

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ARI ALERJİSİ OLAN HASTALARDA BAZAL TRİPTAZ SEVİYESİNİN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERLE KORELASYONU**

DR. MERVE ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ARI ALERJİSİ OLAN HASTALARDA BAZAL TRİPTAZ SEVİYESİNİN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERLE KORELASYONU

DR. MERVE ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ŞEVKET ARSLAN

KONYA, 2022

ÖNSÖZ

Tez sürecinin her aşamasında yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Şevket ARSLAN'a,

İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK başta olmak üzere değerli iç hastalıkları öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Tezimin sürdürülmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen; başta Uzm. Dr. Fatih ÇÖLKESEN olmak üzere Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlarına

Berber çalışma fırsatı bulduğum eş kıdemlerim başta olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma,

Bana olan inançlarını, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim değerli aileme,

Hayatımı paylaştığım ve yol arkadaşım olan sevgili eşim Ecz. Ali Sezai ÇETİN'e sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ÇETİN

ÖZET

Arı Alerjisi Olan Hastalarda Bazal Triptaz Seviyesinin Elektrokardiyografik Parametrelerle Korelasyonu

Dr. Merve ÇETİN, Uzmanlık Tezi, Konya, 2022

Amaç: Arı alerjisi olan hastalarda serum bazal triptaz seviyesinin elektrokardiyografik parametrelerle korelasyonu değerlendirilerek kardiyak aritmilere yatkınlığın ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları polikliniğine Ekim 2020 ile Ekim 2021 tarihleri arasında Hymenoptera venomu ile ilişkili geniş lokal veya sistemik reaksiyon öyküsü olan 18-65 yaş aralığında 62 hasta grubu ve NEÜ Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvurmuş herhangi bir kardiyak patolojisi tespit edilmemiş 18-65 yaş aralığında 50 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda başvuru anında venom spesifik immunglobulin E (sIgE), total immunglobulin E (IgE) ve bazal triptaz; kontrol grubunda ise total IgE ve bazal triptaz tayini için serum örnekleri alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda elektrokardiyografi (EKG) tetkiki yapılmıştır. Elektrokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi yardımcı araştırmacı olan kardiyoloji öğretim üyesi tarafından yapılmıştır.

Bulgular: Arı alerjisi olan hastaların yaş ortalaması 39.16 ± 12.63 yıl olup %67.74'ü erkekti. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise yaş ortalaması 38.18 ± 8.96 yıl olup yine %67.74'ü erkekti. Hasta grubunda ortalama serum bazal triptaz düzeyi 2.982 ± 1.98 $\mu\text{g} / \text{L}$, kontrol grubunda ise 1.915 ± 1.43 $\mu\text{g} / \text{L}$ olarak bulunmuştur. Hasta grubuna ait olgularda sistemik reaksiyon şiddeti ile yaş ve serum bazal triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.05$). P dalga dispersiyon (PDD) değeri > 40 milisaniye(ms) olan hastaların triptaz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta grubunda P min, P max, Tp-e süresi, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri ile triptaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: EKG bulgularında PDD değeri > 40 ms olan olguların bazal triptaz düzeyi ortalama 3.3 ± 2.31 $\mu\text{g} / \text{L}$ olarak saptanmıştır. Bu hastaların kardiyak açıdan takibinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hymenoptera venom alerji, Triptaz, Kardiyak fibrozis, Aritmi

ABSTRACT

Correlation of Basal Tryptase Level with Electrocardiographic Parameters in Patients with Hymenoptera Venom Allergy

Dr. Merve ÇETİN, Specialty Thesis, Konya, 2022

Objective: The goal is to determine if patients with bee allergies are more susceptible to cardiac arrhythmias by analyzing the correlation between serum basal tryptase levels and electrocardiographic parameters.

Materials and methods: Between October 2020 and October 2021, 62 patients aged 18 to 65 years old with a history of extensive local or systemic reaction related to Hymenoptera venom and any patient were admitted to NEU Meram Faculty of Medicine Cardiology outpatient clinic at Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Medical Faculty Adult Immunology and Allergy Diseases outpatient clinic. The study comprised 50 healthy persons between the ages of 18 and 65 as the control group. At the time of admission, the patient group had venom-specific immunoglobulin E (sIgE), total immunoglobulin E (IgE), and basal tryptase. Serum samples were obtained from the control group to determine total IgE and basal tryptase levels. In both the patient and control groups, electrocardiography (ECG) was performed. The assistant researcher cardiology faculty member evaluated electrocardiographic parameters.

Results: The mean age of the patients with bee allergy was 39.16 ± 12.63 years, and 67.74% of them were male. The mean age of healthy individuals in the control group was 38.18 ± 8.96 years, and 67.74% of them were male. The mean serum basal tryptase level was 2.982 ± 1.98 $\mu\text{g} / \text{L}$ in the patient group and 1.915 ± 1.43 $\mu\text{g} / \text{L}$ in the control group. A statistically significant positive correlation was found between the severity of systemic reactions, age, and serum basal tryptase levels in the patients belonging to the patient group ($p < 0.05$). Patients with P wave dispersion (PDD) value > 40 milliseconds (ms) had statistically significantly higher tryptase levels ($p < 0.05$). In the patient group, there was no statistically significant correlation between P min, P max, Tp-e time, Tp-e / QT, Tp-e / QTc, and ICEB values and tryptase ($p > 0.05$).

Conclusion: The mean basal tryptase level was found to be 3.3 ± 2.31 in subjects with a PDD value > 40 ms in ECG results. These patients are regarded to need to be followed up on from a cardiac standpoint.

Keywords: Hymenoptera venom allergy, Tryptase, Cardiac fibrosis, Arrhythmia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VENOM ALERJİSİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.3. Venom Alerjenleri	7
2.1.4. Klinik Özellikler	11
2.1.4.1. Reaksiyonların Sınıflandırılması	12
2.1.5. Sistemik Reaksiyon Gelişiminde Risk Faktörleri	16
2.1.6. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanı	20
2.1.6.1. Anamnez	20
2.1.6.2. Cilt Testleri	22
2.1.6.3. İnvitro Testler	23
2.1.6.4. Canlı Arı ile Yapılan Provokasyon Testleri	25
2.1.6.5. İn Vitro Testlerde Karşılaşılan Problemler	26
2.1.7. Tedavi	27
2.1.7.1 Korunma Önlemleri	27
2.1.7.2. Akut Reaksiyonların Tedavisi	28
2.1.7.3. Venom İmmünoterapi (VİT)	30
2.2. MAST HÜCRESİNİN ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ	35
2.2.1. Mast Hücre Biyolojisi	35
2.2.2. Mast Hücre Heterojenitesi	36
2.2.3. Mast Hücre Mediyatörleri	36
2.2.3.1. Mast Hücre Mediyatörlerinden Triptazın Biyolojik Önemi	39
2.2.3.2. Triptaz ve Fibrozis İlişkisi	40

2.3. KARDİYAK ARİTMİ VE FİBROZİS	42
2.3.1. Aritmi Tanımı ve Temel Bilgiler	42
2.3.2. Aritmi Değerlendirilmesinde EKG Tetkikinin Kullanılması	42
2.3.3. Aritmi Riskinin Non-invaziv Göstergeleri	43
2.3.4. Kardiyak Fibrozis	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Örneklem Büyüklüğü (Güç Analizi)	49
3.2. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Hymenoptera venom alerjenleri

Tablo 2.2. Mueller Klasifikasyonu

Tablo 2.3. Ring ve Messmer Klasifikasyonu

Tablo 2.4. Sokma Sonrası Anafilaksi Öyküsü ve / veya Pozitif Venom Cilt Testi Sonuçları Olan Tedavi Görmeyen Hastalarda Sistemik Reaksiyon Riski

Tablo 2.5. Böcek sokmalarına karşı sistemik reaksiyon riskinin belirleyicileri

Tablo 2.6. Sokan arıyı belirlemeye yönelik ipuçları

Tablo 2.7. Risk oluşturan durumlar

Tablo 2.8. Hymenoptera venom alerjisinde sistemik reaksiyonların tedavisi

Tablo 2.9. EAACI 2017 VİT rehber önerileri

Tablo 2.10. Mast hücre mediyatörleri

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait demografik özellikler

Tablo 4.2. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar özellikler

Tablo 4.3. Sistemik reaksiyon şiddeti ve yaş ortalamaları

Tablo 4.4. Reaksiyon türlerine göre semptomların başlama süreleri

Tablo 4.5. Sistemik reaksiyon şiddeti ve reaksiyon başlama süreleri

Tablo 4.6. Sistemik reaksiyon şiddeti ve triptaz ortalama değerleri

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre elektrokardiyografi bulguları

Tablo 4.8. Hasta grubunda PDD ile triptaz ortalamalarının karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hymenoptera Taksonomisi

Şekil 2.2. Bal arılarında bulunan venom kesesi ve iğne yapısı

Şekil 2.3. *Vespula maculifrons*

Şekil 2.4. *Dolichovespula maculata*

Şekil 2.5. *Solenopsis invicta*-Ateş Karıncası

Şekil 2.6. Bal arısı venomunda bulunan biyokimyasal maddelerin sokmayı takiben çeşitli etkileri

Şekil 2.7. Venom alerjisinde gelişen alerjik reaksiyon patogenezi



SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AAAAI	Amerikan Alerji- Astım ve İmmünoloji Akademisi
ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
APC	Antijen sunan hücre
AV	Atrioventriküler
AF	Atriyal Fibrilasyon
EAACI	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
BAT	Bazofil Aktivasyon Testi
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu
EKG	Elektrokardiyografi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
PLA2	Fosfolipaz A2
GPCR	G protein bağımlı reseptör
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HVA	Hymenoptera venom alerji
ICAM	Hücre içi adezyon molekülü
IgE	İmmunglobulin E
IgG	İmmunglobulin G
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
İM	İntramusküler
IFN- γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
kDa	Kilodalton
SCF	Kök hücre faktörü
LT	Lökotrien
MC	Mast hücresi

MCPT-1.....	Mast hücre proteaz-1
µg	Mikrogram
ms	Milisaniye
MMP	Matriks metalloproteinaz
MMC	Mukozal mast hücre
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
NGF	Nöron büyüme faktörü
PDD	P dalga dispersiyon
PAF	Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PDGF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PPAR γ	Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama
PG	Prostaglandin
PAR	Proteazla aktive edilmiş reseptörler
QTd	QT dispersiyonu
QTc	Düzeltilmiş QT
SA	Sinoatrial
sIgG	Spesifik IgG
sIgE	Spesifik immunglobulin E
Treg	T regülatuar hücre
TIMP	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TdP	Torsades de pointes
Tp-e	Tpeak-Tend süresi
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
PAF	Trombosit aktive edici faktör
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VİT	Venom immünoterapisi
VWF	Von Willebrand faktör
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böcek sokmasına karşı görülen alerjik reaksiyonlar; en sık görülen, IgE aracılı reaksiyonlardan birisidir. Oluşan ciddi reaksiyonların çoğundan oldukça zengin tür çeşitliliğine sahip bir böcek takımı olan Hymenoptera sorumludur. Arı alerjisine (Hymenoptera venom alerji, HVA) neden olan bal arısı ve yaban arısı da Hymenoptera türleri içerisinde. İnsanların yaklaşık %95'i tüm yaşamı boyunca en az bir kez arı sokmasına maruz kalmaktadır. Arı sokmasına karşı oluşan reaksiyonlar lokal, geniş lokal ve sistemik reaksiyonlar olmak üzere 3'e ayrılır. Günümüzde arı sokmasına bağlı geniş lokal ve sistemik reaksiyon yaşayan hastalarda bu reaksiyonları tamamen ortadan kaldıracı venom immünoterapi tedavisi uygulanmaktadır. Arı zehrine özgü IgE varlığı (venom spesifik IgE) Hymenoptera sokmalarında gelişen reaksiyon öyküsü ile önemli ölçüde ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, düşük zehir miktarı bile kardiyak etkilenme yaparak ciddi sistemik reaksiyona yol açabilmektedir. Venom alerjilerinde ölümler de genelde gelişen aritmiler nedeniyle olmaktadır (1, 2).

