek bir tedaviye hastaların ve hekimlerin erişimini sınırlamaktadır. Arı alerjisi olan hastalarda tedavi olarak uygulanan VİT etkin bir tedavi yöntemidir ve çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. Ancak sağlık çalışanlarının bu tedavi yöntemi hakkında muhtemelen yeterli bilgiye sahip olmaması nedeniyle hastaların alerji polikliniğine yönlendirilmeleri konusunda aksaklıklar yaşanmaktadır. Arı alerjisi olan olguların alerji testlerinin yapılmak ve VİT açısından değerlendirilmek üzere alerji kliniklerine yönlendirilmeleri için toplumun ve acil birimlerde çalışan hekimlerin bilgilendirilmesi gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2002; 2: 341-6.
2. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 869-886.
3. Golden DBK. Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. *Allergy Proc* 1989;10:103-7
4. Kalyoncu AF et al. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 408-12.
5. Cohen SG, Bianchine PJ. Hymenoptera, hypersensitivity and history: A prologue to current day concepts and practices in the diagnosis, treatment and prevention of insect sting allergy. *Ann Allergy* 1995; 74: 198-217
6. Golden DBK. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:289-93.
7. Golden DBH. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-447.
8. Golden DB. Insect Sting Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27:261-72.
9. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-32.
10. Michener, CD. *The Bees of the World*. Baltimore: John Hopkins University Press; 2000. p.913.
11. Golden DBK, Insect allergy .In.FranklinA, John W. Y, William W eds. *Ad-kinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7 th ed. New York: Elsevier, 2008: 1015-1019.
12. Moffitt JE: Allergic reactions to insect stings and bites. *Southern Medical Journal* 2003; 96:1073-9

13. Tüzün A ve Kekillioğlu A. Ankara Vespidae (Insecta: Hymenoptera) Türleri Üzerine Faunistik Çalışmalar ve Ekolojik Gözlemler. S. U. Fen Ed. Fak. Fen Derg 2003; 22: 97-105,141-56.
14. Erdoğan, A. ve Tüzün, A. Ecological and Systematical Studies on Vespidae (Hymenoptera: Vespidae) Species of Kayseri Province. G. U. Fen Bilimleri Dergisi 2000; 3:3.
15. Yıldırım E, Özbek H. Polistinae (Hymenoptera: Vespidae). Türk Entomol Derg 1993;17:141-56.
16. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F,Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005; 60: 1339-49.
17. Navarro LA, Pelaez A, Torre F, Tenias B, et al. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. J. Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14(2): 134-141 .
18. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, et al. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. Clin Exp Allergy 1999;29(8):1069- 74
19. Bilò BM, Bonifazi F: Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 8, 330–337 (2008).
20. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. Allergy 1983; 38: 195-200.
21. Ergin E, Uçkan F, Rivers DB. Biochemical characterization and mode of action of venom from the endoparasitoid wasp *Pimpla turionellae* L. In: Rivers D Band Yoder J. Kerala, India, Research Signpost 1st ed. 2007.
22. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXV: The aminoacid sequences of antigen 5 molecules. The structural basis of antigenic cross-reactivity.J Allergy Clin Immunol 1993; 92:707-16.
23. Freye HB, Litwin CM: Hymenoptera sensitivity occurring in families. Allergy Proc 1994, 15, 69–71.
24. Faux JA, Moffatt Mf, Lalvani A. Sensivity to bee and wasp venoms association with spesiphic IgE responses to the bee and wasp and HLADRB1 And DPB1. Clin Exp Allergy 1997; 27:578-583.

25. Müller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity: An update. Clin Exp Allergy 1998; 28:4-6.
26. Habermann E. Bee and wasp venom. Science 1972;177:314-22.
27. King TP, Sobotka SK, Kochoumian L, Lichtenstein LM. Allergens of honey bee venom. Arch Biochem Biophys 1976;172, 661-71.
28. Kettner A, Henry H, Hughes GJ, Corradin G, Spertini F. IgE and T cell responses to high molecular weight allergens from bee venom. Clin Exp Allergy 1999; 29: 394-401.
29. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. J Allergy Clin Immunol 1977; 59: 334-8.
30. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin- a newly isolated analgetic and antiinflammatory polypeptide from bee venom. Toxicon 1982; 20: 317-21.
31. Lowy PH, Sarmiento L, Mitchell HK. Polypeptides minimine and melittin from bee venom: effects on Drosophila. Arch Biochem Biophys 1971;145:338-43.
32. King TP, Sobotka AK, Alagon A, Kochoumian L, Lichtenstein LM. Protein allergens of white-faced hornet, yellow hornet and yellow jacket venoms. Biochemistry 1978; 17: 516-77.
33. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XIII: Isolation and purification of protein components from three species of vespid venoms. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 599-605
34. Hoffmann DR. Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability. In: Levine MI, Lockett RF, eds. Monograph on Insect Allergy. 4th ed. Pittsburgh PA: Dave Lambert Associates; 2003. p.37-5
35. Yunginger JW. Insect allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. Allergy Principles and Practice. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1063-72
36. Graft DF. Insect sting allergy. Med Clin North Am 2006; 90: 211-32.
37. Golden DB Insect allergy. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J, eds. Manual of Allergy and Immunology 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Wolter Kluwer Co, 2002, p. 208-18.

38. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:643-9.
39. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR, Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 495-8.
40. Reisman RE, Livingston A. Late onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:331-7.
41. Sasvari T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1887-94.
42. Mueller HL: Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J. Asthma Res.* 3, 331–333 (1966).
43. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1997;1:466-9.
44. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005-1010.
45. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabrereros MI, Vázquez Bautista AA, García Cubero A, Calvo Manuel E. Systemic reactions to wasp sting: is the clinical pattern related to age, sex and atopy? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 Jan-Feb; 35(1): 10-4.
46. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase: a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1047–1054.
47. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5):832-6.

48. Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). Middleton's allergy: principles and practice. Philadelphia: Mosby, 2003; 1497-518.
49. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. Middleton's Allergy: principles and practice. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1027-1049.
50. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7.
51. Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125 (2 Suppl 2): S161-81
52. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. J Allergy Clin Immunol. Dec 2008; 122(6): 1161-5.
53. Ludolph HD, Rueff F, Fries C, Schopf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast cell tryptase and severe anaphylactic reaction to Hymenoptera stings. Lancet 2001;357:361-2.
54. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive ES, Pepe BC. The hymenoptera venom study I, 1979 -1982: demographics and history – stings data. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 370-81
55. O'Brien J, Howell JM. Allergic emergencies and anaphylaxis: how to avoid getting stung. Emerg Med Pract. 2000;2:1–19
56. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, Garritani MS, Bonifazi F. The short interval between two stings as a risk factor for developing hymenoptera venom allergy. Allergy 1994; 49: 894-6.
57. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect- sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 900-6.

58. Annalla IT, Annala PA, Morsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 473-7.
59. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 897-91.
60. Mulfinger L, Yunginger J, Styer W, et al. Sting morphology and frequency of sting autotomy among medically important vespids and the honey bee. *J Med Entomol* 1992; 29: 325.
61. Yunginger JW. Insect allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1063-72.
62. Graif Y, Confino-Cohen R, Goldberg A. Reproducibility of skin testing and serum venom specific IgE in Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: 24-9.
63. Mosbech H and Frew AJ. The immunologic response to hymenoptera venoms. In: Levine MI, Lockey RF eds. *Monograph on Insect Allergy*. 4th ed. Pittsburgh PA: Dave Lambert Associates; 2003. p.75-9
64. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kranke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: Time course of specific IgE concentrations during the first week after a sting. *Int Arch Allergy and Immunol* 1999; 120: 166-8.
65. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Söborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: A three year follow up study. *Clin Allergy* 1986; 16: 433-440.
66. Müller U, Golden DBK, Lockey RF, Shin B: Immunotherapy for hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin. Allergy Immunol*. 21, 377–392 (2008).
67. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hubsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition *Allergy* 2006; 61: 1220-9.
68. Hemmer W, Focke M, Kolarich D et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and

- yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 1045–1052 (2001).
69. Annala I, Hurme M, Miettinen A, Kuusisto P, Nieminen MM. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific IgG in reactive and nonreactive bee keepers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:109-14.
 70. Enrique E, Garcia-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy* 1999; 54: 602-6.
 71. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004 Oct;59(10):1102-9.
 72. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ et al. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72: 196–203.
 73. Yu Y, de Weck AL, Stadler BM, Muller U. Anti-IgE auto antibodies and bee sting allergy. *Allergy* 1995; 50: 119-25.
 74. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, Birnbaum J, Muller U, Bucher C, et al. EAACI position paper. Prevention and treatment of Hymenoptera venom Allergy 2005; 60: 1459-1470.
 75. Golden DBK. Insect Allergy. In: Middleton's Allergy Principles & Practice sixth edition ed by Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ochner BS, Holgate ST, Simons FER 2003;81:1475-86.
 76. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ: Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J. Allergy Clin. Immunol.* 123, 1371–1375 (2009).
 77. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115 Suppl 1: 483-523.

78. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871-3.
79. Schwartz H. Acute allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc.* 1995; 16: 247–250
80. Richter AG, Nightingale P, Huissoon AP, Krishna MT. Risk factors for systemic reactions to bee venom in British beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Feb; 106(2): 159-63.
81. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155:1749-54.
82. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000; 105: 359-62.
83. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157.
84. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2000 Mar; 22(3): 351-8.
85. Muller U, Helbring A. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529.
86. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Van Der HS ve ark. Venom immunotherapy improves health related quality of life in patients with yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174-82.
87. McHugh SM, Deighton J, Steward AG, Evan P. Bee venom immunotherapy induced a shift in cytokine responses from aTH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp allergy* 1995; 25: 828-38
88. Bilò BM, Bonifazi F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 567-73.

89. Müller U, Golden DBK, Lockey RF, Shin B: Immunotherapy for hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin Allergy Immunol.* 21, 377–392 (2008).
90. Mamessier E, Birnbaum J, Dupuy P, Vervloet D, Magnan A. Ultra-rush immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:74-13.
91. Ewan PW. New in sight in to immunologic mechanisms of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 367-74.
92. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Kay AB, Ewan PW. IL-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3704-13.
93. Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (suppl.): 37-46.
94. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H: Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin. Exp. Allergy* 36, 254–260 (2006).
95. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005; 60: 1401-6.
96. Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 81-6.
97. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC: The Hymenoptera Venom study. III. Safety of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 775–780 (1990).
98. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN: Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 64, 1237–1245 (2009).
99. Rueff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of side effects during the build up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom

- allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:105-11.
100. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 385–90
 101. Müller U. Recent developments and future strategies for immünotherapy of insect venom allergy. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 299-303.
 102. Onbaşı K, Onbaşı O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy* 2008;63:246-7.
 103. Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, Sorkun K, Kalyoncu AF. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006 Sep-Oct; 34(5):180-4.
 104. Karakaya G, Celebioglu E, Demir AU, Kalyoncu AF. The analysis of Hymenoptera hypersensitive patients in Ankara, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 feb 21.
 105. Şimşek M et all. Prevalance of venom allergy in Zara district at Sivas. *T Klin Allerji Astım* 2000, 2: 127-132
 106. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50: 800–805.
 107. Przybilla B, Ruëff F Hymenoptera venom allergy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010; 8: 114–129,
 108. Richter AG, Nightingale P, Huissoon AP, Krishna MT. Risk factors for systemic reactions to bee venom in British beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Feb; 106(2): 159-63.
 109. Schwartz H. Acute allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc*. 1995; 16: 247–250
 110. Brown A, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 861–866.

111. McDougale L, Klein GL, Hoehler FK. Management of hymenoptera sting anaphylaxis: a preventive medicine survey. *J Emerg Med*. 1995; 13: 9–13
112. Golden DBK, Marsh DG, Freidhof LR. Natural history of Hymenoptera venom allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 760-766.
113. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997; 52: 51-57.
114. Stuckey M, Cobain T, Sears M, Cheney J, Dawkins RL. Bee venom hypersensitivity in Busselton. *Lancet* 1982; 2:41.
115. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004 ;10:324-9
116. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 123: 99-106.
117. Carballada FJ and all. Double (honeybee and wasp) immunoglobulin E reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom: the role of cross-reactive carbohydrates and alcohol consumption. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(6): 484-9.
118. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1423-1429.
119. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, et al. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 470-474.
120. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Regimen of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92:960.

10. EKLER

EK-1: ARI ALERJİSİ HAKKINDA NE BİLİYORUZ?, OLGULAR ALERJİ KLİNİĞİNE ULAŞMADAN ÖNCE NELER OLUYOR?