Arı sokmasına bağlı geniş lokal ve sistemik reaksiyonların gelişiminde risk faktörlerini tanımlamak ve şiddetlerini tahmin etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Şiddetli sistemik reaksiyonlar, artmış tüm vücut mast hücre yükünü gösteren yüksek bazal serum triptaz düzeyleri ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Arı sokmasına bağlı alerjik reaksiyonlar sırasında mast hücre degranülasyonu meydana gelir. Triptaz plazma seviyeleri akut dönemde belirgin şekilde artar. Yapılan çalışmalarda arı alerjisi öyküsü olan ve akut dönemi geçiren hastalarda da triptaz seviyelerinin yüksek olduğu izlenmiştir(3, 4). Triptaz mast hücre ile ilişkili hastalıkların tanısında, ciddi alerjik reaksiyon riskinin belirlenmesinde marker olarak kullanılabilir. Triptazın inflamasyon ve fibroziste anahtar mediyatörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (5).

Daha önce yapılan çalışmalardan yola çıkarak; yüksek triptaz seviyesinin, çeşitli yollarla kullanarak, fibrozis oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir. Kalpte oluşan fibroziste aritmiye yatkınlık oluşturabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Arı alerjisi olan hastalarda da aritmilere yatkınlık olabilir ve bu popülasyonda bazal triptaz seviyesinin ölçümü yapılarak ve elektrokardiyografik parametrelerle korelasyonu değerlendirilerek bu ilişki ortaya konulabilir. Sistemik reaksiyonun şiddetinde elektrokardiyografik parametrelerin etkili olduğu tespit edilirse, bu bulguların HVA vakalarında bilhassa

aritmojenik elektrokardiyografi bulguları olan hastaların takip ve tedavisinde hekimlere yol gösterici olacağı düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VENOM ALERJİSİ

2.1.1. Epidemiyoloji

HVA; yaygın görülen IgE aracılı reaksiyonlardan birisidir ve her yaşta karşımıza çıkabilir. Gelişen reaksiyonların hayati tehdit oluşturabilmesi nedeniyle klinik olarak önem taşımaktadır.

Kalyoncu ve ark. (1997), tarafından Türkiye'de yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, insanların 94,5'i hayatlarında en az bir kez Hymenoptera türlerinin sokmasına maruz kalmaktadır. Son 1 yıl içerisinde maruziyet oranı ise %20,4 olarak bulunmuştur. Reaksiyon öyküsü olanların %17,7'si bal arısı, %38,5' i yaban arısı, %8,9'u ise her iki tür ile de maruziyet sonrası reaksiyon tariflemiştir. Reaksiyon öyküsü olan kişilerde sistemik reaksiyon oranı %7,5 ; şiddetli sistemik reaksiyon oranı ise %2,2 olarak bulunmuştur (6). Karakaya ve ark. (2012), reaksiyon öyküsü olan hastalarda %52,3 yaban arısı, %27,7 bal arısı, %9,2 hem bal arısı hem de yaban arısı sorumlu etken olarak tarif edilmiştir (7) .

Gelincik ve ark. (2015), random seçilen 11.816 kişi ile yaptıkları prevalans çalışmasında; telefonla görüşülerek yapılan ilk anket sonuçlarına göre erişkinlerde Hymenoptera sokma reaksiyonları, sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyonların prevalansı sırasıyla %9,9, %1,58 ve %8,32 olarak bulunmuştur. İlk aşamada reaksiyon tarifleyen kişiler ile allerji ve immünoloji uzmanları tarafından yapılan 2.anket sonuçlarına göre sokma reaksiyonları, sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyonların prevalansına baktığımızda; prevalans oranları sırasıyla %1,1, %0,52 ve %0,53 olarak bulunmuştur. Cilt testi ve in vitro venom spesifik immunglobulin E (sIgE) testlerine göre, sokma reaksiyonlarının, sistemik ve geniş lokal reaksiyonların konfirme edilmiş prevalansı %0,2, %0,14 ve %0,07' e düşmüştür. Yaş grupları ve cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (8).

Charpin ve ark. (1992), tarafından Fransa da yapılan prevelans çalışmasının sonuçlarına göre insanların %61-75'i hayatlarında en az bir kez Hymenoptera türlerinin sokmasına maruz kalmıştır (9). İtalya da yapılan bir çalışma da bu oran %56,6 olarak bulunmuştur (10).

Geniş lokal reaksiyonların prevalansı, incelenen popülasyonlarda büyük ölçüde farklılık göstermiştir; %2,4 (10), %4,6 (11) ile %26,4 (12) arasında değişmektedir. Geniş lokal reaksiyon öyküsü olan hastaların tekrar sokulduğunda aynı tip reaksiyon gelişme

eğiliminde olmasına rağmen, bu kişilerin %5-10'unda daha sonraki maruziyet sonucunda sistemik reaksiyon gelişebilmektedir (13, 14).

Genel popülasyonda Hymenoptera sokması sonrası sistemik reaksiyon prevalansı %0,15- 3,3 arasındadır (15, 16). Arıcılık yapan popülasyonda ise %14-42 arasında değişmekte ve sistemik reaksiyon görülme prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir (17, 18). Avrupa verilerine (NORA 2014) göre, belgelenmiş anafilaksinin pediatrik popülasyonunda %20,2' si, erişkin popülasyonda %48,2'si venom alerjisine bağlıdır. Bu reaksiyonların %70,6'sına yaban arısı, %23,4'üne bal arısı neden olmuştur (19).

Anafilaksiden kaynaklanan böcek sokması ölümlerinin insidansı 0.03–0.48/1000000 arasındadır. Ölümcül venom anafilaksisi, anafilaksiye bağlı tüm ölümlerinin %20'sini oluşturmaktadır (20).

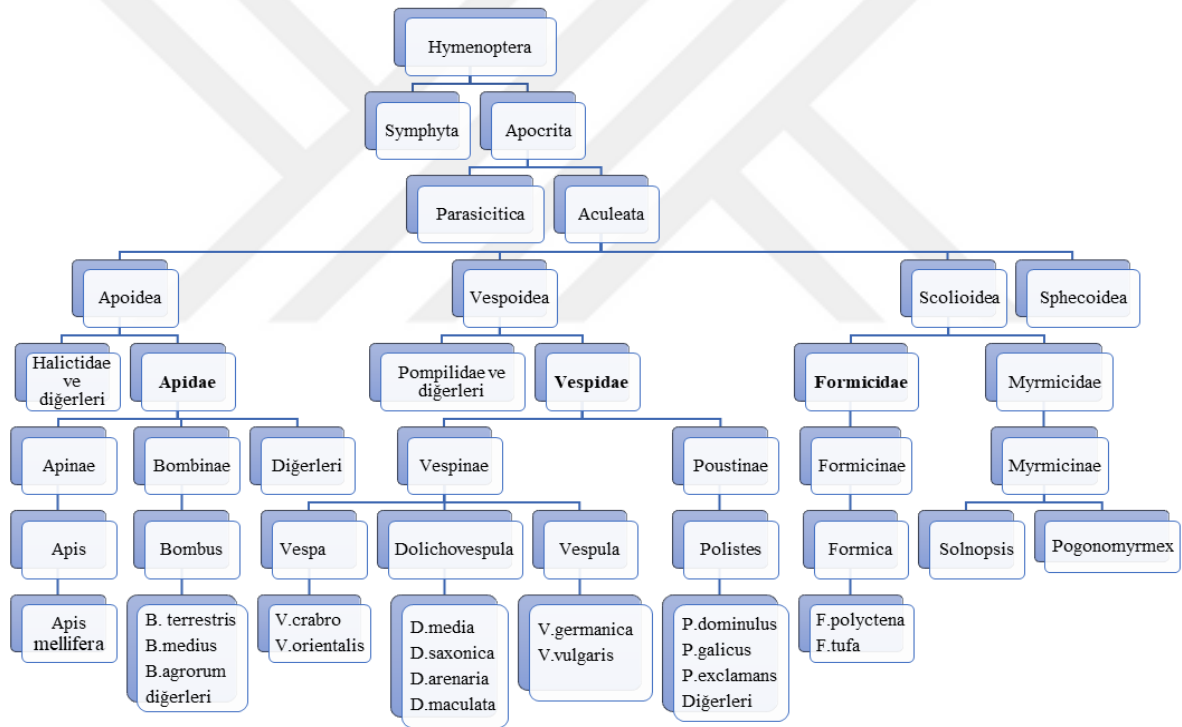
Ölüm sonrası alınan bazı kan örneklerinde, venom sIgE antikoru ve serum triptaz düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular bazı açıklanamayan ani ölüm vakaları için böcek sokması anafilaksisinin olası bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (21).

Yetişkin popülasyonda asemptomatik sensitizasyon (daha öncesinde reaksiyon öyküsü olmayan kişilerde venom sIgE veya pozitif cilt testi saptanması) prevalansının %9,3 ile %28,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Sensitizasyon genellikle geçicidir ve her yıl % 12 oranında kaybolur (22). Bu bireylerde sokma sıklığı anahtar faktörlerden biri olabilir; çok kısa bir sokma aralığı (veya birden çok sokma) sistemik bir reaksiyona neden olabilir ve hastalığın doğal seyrini asemptomatik duyarlılıktan Hymenoptera venom alerjisine değiştirebilir (14).Venom alerjenlerine karşı duyarlılık, en az bir önceki sokmayı gerektirir, ancak üzerinden uzun zaman geçmiş ve unutulmuş olabilir. Polen veya gıda alerjenlerinden çapraz duyarlanma teorik olarak mümkündür. Klinik önemi belirsiz pozitif venom sIgE testi sonuçları, çeşitli gıdalarda bulunan çapraz reaksiyona giren karbonhidrat determinantlarına karşı oluşan duyarlılıktan kaynaklanabilir (23).

Venom alerjisi ile diğer alerjik durumlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Ancak inhalan alerjen duyarlılığı olan kişilerde (semptomatik veya asemptomatik) venom alerjenlerine duyarlılık daha yüksektir (24).

2.1.2. Etiyoloji

Böcek sokmalarına karşı görülen alerjik reaksiyonların çoğundan oldukça zengin tür çeşitliliğine sahip bir böcek takımı olan Hymenoptera sorumludur. Hymenoptera kelimesi Yunanca 'da membran, zar anlamına gelen 'hymenos' ve kanat anlamına gelen 'ptera' kelimelerinden türetilmiştir. Hymenoptera grubu içinde en sık karşılaşılan böcek sokmaları, arılara bağlı olarak meydana gelenlerdir. Klinik olarak önemli olan hymenopteralar üç aileden oluşmaktadır; vespidae, apidae ve formicidae (şekil 2.1). Avrupa'nın Akdeniz kıyılarında ve Amerika'nın Körfez kıyı bölgelerinde polistes türleri daha sık görülürken, vespula türleri Amerika'nın kuzeyinde ve Avrupa'da en sık sorumlu arılar olarak görülmektedir (24). Türkiye'de en sık bal arısı (*Apis mellifera*) ve yaban arısı (*Vespula vulgaris*) ile reaksiyon görülmektedir (7).