Adı:	Dosya no:	Tarih:
Soyadı:	Cinsiyeti:	Telefon:
Yaşı:	Yaşadığı yer:	Mesleği:

POLİKLİNİĞE GELMESİNE NEDEN OLAN SON ARI SOKMASI

- 1.Arı tarafından kaç yaşında sokulmuş?(.....)
- 2.Arı nereden sokmuş?
a.ayak b.el c.yüz d.boyun e.diğer (.....)
- 3.Arının soktuğı yer?
a.köy b.kasaba c.ilçe d.il
- 4.Arı hangi ayda/mevsimde sokmuş?(.....)
- 5.Ailesinde arıcı var mı?
a. evet b.hayır
- 6.Arı sokmadan önce arıya müdahale edilmiş mi?
a. evet b.hayır
- 7.Arı soktuğunda ne tür reaksiyon olmuş?
a.lokal b.sistemik c.lokal + sistemik
- 8.Sokan arının cinsi nedir?
a.Bal arısı b.Vespula arısı c.Polistes arısı d.Bilmiyor
- 9.Yerel olarak sokan arıya özel bir isim veriyorlar mı?
a. evet (.....) b.hayır
- 10.Sokan arıyı görmüş ve cinsini biliyor mu?
a. evet b.hayır

11.Arı soktuktan sonra neler olmuş?

kızarıklık:	baş dönmesi:	boğazda şişlik:
kaşıntı:	bulantı-kusma:	karın ağrısı:
kabarıklık:	bilinç bulanıklığı:	öksürük:
şişlik:	bilinç kaybı:	hırıltılı solunum:
diğer:		

12. Arı sokması sonrası oluşan reaksiyonun şiddeti Mueller sınıflamasına göre kaçınıcı dereceydi?

a.I b.II c.III d.IV

13.Arı soktuktan ne kadar süre sonra sistemik reaksiyon gelişmiş?(.....)

14.Arı soktuktan sonra tıbbi tedavi uygulanmış mı?

a. evet b.hayır

15.Tıbbi tedavi uygulanmışsa nerede uygulandı?

a.Sağlık ocağı b. Devlet hastanesi c. Üniversite hastanesi
d. Özel Poliklinik e. Arının soktuğu yer

16.Tıbbi tedavi uygulanmışsa ne kadar süre içinde uygulanmış?(.....)

17.Olgu tıbbi tedavide neler uygulandığını biliyor mu?

a. evet b.hayır

18.Tedavide kullanılan ilaçlar?

a.antihistaminik b.kortikosteroid c.adrenalin e.diğer

19.Olgu arı soktuktan sonra entübe edilmek zorunda kalmış mı?

a. evet b.hayır

20.Arı alerjisi acil müdahale sonrası söylenmiş mi?

a. evet b.hayır

21.Arı soktuktan sonra arı alerjisi hakkında bilgilendirilmiş mi?

a. evet b. hayır

22.Arı alerjisi tanısı konuluncaya kadar kaç kez arı tarafından sokulmuş? (...)

23.Alerji polikliniğine kim yönlendirmiş?

a. kendisi başvurmuş b. doktor c.arkadaş veya komşu

24.Arı alerjisi tanısı öncesinde sokan arıların cinsi ve kaç kez soktukları.

a.Bal arısı b.Vespula arısı c.Polistes arısı

DAHA ÖNCE ARI SOKMASI OLDU MU?

25. Daha önceki sokan arının cinsi son arı ile aynı mı?
a. evet b. hayır
26. Daha önceki sokan arı nerden sokmuştu?(.....)
27. Arı soktuğunda nasıl bir reaksiyon olmuştu?
a. lokal b. sistemik c. lokal ve sistemik d. hiçbirşey
28. Arı soktuğunda son arı sokmasından daha mı şiddetli olmuştu?
a. evet b. hayır
29. Arı soktuktan sonra neler olmuştu?
kızarıklık: baş dönmesi: boğazda şişlik:
kaşıntı: bulantı-kusma: karın ağrısı:
kabarıklık: bilinç bulanıklığı: öksürük:
şişlik: bilinç kaybı: hırıltılı solunum:
diğer:
30. Arı sokması sonrası oluşan reaksiyonun şiddeti Mueller sınıflamasına göre kaçınıcı derecedi?
a.I b.II c.III d.IV
31. Ne kadar süre sonra sistemik reaksiyon olmuş? (.....)
32. Tıbbi tedavi uygulanmış mı?
a. evet b. hayır
33. Tıbbi tedavi nerede uygulanmış?
a. Sağlık ocağı b. Devlet hastanesi c. Üniversite hastanesi
d. Özel poliklinik e. Arının soktuğu yer
34. Tıbbi tedavi ne kadar süre içinde uygulanmış?(.....)
35. Tıbbi tedavide neler uygulandığını biliyor mu?(.....)
36. Tedavide uygulanan ilaçlar?
a. antihistaminik b. kortikosteroid c. adrenalin e. diğer
37. Entübe edilmek zorunda kalmış mı?
a. evet b. hayır