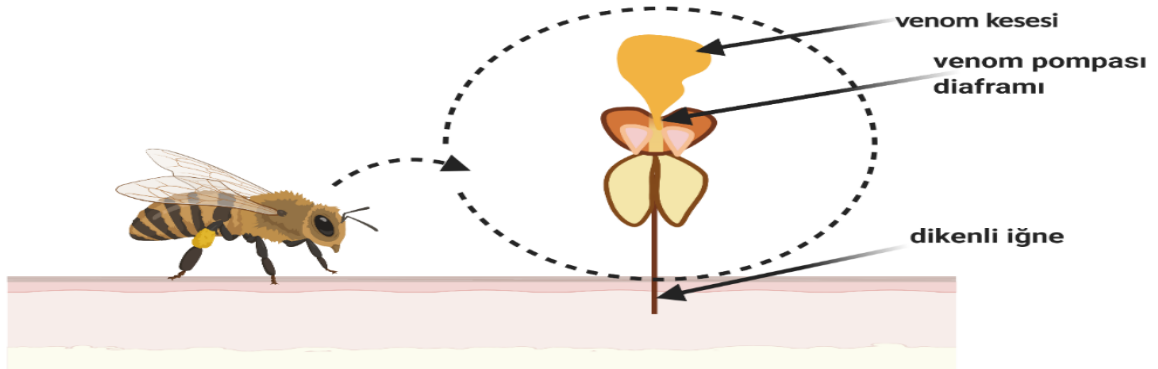
Şekil 2.1.Hymenoptera Taksonomisi (25).

Vespidae, göğüs ve karın birleşiminde farklılıklar bulunan Vespinae ve Polistinae alt ailelerine ayrılır. Vespinae kesik bir bağlantı noktasına sahipken Polistinae daha oval şekillidir. Vespidae neredeyse tüysüzdür, siyah ve sarı çizgili karınları vardır. Vespinae' nin üç cinsini Vespula, Dolichovespula ve Vespa oluşturur. Vespula (Avrupa'da wasps, Amerika'da yellow jackets) Avrupa'daki en önemli türdür. Apidae familyası; kahverengi renkli, orta derecede tüylü bal arılarından (*Apis mellifera*) ve bal arılarından daha büyük,

çok daha tüylü, karınlarında belirgin sarı veya beyaz bantlarla karakterize olan bombus arılarından (genus bombus) oluşmaktadır. Formicidae familyası (karıncalar); geniküle veya kıvrımlı antenler ile ince belde bir ya da iki düğüme sahip olup genellikle kanatsızdır (25).

A. Apidae Ailesi

Apidae ailesine ait olan apis mellifera (bal arısı) ve bombus (tüylü arı) cinsleri genellikle tahrik edilmeleri sonucunda sokmaktadır. Apis mellifera yuvasını toprak, toprağa yakın ağaç kovukları ya da oyuklara yaptığı için sıklıkla ayak civarından sokar. Bal arılarının sokma eylemi savunma davranışının bir parçasıdır. Dişi arıların iğneleri olduğundan yalnızca dişi arılar sokabilir. Bal arısının iğne aparatı son abdomen halkasında yer almaktadır. Arı venomu, arının karnının alt tarafında bulunan özel bezlerden salgılanarak, venom kesesinde depolanmaktadır (Şekil 2.2). Arı soktuğunda arının abdomen kısmında bulunan venom kesesi kasılarak venomu boşalır. İşçi arı sokma eyleminden sonra iğnesini soktuğu yüzeyden çıkarmaya çalıştığı zaman iğneyi çıkaramaz ve deride kalır. Bunun sonucunda sindirim sisteminin bir kısmı ile iğne aparatını kaybeden işçi arı bir süre sonra ölür. Bal arısı sokmalarının çoğu (arıcılar dışında); çocuklarda ve dışarıda ayakkabısız dolaşan veya çiçekli bitkileri eldivensiz işleyen kişilerde görülmektedir (24, 26, 27).



Şekil 2.2. Bal arılarında bulunan venom kesesi ve iğne yapısı(27).

Bombus türleri, bal arıları gibi, genellikle agresif değildir. Bombus türlerine karşı sistemik reaksiyonlar, özellikle maruziyet olasılığının daha yüksek olduğu alanlarda çalışanlarda (örneğin, sera çalışanları) meydana gelmektedir (26).

B. Vespidae Ailesi

Kovanlarını toprağa veya duvar içlerine yaparlar. Maruziyet sıklıkla çim biçerken ya da piknik yaparken olmaktadır. Daha çok şekerli gıda maddeleri ile beslendikleri için özellikle çöp tenekeleri etrafında bulunmaktadır. Agresif davranış sergilemekte olup en ufak bir uyarana veya provoke edilmeseler de sokabilmektedir. İğne aparatlarını sokma sonrası deride bırakmadıkları için birçok kez sokabilir (24).



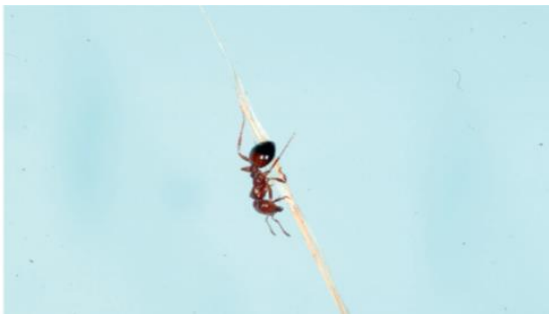
Şekil 2.3. Vespula maculifrons (24).



Şekil 2.4. Dolichovespula maculata (24).

C. Formicidae Ailesi

Formicidae ailesine ait karıncalar gerçek bir sokma aparatına sahiptir. Isırdıklarında, çeneleriyle sabitlenir ve birden fazla sokmak için dönerler. Solenopsis cinsi karıncalar Amerika'nın güneydoğusunda yaygındır ve birçok bölgesinde her yıl nüfusun %50'si sokulmaya maruz kalmaktadır (28, 29).



Şekil 2.5. Solenopsis invicta-Ateş Karıncası (24).

2.1.3. Venom Alerjenleri

Arı venomları Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) geliştirdiği isimlendirme sistemine göre tanımlanmaktadır. Bu isimlendirme sistemine göre, 3 italik karakter genusu, 1 italik

karakter türü göstermekte ve spesifik alerjen için de tanımlama sırasına göre bir Romen rakamı verilmektedir. Venom alerjisi olan kişilerin %50'den fazlasında IgE antikorlarının olduğu venom proteinlerine majör alerjen denilmektedir. Venom alerjenlerinin çoğu 100-400 aminoasit içeren, moleküler ağırlığı 10-50 kilodalton (kDa) arasında olan glikoproteinlerdir. Bununla birlikte, bazı venom bileşenleri daha küçüktür; örneğin bal arısında bulunan melittin (Api m 4), moleküler ağırlığı 2,9 kDa olan bir peptittir(30). Hymenoptera venom alerjisinin tanısında ve tedavisinde venom bileşimi ve alerjenlerin yapısı hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir (tablo 2.1).

Venom	Alerjen	İsim	Moleküler Ağırlık (kDa)	Majör/Minör
Apis mellifera	Api m 1	Fosfolipaz A2	16	Majör
	Api m 2	Hyaluronidaz	43	Majör
	Api m 3	Asit fosfataz	49	Majör?
	Api m 4	Melittin	2,9	Minör
	Api m 6		7,9	Minör
		Proteaz	39	Majör?
Bombus pennsylvanicus	Bom p 1	Fosfolipaz A2	16	Majör
	Bom p 4	Serin proteaz	28	Majör?
Vespula vulgaris	Ves v 1	Fosfolipaz A1	35	Majör
	Ves v 2	Hyaluronidaz	45	Majör
	Ves v 5	Antijen 5	25	Majör
Dolichovespula maculata	Dol m 1	Fosfolipaz A1	35	Majör
	Dol m 2	Hyaluronidaz	45	Majör
	Dol m 5	Antijen 5	25	Majör
Polistes annularis	Pol a 1	Fosfolipaz A1	34	Majör
	Pol a 2	Hyaluronidaz	28	Majör
	Pol a 5	Antijen 5	23	Majör
Vespa crabro	Vesp c 1	Fosfolipaz A1	34	Majör?
	Vesp c 5	Antijen 5	23	Majör?
Solenopsis invicta	Sol i 1	Fosfolipaz A1	37	Majör?
	Sol i 2		13,2	
	Sol i 3	Antijen 5	24	Majör?
	Sol i 4		13,4	

Tablo 2.1.Hymenoptera venom alerjenleri (25).

Hymenoptera venomu; kimyasal bileşimi protein, peptit, enzim ve diğer küçük moleküllerin bir karışımını içeren kompleks bir yapıya sahiptir. Klinik olarak önemli Hymenoptera türlerinin çoğunun, venom yapısının biyokimyasal, fizikokimyasal ve immünolojik özellikleri incelenmiştir. Bal arısı ve yaban arısı venomları, duyarlı kişilerde anafilaksiye neden olma potansiyeline sahip, birçoğu alerjen olan çeşitli biyoaktif bileşenler içerir. Venom içeriğinin çoğu; sokma sonrası yanma, ağrı ve kaşıntıyı açıklayan vazoaktif

aminler (örneğin; histamin, dopamin, norepinefrin), asetilkolin ve kininleri içerir. Ateş karıncalarının venom içeriği biraz daha farklıdır. Karakteristik veziküler erüpsiyona neden olan çok az protein içeren alkaloid toksin süspansiyonu yapısındadır (30). Bazı venom bileşenleri, nörolojik komplikasyonlar dahil olmak üzere toksik reaksiyonlara neden olabilmektedir (31).

Bir sokma sırasında salınan venom miktarı; cinsler arasında, hatta aynı cins içerisinde değişebilmektedir. Bal arısı sokmalarında, bir sokma sonucunda ortalama 50 mikrogram (μg) (32) ile 140 μg (33) arasında venom proteini salgılanır. Bununla birlikte, venom keseleri 300 μg 'dan fazla venom bileşeni içerebilir (34). Tekrarlayan sokma yeteneğine sahip olan vespinae ailesi, bir sokma sonucunda genellikle daha az venom bileşeni enjekte eder (vespula 1,7-3,1 μg , dolichovespula 2,4-5,0 μg , polistes 4,2-17 μg) (32).