EK-2: ARI ALERJİSİ HAKKINDA NE BİLİYORUZ?

BİR ALERJİ KLİNİĞİNDE ARI ALERJİSİ OLANLARIN TAKİBİ

ARI ALERJİSİ TANISI İÇİN YAPILAN TETKİKLER

1. En son arı soktuktan ne kadar süre sonra cilt testi yapılmış?(.....)
2. Prik testi sonuçları?
Histamin: SF: Bal arısı: Vespula:
3. Bal arısı prik testi hangi konsantrasyonda pozitif saptanmış?
a.10 b.100 c.300
4. Vespula arısı prik testi hangi konsantrasyonda pozitif saptanmış?
a.10 b.100 c.300
- 5.İntradermal test yapılmış mı?
a. evet b.hayır
- 6.İntradermal test sonuçları?
Histamin: SF: Bal arısı: Vespula: Polistes:
7. Bal arısı intradermal testi hangi konsantrasyonda pozitif saptanmış?
a.1 ug/ml b.10 ug/ml
- 8.Vespula arısı intradermal testi hangi konsantrasyonda pozitif saptanmış?
a.1 ug/ml b.10 ug/ml
- 9.Polistes arısı intradermal testi hangi konsantrasyonda pozitif saptanmış?
a.1 ug/ml b.10 ug/ml
10. RAST (venom spesifik Ig E) sonuçları?
a.Bal arısı b.Vespula c.Polistes
- 11.Hastanın RAST (venom spesifik IgE) sonuçları ile prik testi uyumlu mu?
a. evet b.hayır
- 12.Hastanın RAST (venom spesifik IgE) sonuçları ile cilt testleri (prik veya intradermal) uyumlu mu?
a. evet b.hayır
- 13.Hastanın cilt testleri kaç kez arı soktuktan sonra yapılmış?(.....)
- 14.Cilt testleri yapılncaya kadar kaç cins arı sokmuş?(.....)

ARI VENOM SPESİFİK İMMUNOTERAPİSİ (VİT)

1. Arı venom spesifik immunoterapisine (VİT) kaç yaşında başlanmış?(.....)
2. VİT'e kaçınıcı kez arı soktuktan sonra başlanmış?
3. VİT hangi cins arıya karşı başlanmış?
a.Bal arısı b.Vespula (Yaban arısı)
4. VİT en son arı soktuktan ne kadar süre sonra başlanmış?(.....)
5. Daha önce VİT almış mı?
a. evet b.hayır
6. VİT'in idame dozuna ne kadar sürede çıkılmış?(.....)
- 7.VİT idame doza çıkılmasında gecikildiyse nedenleri nelerdir ?
a. firma b.lokal veya sistemik reaksiyonlar c.arı sokması
d.diğer (.....)
- 8.Arılar ve VİT ile ilgili bilgilendirme kitapları var mı?
a. evet b.hayır
9. VİT'inbaşlangıç tedavisi sırasında alerjik reaksiyon görölmüş mü?
a. evet b.hayır
10. VİTsüresince enjeksiyonlara bağılı gelişen alerjik reaksiyonlar nelerdir?
a.lokal b.sistemik c.lokal ve sistemik
11. VİT sırasında enjeksiyonlar sonrası gelişen bulgular nelerdir?
kızarıklık: baş dönmesi: boğazda şişlik:
kaşıntı: bulantı-kusma: karın ağrısı:
kabarıklık: bilinç bulanıklığı: öksürük:
şişlik: bilinç kaybı: hırıltılı solunum:
12. Arı spesifik immunoterapisi sırasında sokan arıya bağılı gelişen reaksiyonun şiddeti Mueller sınıflamasına göre kaçınıcı dereceydi
a.I b.II c.III d.IV
13. VİT'in kaçınıcı dozunda alerjik reaksiyon olmuş?(.....)
14. Alerjik reaksiyon enjeksiyondan ne kadar süre içinde başlamış?(.....)
15. VİT'e bağılı oluşın reaksiyonlar için tıbbi tedavi almış mı?
a. evet b.hayır

16. Tedavide hangi ilaçlar uygulanmış?
a. antihistaminik b. kortikosteroid c. adrenalin e. diğer
17. VİT süresince arı tarafından sokulmuş mu?
a. evet b. hayır
18. VİT süresince arı sokmuşsa soku arının cinsi neydi?
a. Bal arısı b. Vespula arısı c. Polistes arısı
19. VİT almış olduğu arı cinsi tarafından mı sokulmuş?
a. evet b. hayır
20. VİT sırasında soku arı sonrası ne tür reaksiyon görölmüş?
a. lokal b. sistemik c. lokal ve sistemik d. yok
21. VİT sırasında arı soktuysa arı soktuktan sonra ne tür bulgular görölmüş?
kızarıklık: baş dönmesi: boğazda şişlik:
kaşıntı: bulantı-kusma: karın ağrısı:
kabarıklık: bilinç bulanıklığı: öksürük:
şişlik: bilinç kaybı: hırıltılı solunum:
22. VİT süresince arı sokmuşsa; soku arıya bağı gelişen reaksiyonun şiddeti Mueller sınıflamasına göre kaçınıc derecedi?
a. I b. II c. III d. IV
23. VİT alırken arı sokması sonrası oluşu reaksiyonlar için tedavi almış mı?
a. evet b. hayır
24. Tıbbi tedavi aldıysa tedavide hangi ilaçlar uygulanmış?
a. antihistaminik b. kortikosteroid c. adrenalin e. diğer(.....)
25. Adrenalin otoenjektörü (Epipen) almış mı?
a. evet b. hayır
26. Adrenalin otoenjektörü (Epipen) yanında taşıyor mu?(.....)
27. Adrenalin otoenjektörü (Epipen) kullanmayı biliyor mu?(.....)
28. Hiç Adrenalin otoenjektörü (Epipen) kullanmış mı?(.....)
29. Olgu arılardan korunma önlemleri hakkında bilgilendirilmiş mi?(.....)
30. Olgu VİT'e kaç yıl devam etmiş? (.....)
31. Olgu VİT'i bırakmışsa nedeni nedir?
a. aşuya bağı b. firmaya bağı c. mali sorunlar
d. aşı yaptırmada zorluk e. diğer(.....)

EK-3:ARI ALERJİSİ HAKKINDA NE BİLİYORUZ?

VENOM İMMÜNOTERAPİ SONRASI İZLEM

1. VİT sonrası arı tarafından sokulmuş mu?
a. evet b.hayır
2. VİT sonrası arı soktuysa nereden sokmuş?(.....)
3. Soka arının cinsi neydi?
a.Bal arısı b.Vespula arısı c.Polistes arısı
4. İmmünoterapi almış olduğu arı cinsi tarafından mı sokulmuş?
a. evet b.hayır
5. Arı soktuktan sonra ne tür reaksiyon olmuş?
a.lokal b.sistemik c.lokal ve sistemik d.yok
6. Arı soktuktan sonra oluşan bulgular?
kızarıklık: baş dönmesi: boğazda şişlik:
kaşıntı: bulantı-kusma: karın ağrısı:
kabarıklık: bilinç bulanıklığı: öksürük:
şişlik: bilinç kaybı: hırıltılı solunum:
7. VİT sonrası soka arıya bağlı gelişen reaksiyonun şiddeti Mueller sınıflamasına göre kaçınıcı derecedi?
a.I b.II c.III d.IV
8. Arı soktuktan sonra oluşan reaksiyon için tıbbi tedavi uygulanmış mı?
a. evet b.hayır
9. Tıbbi tedavi uygulandıysa ne kadar süre içinde uygulanmış?(.....)
10. Tıbbi tedavi uygulandıysa olgu tedavide neler uygulandığını biliyor mu?
a. evet b.hayır
11. Tedavide olarak hangi ilaçlar uygulanmış?
a.antihistaminik b.dekort c.prednol d.adrenalin e.diğer