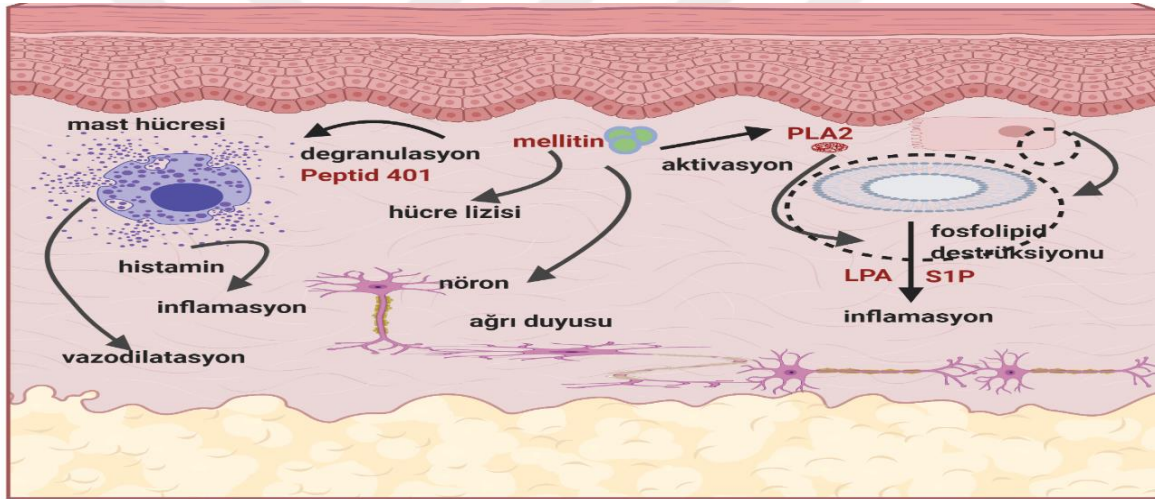
Bal arısı venomunda bulunan en önemli alerjen glikoprotein yapıda olan fosfolipaz A2'dir (PLA2). Moleküler ağırlığı 19 kDa olan kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Enzim bir sitotoksin ve dolaylı bir sitolizin görevi görür, yağ asitlerini sahip oldukları fosfatidilkolin yapılarının iki farklı yerinden ayırır (35). Oluşan lizofosfatidilkolin, lizofosfatidik asit ve sfingozin 1 fosfat gibi PLA2 reaksiyon ürünleri, çeşitli hücre tipleri üzerinde sitotoksik veya immünoestimulan etki gösterebilir, bu da inflamasyona ve immün reaksiyonlara neden olabilir (36).

Bal arısı venomunun bir başka önemli alerjeni moleküler ağırlığı 47 kDa olan hyaluronidazdır. 350 aminoasitten oluşmaktadır. İki adet disülfid köprüsü içerir ve üç adet karbonhidrat yapısında bağlanma bölgesi vardır (30). Hücre dışı matriksi parçalayarak venom içeriğinin yayılmasını kolaylaştırır. Hidrolize olmuş hyaluronidaz fragmanları; proinflamatuvar, proangiogenik ve immünoestimulan özelliklerine sahip olduğundan daha hızlı sistemik etkilenmeye neden olur (37). Yaban arısı venomunda bulunan hyaluronidaz ile gen sekansları %50 aynıdır (38).

Asit fosfataz moleküler ağırlığı 49 kDa olan homodimer yapıda bir enzimdir. Hem monomer hem de dimer olarak sunulan asit fosfataz, duyarlanmış bazofillerden histamin salınımını tetikleyebilir. Alerjik bireylerde asit fosfatazın intradermal enjeksiyonu ile kabarıklık ve reaksiyonda alevlenme görülebilir (39).

Melittin bal arısı venomunun önemli bir bileşenidir, kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. 26 aminoasitten oluşan tetramer yapısında moleküler ağırlığı 2,8 kDa olan bir peptittir(40). Hastaların sadece %28' i bu peptite karşı sIgE antikorlarına sahiptir(41).

Melittin, apitoksinin temel aktif bileşenidir ve hücrelerin parçalanması ve öldürülmesinden sorumludur. Hücre zarında birkaç melittin peptiti biriktiğinde membran fosfolipidlerinin yaplanması ciddi şekilde bozularak hücre lizisi gelişebilir (42). PLA2 ve melittin, duyarlı hücrelerin zarlarını parçalayarak ve birbirlerinin sitotoksik etkisini artırarak sinerjistik etki göstermektedir (43). Hücre hasarı sonucunda; trombositlerden serotonin ve mast hücrelerinden histamin gibi mediyatörlerin salınmasına yol açarak ve nosiseptif sodyum kanallarının aktivasyonu ile ağrıya yol açabilir (24). Melittin enjeksiyonları ile arı sokmasının ardından oluşana benzer şekilde ağrı ve inflamasyon meydana gelmektedir (Şekil 2.6). Melittin, venom proteinleri arasında, üzerinde en çok çalışılan proteinlerden birisidir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, immün adjuvanlar, romatoid artrit, ateroskleroz ve malignitelerde kullanımına ilişkin melittin ile ilgili apiterapi alanında çalışmalar yapılmaktadır (44).



Şekil 2.6. Bal arısı venomunda bulunan biyokimyasal maddelerin sokmayı takiben çeşitli hücreler üzerine etkileri (27).

Api m6, molekül ağırlığı 7,1-7,8 kDa arasında değişen 71 aminoasitten oluşan bir proteindir. Bal arısı venomunun yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. Bal arısı alerjisi olan kişilerin %42'sinde bu proteine karşı gelişen sIgE antikorları saptanmıştır (45).

Adolapin, ilk olarak 1980'li yıllarda bal arısı venomundan izole edilen bir peptittir. Ratlarda, prostaglandin blokajı yaparak analjezik ve antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir (46). Apamin; bal arısı venomundan izole edilen küçük peptit yapısında bir nörotoksindir. Nöronlarda tekrarlayan aktivitelerde önemli rol oynayan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını bloke edebilmektedir (47).

Yaban arısı venomları; yüksek moleküler ağırlığa sahip önemli alerjenik yapıda proteinleri, alerjenik olmayan ancak fizyolojik olarak aktif küçük molekülleri ve minör alerjenleri oluşturan birkaç adet eser protein bileşenlerini içermektedir. Başlıca alerjenler, fosfolipaz A1 (Ves v1), hyaluronidaz (Ves v2) ve antijen 5 (Ves v5) 'dir (30, 32).

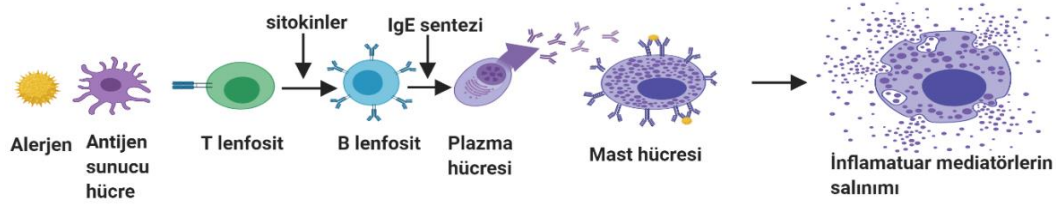
Fosfolipaz A1(Ves v1) moleküler ağırlığı yaklaşık 35 kDa olan 300 aminoasit içeren lipoprotein lipaz ailesine ait bir enzimdir. Vespil venom kuru ağırlığın %6-14' ünü oluşturmaktadır (48). Fosfolipid yapısını, bal arısı venomunda bulunan PLA2 enziminden farklı şekilde ayırmaktadır.

Hyaluronidaz (Ves v2); bal arısı venom yapısında bulunan hyaluronidaz ile yapıca benzerlik göstermektedir (24).

Antijen 5(Ves v5); yaklaşık 205 aminoasitten oluşan moleküler ağırlığı 25 kDa olan yaban arısı venomunda bulunan majör alerjenlerden birisidir. Patogeneziyle ilişkili PR-1 proteinleri ile homolog ve memeli üremesiyle ilişkili olan sisteinden zengin sekretuar protein ailesine aittir (24).

2.1.4. Klinik Özellikler

Arı sokması ile venom içeriğinde bulunan alerjenlerin organizmaya enjeksiyonu sonrasında bir dizi olay gerçekleşmektedir (Şekil 2.7). Alerjenle ilk karşılaşmada, deride bulunan antijen sunan hücreler (APC) alerjeni yakalar ve CD4 + yardımcı T hücrelerine sunar. TH2 olarak tanımlanan yardımcı T hücrelerine farklılaşma gerçekleşir. B lenfositlerde IgE ağır zincir izotip değişimini indükleyen, İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13) sitokinlerinin TH2 hücrelerinden salınımı gerçekleşmektedir. IL-4 aynı zamanda daha fazla TH2 farklılaşmasını uyarmaktadır. Bazı B lenfositler IgE üreten plazma hücrelerine dönüşür. Serbest IgE' nin dokuda mast hücresi ve dolaşımdaki bazofiller üzerinde bulunan yüksek afiniteli reseptörlere (FceRI) bağlanması sonucunda hücre spesifik alerjene duyarlı hale gelir. Alerjen ile yeniden maruziyet sonrasında; alerjen hücre yüzeyinde bulunan IgE' e bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olur. Mast hücrelerinden histamin, heparin, triptaz gibi önceden sentezlenmiş olan depo granüllerden salınan mediatörlerin yanı sıra dakikalar içinde hücrede yeni sentezlenen lökotrienler, prostaglandinler, bradikinin, trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörlerin salınımı gerçekleşmektedir (49).



Şekil 2.7. Venom alerjisinde gelişen alerjik reaksiyon patogenezi (49).

2.1.4.1. Reaksiyonların Sınıflandırılması

Arı sokmasının ardından gelişen reaksiyonlar; lokal reaksiyon, geniş lokal reaksiyon, sistemik anafilaktik reaksiyon, sistemik toksik reaksiyon (50-52) ve atipik reaksiyonlar (50, 53, 54) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu reaksiyonlara immünolojik (IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan) ve immünolojik olmayan mekanizmalar aracılık edebilir (55). En sık karşılaşılan geniş lokal ve sistemik anafilaktik reaksiyonlardır (25).

A. Lokal Reaksiyonlar

Arı sokmasına karşı tipik lokal reaksiyon, kızarıklık ve sokma bölgesinde dakikalar içinde gelişen ve birkaç saat içinde düzelen ağrılı bir şişme alanıdır (1-5 cm). Bazen şişme 1-2 gün sürebilir. Ağrı dominant semptomdur. Venom içerisinde bulunan vazodilatör maddelere bağlı olarak gelişir. Komplike olmayan lokal reaksiyonlar soğuk kompreslerle tedavi edilebilir. Genellikle birkaç saat veya bir gün içerisinde tedavisiz düzelir.

B. Geniş Lokal Reaksiyonlar

Geniş lokal reaksiyonlar; başlangıçta hafif olan ancak 12 ila 24 saat sonra 10-15 cm çapında şişebilen, bazen 20 cm' i geçen IgE bağımlı erken ve geç faz reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda, aksillaya veya kasık bölgesindeki lenf bezlerine yayılım sonucu lenfanjit gelişebilir. Bu durumun enfeksiyöz bir süreçten ziyade inflamatuvar mediyatörlerin drenajına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hymenoptera venomunun bakteriyostatik özelliğinin, apse ve enfeksiyöz lenfanjit oluşumunu önlediğine inanılmaktadır(56). Geniş lokal reaksiyonun şiddeti 5- 10 gün sonra azalır. Özellikle baş, boyun, dil veya boğazdaki potansiyel lokal kompresyonlara bağlı gelişebilecek solunum sıkıntısı dışında tehlikeli değildir(24). Periorbital bölgede meydana gelen sokma sonucunda gelişen geniş lokal reaksiyon; göz kapaklarının şişmesi ile kendini gösterebilir ve bu durum anjioödem ile karışabilir(16). Bu grup hastaların %70-90'ında cilt testi pozitifliği, %26-50'sin de ise serumda venom sIgE antikor pozitifliği saptanabilmektedir(57). Geniş lokal reaksiyonların tedavisinde soğuk uygulamanın yanında antihistaminik ilaçlar ve gerekirse kortikosteroid kullanılabilir. Geniş

lokal reaksiyon gelişen kişilerde sonraki maruziyetlerde sistemik alerjik reaksiyon gelişme riski %5-10'dur ve genel popülasyonda gelişme riski ile benzerdir (58).

C. Sistemik Anafilaktik Reaksiyonlar

Sistemik reaksiyon, sokma bölgesinden uzakta bir veya daha fazla sistemde semptom ve bulgulara neden olur. Hemen hemen tüm sistemik reaksiyonlar IgE aracılıdır, anafilaksi semptom ve bulguları görülür. Nadiren immunglobulin G (IgG) antikorları ve IgG venom kompleksiyle oluşan kompleman aktivasyonu sonucu da gelişebilmektedir (25, 59).

Böcek sokması sonrası reaksiyon öyküsü olan 2602 kişinin kayıtlarından elde edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların %16'sında yalnızca kutanöz semptomlar, %24'ünde yaşamı tehdit eden reaksiyonlar (%15'inde bilinç kaybı dahil), %44'ünde orta derecede sistemik reaksiyonlar (solunum veya kardiyovasküler semptomlar dahil) görülmüştür. Böcek sokmasına bağlı gelişen kardiyak anafilaksi vakalarında altta yatan kardiyak patoloji olmasa bile koroner vazospazm, taşiaritmiler veya bradikardi görülebilmektedir (24, 60).

Clark ve ark. (2005), tarafından çok merkezli olarak yapılan çalışmada; arı sokması sonrası reaksiyon öyküsü olan 617 olgu değerlendirilmiştir. 617 reaksiyonun %58'ini lokal reaksiyonlar, %42'sini sistemik reaksiyonlar (%11'inde hafif sistemik reaksiyonlar, %31'inde ise birden fazla sistem tutulumu veya hipotansiyon ile tanımlanan şiddetli sistemik reaksiyonlar) oluşturmuştur. Vakaların %86'sında cilt lezyonları, %22'sinde respiratuar, %10'unda gastrointestinal, %6'sında kardiyovasküler sistem, %1'inde ise 4 organ sistem bulgularını da içeren multiorgan tutulumunun gözlemlendiğini bildirilmiştir (61).

Avrupa anafilaksi kayıtlarından alınan verilerin kullanıldığı 12,874 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada böcek sokmasına bağlı gelişen anafilaksi ile diğer tetikleyicilere bağlı gelişen anafilaksi vakaları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; böcek sokmasına bağlı gelişen anafilaksi tablosu sıklıkla üçten fazla organ sistemi içermekte (%65,4) ağırlıklı olarak kardiyovasküler semptomlar (baş dönmesi, hipotansiyon, uyanıklıkta azalma ve bilinç kaybı) ile prezente olmaktadır (%82,8). Böcek sokmasına bağlı gelişen anafilaksi vakalarında, diğer tetikleyiciler ile gelişen anafilaksi vakalarına göre deri semptomları (kızarıklık, kaşıntı, jeneralize ürtiker ve anjioödem) daha az sıklıkla görülmektedir. Ayrıca cilt bulguları olmadan gelişen anafilaksi vakalarının daha şiddetli olma eğiliminde olduğu ve cilt bulguları yokluğunun daha yüksek serum bazal triptaz düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (62, 63). Sadece kutanöz belirti ve semptomların görüldüğü

klirik yetişkinlerin %15'inde görülürken çocuklarda izole kutanöz reaksiyonlar daha yüksek bir sıklığa (%60) sahiptir (24, 64).

Sistemik reaksiyonlar genellikle arı sokmasını takiben 30 dakika içerisinde başlamaktadır. Reaksiyon ne kadar hızlı başlarsa daha şiddetli seyretme oranı da o kadar artmaktadır. Tipik olarak, sistemik alerjik reaksiyona ait semptomlar birkaç saat içerisinde azalır, ancak bifazik anafilaksi durumunda, etkilenen bireylerin %5'inde 6-11 saat sonra semptomların nüksetmesi mümkündür. Sistemik alerjik reaksiyona hipotansiyonun eşlik etmesi bifazik anafilaksi için prediktif bir faktördür. Bifazik anafilaksi böcek sokmalarında besin alerjisine göre daha az sıklıkla görülmektedir (56, 65).

Sistemik alerjik reaksiyonlar 2 farklı sınıflama kullanılarak kategorize edilebilir. Mueller (66) sınıflamasında (tablo 2.2); semptom ve bulgular, hafiften yaşamı tehdit eden olaylara doğru derecelendirilmektedir. Ring ve Messmer (67) sınıflamasında ise (tablo 2.3) ; benzer şekilde en hafif semptomlar(cilt lezyonları), yaşamı tehdit etmeyen kardiyovasküler reaksiyonlar, anafilaktik şok ve ardından kardiyak arrest ile sonuçlanabilen şiddetli sistemik reaksiyonlar kategorize edilmektedir (67).

GRADE	
I	Jeneralize ürtiker, kaşıntı, kızgınlık ve anksiyete
II	Grade 1'e ek olarak 2 ya da daha fazlasının eşlik etmesi: anjioödem, göğüste sıkışma hissi, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, baş dönmesi
III	Grade 2'e ek olarak 2 ya da daha fazlasının eşlik etmesi: dispne, wheezing, stridor, disartri, ses kısıklığı, konfüzyon
IV	Grade 3'e ek olarak 2 ya da daha fazlasının eşlik etmesi: hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

Tablo 2.2. Mueller Klasifikasyonu.

GRADE	
I	Cilt lezyonları ve / veya vücut ısısında hafif bir artış
II	Saptanabilir, ancak hayatı tehdit etmeyen kardiyovasküler reaksiyonlar (taşikardi, hipotansiyon)
III	Şok, hayatı tehdit eden düz kas spazmı (uterus, bronşlar vb.)
IV	Kardiyak arrest

Tablo 2.3. Ring ve Messmer Klasifikasyonu.

Yaban arısı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan 115 olgunun Mueller klasifikasyonuna göre değerlendirildiği bir çalışmada; sistemik reaksiyonun şiddeti olguların %10.4'ünde 1.derece, %29.6'sında 2.derece, %49.6'sında 3.derece, %10.4'ünde 4.derece olduğu saptanmıştır (68).

Sistemik reaksiyon öyküsü olan 962 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada; reaksiyon şiddeti Ring ve Messmer klasifikasyonuna göre derecelendirilmiş olup,

olguların %15,2'sinde 1.derece, %63,4'ünde 2.derece, %21,0'ında 3.derece, %0,4'ünde 4.derece reaksiyon görüldüğü belirtilmiştir (69).

Arı alerjisinin en şiddetli ve yaşamı tehdit eden tablosu; hipovolemik şoka bağlı hipotansiyon, hipoksi ve IgE aracılı reaksiyonlar sırasında salınan mast hücre mediyatörlerinin kardiyotoksitesi dahil olmak üzere bir dizi faktörün sorumlu olabileceği kardiyovasküler olayları içermektedir. Kardiyovasküler sisteme ait yaşamı tehdit eden bulgular arasında atrial flutter, atrial fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon ve akut koroner sendrom bulunmaktadır. Bir diğer kardiyak durum mastosit aktivasyonu ile akut koroner sendromun birlikteliği olan Kounis sendromudur (56). Tip I Kounis sendromunda, koroner arter hastalığı için predispozan faktör olmaksızın normal koroner arterler mevcuttur. Bu tür hastalarda akut alerjik bir olay; kardiyak enzim değerlerinin normal olduğu koroner arter spazmına neden olabilir veya yüksek kardiyak enzim değerlerine sahip akut miyokardiyal enfarktüse ilerleyen bir koroner spazmı tetikleyebilir. Tip II Kounis sendromunda ise eşlik eden ateromatöz koroner hastalık mevcuttur. Predispozan faktörün mevcut olduğu bu kişilerde; akut alerjik bir olay, plak erozyonu veya rüptürüne neden olabilir ve bu durum akut miyokardiyal enfarktüs ile sonuçlanabilir. Tip III Kounis sendromu ise özgeçmişinde koroner arter hastalığı ve koroner stenti mevcut olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (70, 71). Arı sokmasına bağlı görülebilen bir başka kardiyak komplikasyon ise Takotsubo kardiyomiyopatisidir. Stres kardiyomiyopatisi olarak da bilinen bu durum iskemik olmayan, geçici, reversibl sol ventrikül disfonksiyonudur (72).

D. Sistemik Toksik Reaksiyonlar

Sistemik toksik reaksiyonlar; çok sayıda sokma sonucunda vazoaktif maddelerin neden olduğu toksik etkilerden kaynaklanabilir. Arı venomunun nörotoksik (sinir sistemi paralizi), hemorajik (kapiller geçirgenlik artışı) ve hemolitik toksik etkileri bulunmaktadır. İlk birkaç saat içerisinde başlayıp günlerce sürebilen dolayısıyla uzun süreli takip gerektiren reaksiyonlardır. Akut tübüler nekroza seconder böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ile hayatı tehdit eden reaksiyonlara neden olabilir (24).

E. Atipik Reaksiyonlar

Tam olarak aydınlatılamayan mekanizmalar sonucunda gelişebilen atipik reaksiyonlar genellikle gecikmiş olarak ortaya çıkmaktadır. Serum hastalığına benzer reaksiyonlar, ensefalit, periferik ve kranial nöropatiler, glomerülonefrit, miyokardit ve

Guillain-Barre sendromu bu grup içerisinde (31). Bir başka gecikmiş olarak ortaya çıkan atipik reaksiyon ise soğuk kaynaklı ürtiker veya anafilaksidir. Sokma sonrasında geniş lokal reaksiyon tarifleyen ve daha öncesinde soğuk ürtiker öyküsü olmayan bazı vakalarda, sokmadan sonraki haftalar içerisinde gelişen soğuk maruziyetine bağlı anafilaksi görülebilmektedir (73).

2.1.5. Sistemik Reaksiyon Gelişiminde Risk Faktörleri

HVA, besin ve ilaç alerjisiyle birlikte anafilaksin ilk üç nedeni arasında yer almaktadır (74). Ölümcül sokma reaksiyonları son derece nadirdir, ancak tanımlanmış bazı faktörler önemli ölçüde artmış risk ile ilişkilidir. Şiddetli sistemik reaksiyon riskinin belirlenmesi; epinefrin oto enjektörlerinin reçetelenmesi ve / veya venom immünoterapisi (VİT) başlatılması ya da durdurulması açısından önemlidir.

Arı alerjisi tespit edilen hastalarda iyi bir hikâye alınarak gelişen reaksiyonun sınıflandırılması (tablo 2.4) klinik özellikler ve biyolojik belirteçler (tablo 2.5) ile prognoz belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (24). Gelecekteki bir sokmanın alerjik reaksiyona neden olma olasılığı, hastanın öyküsüne ve immünolojik durumuna bağlıdır (75).

İlk Sokma Sonrası Reaksiyon		Sistemik Reaksiyon Riski (%)	
Reaksiyon Şiddeti	Yaş	Herhangi bir Sistemik Reaksiyon	Anafilaksi
Reaksiyon yok	Erişkin	5-15 %	<3 %
Geniş Lokal	Çocuk-Erişkin	4-10 %	<3 %
Kutanöz Sistemik	Çocuk-Erişkin	10 %	<3 %
Anafilaksi	Çocuk	40 %	30 %
	Erişkin	60 %	40 %

Tablo 2.4. Sokma Sonrası Anafilaksi Öyküsü ve / veya Pozitif Venom Cilt Testi Sonuçları Olan Tedavi Görmeyen Hastalarda Sistemik Reaksiyon Riski.

Hastanın Öyküsü	Tarama Testleri ve Belirteçler
Önceki Gelişen Reaksiyonun Şiddeti	Venom Cilt Testi
Böcek Türü	Venom sIgE
Ürtiker veya Anjioödem olmaması	Bazal Serum Triptaz Düzeyi
İlaçlar	PAF
	Asetilhidrolaz
Çoklu ya da Ardışık Sokma	Bazofil Aktivasyon Testi
Yaş, Cinsiyet	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Olası)

Tablo 2.5. Böcek sokmalarına karşı sistemik reaksiyon riskinin belirleyicileri.

Arı sokması sonrasında meydana gelebilecek reaksiyonların ciddiyetini öngörmede, önceki sokma reaksiyonlarının şiddeti önemlidir. Daha önce sistemik reaksiyon öyküsü olan bir hastada, sonraki sokma sonucunda gelişen reaksiyon türü tahmin edilemez çünkü sistemik reaksiyonlar bazı durumlarda ortaya çıkabilirken sonraki maruziyetlerde

görölmeyebilir. Bu durum; sokan arı türündeki farklılıklardan, kişinin fizyolojik veya immünolojik durumunda olan farklılıklardan kaynaklanabilir (75). Ancak daha önce şiddetli reaksiyon öyküsü olan hastaların, gelecekte herhangi bir sokma sonucunda gelişen reaksiyonun şiddetli olma olasılığı daha yüksektir. Bu korelasyon, gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerle gösterilmiştir. Grade I-II sistemik alerjik reaksiyon öyküsü olan kişilerde sonraki maruziyetlerde şiddetli sistemik semptomların tekrarlama riski %20 ile %40 arasında değişirken, grade III-IV sistemik alerjik reaksiyon öyküsü olan hastaların 20 yıla kadar olan takiplerinde bu oran %60'a kadar çıkmaktadır (20, 56).

Sistemik reaksiyon öyküsü olan ve venom cilt testi sonucu pozitif olan tedavi almamış hastalarda, sonraki maruziyetlerde sistemik reaksiyon gelişim oranının %30 ile %65 (ortalama %46) arasında değiştiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (76-80). Bununla birlikte, ilk sokma sonrasında reaksiyon gelişmeyen kişilerin %21'inde sonraki sokma sonucunda sistemik reaksiyon geliştiği belirtilmektedir (81).

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan kişilerde sonraki maruziyetler sonucunda sistemik reaksiyonun tekrarlama riski; bal arısı venom alerjisinde vespid venom alerjisine göre, yetişkinlerde çocuklara göre ve şiddetli sistemik reaksiyon olan kişilerde daha hafif sistemik reaksiyon olan kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (82).

Geniş lokal reaksiyonlar genellikle sistemik reaksiyonların öncüsü değildir. Geniş lokal reaksiyon öyküsü olanlarda sistemik reaksiyon riski %5-%10'dur ve bunların yarısından azında şiddetli sistemik reaksiyon gelişmektedir (83). Lise öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ise farklı olarak sistemik reaksiyonların sıklığı, daha önce geniş lokal reaksiyon öyküsü olanlarda daha yüksek bulunmuştur (84).

Arı sokması sonucu gelişen birçok ölümcül reaksiyon, genellikle duyarlı olduğunu bilmeyen kişilerde meydana gelmektedir. Bununla birlikte, venom sIgE antikorları beş sağlıklı yetişkinden birinde saptanabilir düzeyde bulunduğundan, reaksiyon öyküsü olmayan asemptomatik bireylere test yapılması önerilmemektedir (24). Bu bireyler, sonraki sokmalara karşı %5- %17 oranında sistemik reaksiyon insidansına sahiptir, ancak bu bireylerin takibinde %30-%50'sinde, 2-5 yıl sonra test sonuçlarının negatif hale geldiği saptanmıştır (22, 85).

Anafilaksi sırasında ürtiker veya anjioödem olmaması, daha yüksek şiddetli reaksiyon sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (63).

Sistemik reaksiyon gelişim riskini değerlendirmede bir diğer önemli nokta ilaçların reaksiyon riski üzerine olan etkisidir. Beta(β) blokerler, anafilaksi riskini öncelikle epinefrinin etkilerine müdahale ederek arttırabilir (59). Artan riskin β 1 selektif ajanlar için, β 2 blokerler ile benzer olup olmadığı belirlenmemiştir. Hymenoptera venom alerjisi olan ve alerjen immünoterapisi uygulananlar dahil olmak üzere anafilaksi riski taşıyan tüm kişilerde mümkün olduğunca β blokerlerden kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, risk analizinde kardiyovasküler hastalığı olan birçok hastada β blokerlerin kesilmesinin, venom immünoterapisi sırasında ilacın kesilmemesinden daha büyük risk oluşturabileceği öne sürülmüştür (86). Bu nedenle VİT uygulanan hastalarda gereklilik durumunda beta bloker kullanımına devam etmek kabul edilebilir bir durum olarak değerlendirilmektedir (24). Diğer bir endişe yaratan ilaç grubu da. ACEİ, anafilaksi durumunda kompensatuvar olarak salınan vazopressör madde olan anjiyotensin II' nin salınmasını engeller. Bazı vaka raporlarında önemli bir risk olduğu öne sürülmüş olup çok merkezli yapılan bir çalışmada da ACEİ ile böcek sokması sonrası gelişen şiddetli anafilaksi arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur (69). Ancak kardiyovasküler ilaçların sistemik reaksiyon şiddeti üzerine olan etkisi, eşlik eden kardiyovasküler koşulların etkisinden izole edilememektedir.

Eşlik eden kardiyovasküler hastalık, arı sokmasına bağlı gelişen anafilaksi vakalarında diğer tetikleyiciler nedeniyle anafilaksi yaşayan hastalara göre daha sık karşılaşılmakta ve şiddetli reaksiyon riskini arttıran önemli bir kofaktör olarak belirtilmektedir. Diğer tetikleyicilere bağlı gelişen anafilaksi vakalarında bu ilişki mevcut değildir. Eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde reaksiyonun şiddetine bakılmaksızın serum bazal triptaz düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek serum bazal triptaz düzeyine (> 8 ng/mL) sahip hastalarda kardiyak arrestin daha sık meydana geldiği görülmüştür (62).

Sık ve kaçınılmaz maruz kalma, özellikle arıcılarda, artan reaksiyon riski ile ilişkilidir (24). Sokmalar arasında kısa zaman aralığının olması sonraki maruziyette sistemik reaksiyon gelişme riskini artırır. İlk arı sokması iyi tolere edilse bile, sonraki 2 ay içerisinde tekrarlayan sokmalar sistemik reaksiyon riskini arttırmaktadır (87). Diğer taraftan çok sık arı sokması toleransa yol açabilmektedir. Mast hücrelerinde tükenmiş olan mediyatörler arı sokmasından sonraki 2-3 hafta içerisinde tekrar yapılmaktadır. Bu nedenle ilk 2-3 hafta içinde reaksiyon görülmeyebilir (25).

Sistemik reaksiyon riskinin belirleyicilerinden biri de ileri yaştır. Çok merkezli Avrupa çalışmasında, artan yaş ile şiddetli sistemik reaksiyonların sıklığı arasında doğrusal

bir ilişki tespit edilmiştir (69). Bu durum kardiyovasküler komorbiditelerin yaşlılıkta artan yaygınlığı ya da kullanmak durumunda oldukları bazı ilaçlar (β -bloker, ACEİ vb.) ile ilişkili olabilir. Ayrıca, bazal serum triptaz konsantrasyonunda yaşa bağlı artışta saptanmıştır (3, 4, 88).

Erkek cinsiyet şiddetli sistemik reaksiyonlar için bağımsız risk faktörlerinden birisi olarak tanımlanmıştır (69). Bu ilişki, kadınlarda cinsiyet hormonlarının anafilaktik reaksiyon riskini artırdığı diğer erken tip alerjik reaksiyonların tersi bir durumdur (89). Erkek cinsiyetin böcek sokmasına bağlı anafilaksideki etkisi, muhtemelen bir seçim etkisinden kaynaklanmaktadır. Yani daha sık maruziyet nedeniyle yetişkin erkekler kadınlardan daha sık sokulmakta, duyarlılaşma veya şiddetli alerjik reaksiyonlar için daha yüksek risk altında olabilmektedir (90).

Cilt testleri ve venom sIgE testlerinin sonuçları, sokma reaksiyonlarının şiddetinden ziyade reaksiyon sıklığı ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (24).

Atopik yapı, sistemik alerjik reaksiyon semptomlarını etkileyebilir ancak atopik kişilerde sistemik reaksiyonların prevalansının arttığına dair kanıt yoktur (14, 91).

Vücuttaki mast hücre yükünün bir göstergesi olan bazal serum triptaz düzeyi, bir sokmadan kaynaklanan şiddetli sistemik reaksiyon riski ile yakından ilişkilidir ve diğer değişkenlerle birlikte, şiddetli sistemik reaksiyon riskinin matematiksel bir modelini geliştirmek için kullanılmıştır. Bağımsız bir prognostik değişken olmasının yanı sıra, bazal triptaz seviyelerindeki küçük artışlar bile sistemik reaksiyon şiddetini önemli ölçüde arttırabilmektedir. Çok merkezli yapılan VİT uygulanmamış kişilerin dahil edildiği bir çalışmada, triptaz konsantrasyonunda 4,25 $\mu\text{g} / \text{L}$ ' lik (çalışmanın medyan değeri) bir değerden 20 $\mu\text{g} / \text{L}$ 'ye artış ile sokma sonrasında ciddi sistemik reaksiyon riski de artmaktadır (69). İleri yaş popülasyon ile yapılan başka bir çalışmada, yüksek serum bazal triptaz düzeylerinin şiddetli sistemik reaksiyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptanmış ve VİT kararının verilmesine rehberlik etmede faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (3). Çeşitli tetikleyicilere bağlı gelişen anafilaksi vakalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; bazal serum triptaz düzeyi ve sistemik reaksiyon şiddeti (Ring ve Messmer ölçeğinde) ilişkilendirilmiş olup böcek sokmasına bağlı anafilaksi yaşayan vakalarda şiddetli anafilaksi riskini diğer tetikleyiciler nedeniyle anafilaksi yaşayan vakalara göre önemli ölçüde daha fazla arttırdığı belirtilmiştir (62). Hymenoptera venom alerjisinde sistemik reaksiyon öyküsü olan tüm hastalarda, bazal serum triptaz seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir (24, 92-95).

Artmış serum bazal triptaz seviyesi; genellikle, anafilaksi gelişen hastaların yaklaşık %2'sinde ortaya çıkan, altta yatan mastositozu göstermektedir. İndolent mastositozu olan hastalarda anafilaksinin en yaygın nedeni sokma anafilaksisidir ve hastalığın başlangıç prezantasyonu olabilir. Eşlik eden mastositoz, böcek sokmasına bağlı anafilaksi yaşayan hastalarda kardiyak arrest ve bilinç kaybı riskini, diğer tetikleyiciler nedeniyle anafilaksi yaşayan hastalara göre önemli ölçüde (3) daha fazla arttırmaktadır (62). Tipik olarak hızlı başlayan hipotansif şoku olan ancak ürtiker olmayan ve erkeklerde daha sık görülebilen bir durumdur (63, 96). Zanotti ve ark. (2015), deri semptomları olmayan arı sokmasına bağlı anafilaksi gelişen 22 hastanın 17'sinde mast hücre bozukluklarını tanımlamış ve 7,95 ng / ml' den yüksek bazal serum triptaz seviyesi olan hastaların kapsamlı tanı prosedürlerinden geçmesi gerektiği sonucuna varmıştır (97). Bazal serum triptaz düzeyi 8 ng / ml'den yüksek olan ve cilt bulguları olmayan anafilaksi olgularında, periferik kan KIT D816V mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir (62). Cilt semptomları olmaksızın ortaya çıkan ve triptaz seviyesi 20 ng / ml'den daha düşük olan arı sokmasına bağlı anafilaksi yaşayan hastalarda bu testin duyarlılığı %92 olarak belirtilmektedir (98).

Mast hücresinden salınan diğer mediyatörlerin anormal ölçümlerinin, şiddetli anafilaksi riskindeki artışı yansıttığı muhtemeldir. Bu PAF için geçerlidir. PAF seviyesi, PAF asetilhidrolazın serum aktivitesi ile ilişkilidir. Bu bulgu, mast hücre mediyatörlerinin anormal metabolizmasının şiddetli anafilaksi riskini artırabileceğini ortaya koymaktadır (24).

2.1.6. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanı

2.1.6.1. Anamnez

Hymenoptera venom alerjisinin teşhisi, alerjik reaktivitenin primer kanıtı olan reaksiyon öyküsüne dayanır; çünkü tüm alerjen türlerinde olduğu gibi, klinik olarak reaktif olmayan birçok kişide venom sIgE antikorları mevcut olabilir. Hastanın öyküsü hem şimdiki hem de daha önceki sokma sonucu gelişen reaksiyonlar ile ilgili ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Sokmanın özellikleri, reaksiyonun gelişim zamanı ve ilişkili tüm semptomlar tedaviler açısından gözden geçirilmelidir (24).

Hastanın sokan arıyı tanımlamasına yönelik sorgulama önemlidir (Tablo 2.6). Arı yuvasının bulunduğu yer, sokmanın yeri ve zamanlaması, arı iğnesinin sokulan yerde kalıp kalmadığı arı türünün tespit edilmesinde yardımcı olabilir. Bal arısı sokmalarında iğnenin sokulan yerde kaldığı akılda tutulmalıdır.

Bal arısı	Yaban Arısı
Genellikle tahrik edilmedikçe sokmazlar (yakın arı kovanları hariç).	Çok agresiftirler; en ufak bir uyarana veya provoke edilmeseler de sokabilirler.
İlkbahardan yaz sonuna kadar (ayrıca ılık kış günleri) daha sık görülür.	Yazdan sonbaharın sonlarına doğru daha sık görülür.
İğne battıktan sonra deride kalır.	Genellikle soktukten sonra iğneyi geri çeker.
Genellikle arı kovanı veya çiçeklerin yakınında bulunur.	Genellikle yiyecek veya çöplerin çevresinde bulunur.

Tablo 2.6. Sokan arıyı belirlemeye yönelik ipuçları.

Sokmaların sayısı ve vücuttaki konumu da sistemik veya lokal reaksiyonları ayırt etmeye yardımcı olabilir. Örneğin periorbital bölgede meydana gelen sokma sonucunda gelişen geniş lokal reaksiyon; göz kapaklarının şişmesi ile kendini gösterebilir ve bu durum anjioödem ile karışabilir.

Beta bloker ve ACEİ gibi ilaçların kullanımı anafilaktik reaksiyonun ciddiyetine önemli ölçüde katkıda bulunabileceği için sorgulanmalıdır. Şiddetli sistemik reaksiyon gelişimine katkıda bulunabilecek diğer faktörlerde anamnezde değerlendirilmelidir.

Hymenoptera venom alerji tanısında, venom sIgE belirlemeye yönelik testleri istemeden önce dikkatlice düşünülmelidir. Genel popülasyonda, özellikle sokmadan sonraki aylarda asemptomatik venom duyarlılığının yüksek prevalansı olması nedeniyle tarama testi yoktur. Ailede venom alerji öyküsünün olması veya kişide diğer alerjik hastalığın varlığı durumunda da tarama önerilmemektedir. Hastaların çoğunda klinik atopik hastalık veya ailede reaksiyon öyküsü mevcut değildir. Arı alerjisi tanısının konulması, kişinin aktivitelerinin kısıtlanmasına, sokulma korkusuna ve yıllarca VİT uygulanmasına yol açabileceği için hastayı yıllarca etkileyebilir. Amerika'da test sonucunun pozitif olması durumunda, kişi askerlik hizmetinden uzaklaştırılabilir. Bu nedenlerden dolayı Hymenoptera venom alerji tanısında dikkatli değerlendirme yapılmalıdır (24).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ve Amerikan Alerji- Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI); sistemik reaksiyon öyküsü olan ve VİT uygulanma olasılığı bulunan kişilere tanısal test yapılmasını önermiştir (25, 99). Gelecekte anafilaksi gelişme riski düşük olgularda (%10'un altındaki) tanısal girişimin yapılması önerilmemektedir (100). İstisna olarak mastositoz hastalarında venom sIgE testi pozitif olması durumunda sokma sonrası %93 oranında anafilaksi gelişme riski bulunduğu için bu kişilerde test yapılması önerilmektedir (49).

2.1.6.2. Cilt Testleri

Venom cilt testleri, HVA tanısında kullanılan en sensitif yöntemdir (56). Cilt testleri prick veya intradermal yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Refrakter (anerjik) dönemde yanlış negatif sonuç olasılığını önlemek için, sokmaya bağlı gelişen reaksiyondan en az 2 hafta sonra cilt testlerinin yapılması önerilmektedir (50). Refrakter dönem daha uzun olabileceğinden, sistemik bir sokma reaksiyonunun tanımlayıcı öyküsü varlığında test negatif ise 1-2 ay sonra test tekrarlanmalıdır (25).

Bazı yayınlarda ise geçmiş öneriler geçerli olarak kabul edilmemektedir. Sokmadan sonraki ilk hafta içerisinde ve 4-6 hafta sonra tekrar cilt testlerinin ve venom sIgE ölçümünün yapılmasının tek bir testten daha güvenilir olması nedeniyle tercih edilmesi önerilmektedir. İki test yapmak mümkün değilse, eski prosedür uygulanabilir (101).

Standardize test venomları kullanılarak yapılan deri prick testi için alerjen konsantrasyonu 100- 300 µg / ml aralığında tercih edilir. Yaklaşık 0,02 cc alerjen, ön kolun fleksör yüzüne küçük bir kabarcık oluşturacak şekilde yüzeysel olarak verilir. Pozitif kontrol olarak histamin fosfat ve negatif kontrol olarak albümin diluent solüsyonları kullanılmaktadır. Deri prick testi 15 dakika sonra değerlendirilir. Oluşan eritem ve ödemin boyutlarına göre değerlendirme yapılır. Prick testi için eritemin eşlik ettiği, negatif kontrolden en az 3 mm ve daha fazla olan kabarıklık pozitif sonuç olarak kabul edilir (25, 56).

Prick testi negatif olan hastalarda intradermal test ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Standart önerilen cilt testi; Hymenoptera venom protein ekstraterlerinden 5 tanesi (veya ateş karıncalarının tüm vücut ekstraterleri) kullanılarak uygulanan intradermal yöntemdir (24). Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre, intradermal testin duyarlılığı 1 µg /ml konsantrasyon için yaklaşık%90 veya daha yüksek olarak tahmin edilmektedir (102-104). Hymenoptera venom alerji testinde, pozitif sonuç veren minimum konsantrasyonu bulmak için 0,001 ile 1,0 µg / mL aralığındaki konsantrasyonlarla intradermal testler gerçekleştirilir. İntradermal testlere 0.001 µg/ml lik konsantrasyonla başlanır. Test negatif ise basamaklı olarak artan dozlarda en fazla 1 µg/ml lik doza çıkılır. İntradermal 1 µg/ml den daha yüksek venom konsantrasyonu nonspesifik iritan reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle bu dozdaki test pozitifliğinin klinik önemi yoktur (24, 25).

Testlere çok düşük konsantrasyonlarla başlama zorunluluğu yoktur. Çeşitli çalışmalarda daha düşük konsantrasyonlar test edilmeden 1 µg / mL ile cilt testleri yapıldığında sistemik alerjik reaksiyonun görülmediği belirtilmiştir (105, 106).

Anamnezinde reaksiyon öyküsü olan hastaların %65-85'inde cilt testi sonuçları pozitifdir. Ancak büyük klinik çalışmalarda %33'e varan oranlarda negatif olabileceği gösterilmiştir (24,100). Sokma reaksiyonundan sonraki günler veya haftalarda hastaların %25- 50'sinde refrakter döneme bağlanan negatif cilt testi veya serum sIgE sonuçları olabilir, bu hastalarda testler 4-6 hafta sonra tekrarlanmalıdır (107). Reaksiyon öyküsü olan bir kişide negatif cilt testi sonuçları; sokulma eyleminin eski bir dönemde olmuş olması ve duyarlılığın azalmasından da kaynaklanabilir. Ayrıca Hymenoptera venom alerjisinde IgE aracılı gelişmeyen, mastositoz gibi mast hücreden aşırı mediyatör salınımı sonucu oluşan reaksiyonlar görülebilmektedir. Bu durumda da cilt testleri negatif saptanabilmektedir (108, 109).

Cilt testi sonuçları negatif olan hastaların yaklaşık %10'unda venom sIgE testi pozitif saptanabilir. Venom cilt testi sonuçları bir durumda negatif, diğerinde pozitif olabilir. Yani zamanla değişiklik gösterebilir. Bu nedenlerle sistemik reaksiyon öyküsü olan cilt testleri negatif olan hastalarda, serolojik testler yapılmalı ve sonuç negatif çıkarsa, cilt testleri 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır (110).

Venom cilt test duyarlılığının derecesi ile reaksiyon şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır (75). En reaktif cilt testleri, yalnızca geniş lokal reaksiyon öyküsü olan ve anafilaksi riski çok düşük olan hastalarda saptanabilirken, ölümcül olabilen anafilaktik şoka yakın reaksiyon öyküsü olan bazı hastalarda zayıf cilt testi reaktivitesi görülebilir. Sistemik alerjik reaksiyon öyküsü olan hastaların yaklaşık %25'inde yalnızca 1,0 µg / mL konsantrasyonda pozitif cilt testi reaksiyonları görülmüştür. Bu durum cilt testinde tanısal konsantrasyon aralığının önemini göstermektedir (82).

2.1.6.3. İnvitro Testler

A. Venom sIgE Ölçümü

Serumda venom sIgE antikor tespitinin cilt testine göre sensitivitesi özellikle sokma reaksiyonunu izleyen ilk yıldan sonra daha azdır. Ancak cilt testleri yapılmadığında (dermografizm ya da ciddi deri hastalığı varlığında) ya da şiddetli reaksiyon öyküsü olan bir hastanın cilt testleri negatif olduğunda bu uyumsuz durumu çözmek için venom sIgE antikor testi tanı için kullanılabilir. Venom sIgE ölçümü için genellikle RAST yöntemi

kullanılmaktadır (111, 112). Enjekte edilen venomla özgül sIgE sokmadan sonraki ilk birkaç gün düşük düzeyde olabilir veya gösterilemeyebilir. Venom sIgE genellikle sokmadan sonraki günler veya haftalar içinde artar. Bu ilk aşamayı takiben sIgE, bireysel varyasyonlar göstererek yavaş yavaş azalır. Ancak şiddetli sistemik reaksiyon geliştirenlerde tekrar arı sokması olmasa bile venom sIgE yanıtı uzun süre pozitif kalabilmektedir (107, 113). Venom sIgE konsantrasyonu ile etkilenen kişinin duyarlılık derecesi arasında net bir korelasyon yoktur (25).

Yüksek düzeyde venom sIgE tespiti genellikle tanısaldır, ancak düşük düzeylerin güvenilirlikle tespit edilmesi daha zordur. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon gelişen kişilerin birçoğunda deri testi ve venom sIgE pozitifleşir. Ancak reaksiyon öyküsü olan bazı kişilerde bu testlerin sonuçları çelişkili olabilir. Cilt testi pozitif olan kişilerin yaklaşık %20'sinde venom sIgE negatif sonuçlanabilir ve yüksek IgE antikorları olan kişilerin de yaklaşık%10'u için venom cilt testi sonuçları negatif olabilir. Hiçbir test tek başına Hymenoptera venom alerjisi vakalarının tümünü tespit edemez ve her test diğerine fayda sağlamaktadır (24, 110, 114).

Cilt testleri ile venom sIgE tespiti, prognostik değer bakımından karşılaştırıldığında herhangi bir fark olup olmadığı net değildir. Negatif cilt testleri ve pozitif venom sIgE saptanmış hastaların, sonraki sokmalara sistemik reaksiyonları olduğu bildirilmiştir, ancak sıklığı venom cilt testleri pozitif olan hastalardan daha düşük olabilir (75).

Hem bal arısı hem de yaban arısına yönelik tanısal testlerin çift pozitifliği görülebilir ve bu tablo gerçek çift duyarlılığa ya da iki venomda da bulunan hyaluronidaz epitopları arasındaki çapraz reaksiyona bağlı olabilir (115). Bu iki durumun ayırımında resiprokal RAST inhibisyon testi kullanılabilir. Çapraz reaktivite ve gerçek duyarlanmanın ayırımı, immünoterapi planlanan hastalarda tedavide gereksiz antijen kullanımını önlemede önem taşımaktadır (116).

B. Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)

Flow sitometri yöntemine dayalı, belirli bir venom konsantrasyonuna maruziyet sonrası hücre aktivasyonunun derecesini değerlendiren in vitro fonksiyonel bir testtir. Bazofiller, spesifik belirteçler (CCR3+/CD3-, CD123+/HLA-DR- ve IgE+/CD203c+) ile tanımlanır ve bunların aktivasyonu, spesifik florokromlara bağlı monoklonal antikorlar aracılığıyla ölçülür. Hymenoptera venom alerjisinde; alerjen stimülasyonundan 20 dakika sonra CD203c ve CD63'ün maksimum ekspresyonla benzer kinetiklere sahip olduğu

bulunmuştur (117). Bazofil aktivasyon testi bazı durumlarda tanıda faydalı olabilir, ancak metodolojisi ve tanısal doğruluğu venom deri testleri ve venom sIgE kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tutarsızdır (112, 118). Maliyetinin yüksek olması nedeniyle özelleşmiş bazı laboratuvarlarda yapılabilmekte ve standardize edilemediği için test sonuçları merkezler arasında karşılaştırılamamaktadır. Ayrıca, bu testin yeniden maruz kalmaya ilişkin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili veriler yeterli değildir (25).

Venom cilt testleri ve sIgE negatif olan hastalar, Hymenoptera sokmasını takiben alerjik reaksiyon öyküsü olan bireylerin %2'sinden azını oluşturmaktadır. Bu gibi durumlarda immünolojik duyarlılığı göstermek için BAT kullanılabilir(56). Bazofil aktivasyon testinin, çift pozitif veya negatif olan hastalarda yararlı bir test olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (119, 120).

C. Venom Spesifik IgG Ölçümü

Spesifik IgG (sIgG) seviyesi öncelikli olarak maruziyeti yansıtır. Venom sIgG, sokmayı takiben yükselir ve alerjik bir sokma reaksiyonunun varlığı veya yokluğu ile ilişkili değildir (50). Venom sIgE' den daha önce düzeyi düşer. IgG düzeyleri 6 ay sonra bazen de daha geç bazal seviyelere iner. Tedaviden önce veya sonra Hymenoptera venom alerjisi tanısında sIgG' nin rutin değerlendirilmesi önerilmemektedir (113).

Arıcılarda , yıllık sokma sayısı ve arıcılıkta geçirilen yıl sayısı ile ilişkili olarak IgG4 sürekli yüksek düzeylerde seyredebilir (121).VİT uygulanan kişilerde de venom sIgG düzeyinde artış olmaktadır. Ancak antikör konsantrasyonu (veya konsantrasyonundaki değişiklik) ya da IgE / IgG oranı, immünoterapiye klinik yanıtla ilişkili değildir (122).

D. Serum Bazal Triptaz Ölçümü

Triptaz mast hücre granüllerinde bulunan bir enzimdir. Serumda saptanan triptaz düzeyleri, mast hücre aktivasyonunu yansıtır. Şiddetli reaksiyon öyküsü olan tüm hastalarda serum konsantrasyonu belirlenmelidir. Vücuttaki mast hücre yükünü gösteren bazal serum triptaz seviyesi, sokmadan kaynaklanan şiddetli sistemik reaksiyon riski ile yakından ilişkilidir (95, 123).

2.1.6.4. Canlı Arı ile Yapılan Provokasyon Testleri

Bazı hastaların VİT 'i çok iyi tolere ettikleri halde aynı arı türünün sokması sonucunda sistemik reaksiyon görülebildiği gerçeğinden yola çıkarak, venom alerjisi subkutan veya intrakutan yolla uyguladığımız provokasyon testleri güvenilir

olmayabilir(25). Kişinin sokmaya karşı sistemik bir tepki verip vermeyeceğinin nihai testi, gözetim altında canlı arı ile yapılan provokasyon testidir. Bu test, VİT'in etkinliğine ilişkin araştırma çalışmalarında altın standart olarak ve VİT'in kesilmesinden sonra nüks oranını belirlemek için kullanılmaktadır (124).

Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan ve cilt testleri pozitif saptanan tedavi edilmemiş hastalarda canlı arı ile provokasyon testi %21-%73 arasında sistemik reaksiyona neden olmuştur. Bu geniş aralık etkenin değişkenliği ile ilgilidir. Bir sokma sırasında enjekte edilen venom miktarı; bal arıları için nispeten tutarlıdır, ancak yaban arısı için büyük ölçüde değişken olabilmektedir (24, 75).

Reaksiyon öyküsü ve deri testi pozitifliği olan birçok olguda daha sonraki arı sokmalarında reaksiyon gelişmediğinin gözlenmesi üzerine, bazı araştırmacılar hastalara VİT kararının verilmesinde canlı arıyla provokasyon yapılmasını önermektedir. Ancak bu görüşün karşıtı birçok araştırmacı provokasyonun hem uygulama zorluğunu, hem de etik olmadığını belirtmektedir(125). Dahası, tek bir provokasyon sokmasına karşı reaksiyonun olmamasının klinik önemi sınırlıdır, çünkü daha sonraki bir sokmada %20'e varan oranlarda sistemik reaksiyon gelişebilir(75, 81).

2.1.6.5. İn Vitro Testlerde Karşılaşılan Problemler

Mevcut venom bileşenleri (Api m1, Ves v1 ve Ves v5) kullanılarak Hymenoptera venom alerjisinde, yaban arısı alerjisi için %95 ve bal arısı alerjisi için %63 doğrulukla hastaların tanısı konulabilir. Api m3 ve Api m10 alerjenik bileşenlerinin de kullanılması ile bal arısı için hassasiyet % 87,5'e yükselmektedir(126, 127).

Böcek sokmasına karşı sistemik reaksiyon öyküsü olan küçük bir hasta grubunda, serumda saptanabilir düzeyde sIgE yoktur ve venom cilt testleri negatiftir (128). Bu durum uygulanan testlerin yetersiz duyarlılığından kaynaklanabilir. Arı sokmasının ardından uzun bir zaman geçmişse venom sIgE düzeyleri azalmış ve bu nedenle negatif saptanmış olabilir. Ayrıca sistemik mastositoz varlığında da bu testlerde pozitiflik saptanmayabilir (129).

Venom sIgE' nin serumda tespit edilememesi, klinik reaktivite azalmasının doğrudan göstergesi değildir. Yapılan bir çalışmada, pozitif öyküsü olan ancak intradermal cilt testleri negatif olan 51 hastanın 11'inde (%23) canlı arı ile yapılan provokasyon testi sonucunda sokmaya karşı sistemik reaksiyon bildirilmiştir. Çok hassas bir RAST tekniği kullanıldığında, bu 11 kişinin dokuzunda venom sIgE pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada

mevcut cilt testi ile tespit edilemeyen çok düşük venom sIgE düzeyinin sistemik reaksiyonları ortaya çıkarmada yeterli olduğu gösterilmiştir (128).

Hymenoptera venom alerji vakalarının yaklaşık %40 -50'sini oluşturan bal arısı ve yaban arısı için çift pozitif test sonuçları in vitro tanıda yaygın bir sorundur. Bu tablo gerçek çift duyarlılığa ya da çapraz reaksiyona bağlı olabilir. Gerçek çift duyarlılıktan ziyade, klinik olarak önemsiz olan ve hem bal arısı hem de yaban arısında bulunan homolog alerjenlerin (hyaluronidaz, dipeptidil peptidaz, vitellogenin) varlığına bağlı olabilen çapraz reaktivite daha sık görülmektedir. Çapraz reaksiyonun bir başka nedeni de alerjenlerin glikol epitopları olan çapraz reaktif karbonhidrat determinantlarına yönelik IgE antikorlarının varlığı olabilir. Bu durumda oluşan IgE antikorları, böceklerde ve bitkilerin hücre yüzeyindeki N-glukan yapısında bulunan α -1,3 bağlı fukoza yöneliktir (130). Bireysel alerjenik venom moleküllerine karşı IgE antikorlarının değerlendirilmesine dayanan yeni tanı yöntemleri (bileşen çözülmüş tanı), gerçek çift duyarlılığı çapraz reaktiviteden ayırt etmede önemli olmuştur (126, 127).

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1 Korunma Önlemleri

Tedavinin ilk basamağı korunma önlemlerinin alınmasıdır. Arı sokması sonrası reaksiyon öyküsü olan kişiler, arı ile karşılaşma olasılığını azaltmak için genel önlemler almalıdır (Tablo 2.7). Teneke kutuları, şişeler ve pipetlerdeki yiyecek ve aromalı içecekler, dil veya boğaz için beklenmedik bir sokma kaynağı olabilir. Parlak renkli giysiler giymekten kaçınmanın yararı belirsizdir ve böcek kovucuların etkisi çok azdır veya hiç yoktur (24). Bal arısının sadece potansiyel tehdit olarak algıladığı zaman kendini savunmak amacı ile soktuğu konusunda bilgilendirilme yapılmalıdır. Sokulan bölgede arının iğnesi kalmışsa, iğnenin en kısa zamanda çıkarılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır (131).

Açık havada yemek, içmek

Çıplak ayakla yürümek

Bahçe işleri ile uğraşmak (özellikle çiçekleri kesmek)

Meyve toplamak

Açık hava sporları

Bal toplandığında arı kovanlarına yakın durmak

Tavan arası veya pencerelerden yaban arısı yuvalarını çıkarmak

Tablo 2.7. Risk oluşturan durumlar (132).

2.1.7.2. Akut Reaksiyonların Tedavisi

Hastanın hızla değerlendirilerek, doğru tedavi yöntemlerinin uygulanması çoğu kez hayat kurtarıcı olmaktadır. Yapılacak tıbbi tedavi reaksiyonun şiddetine göre değişmektedir.

Lokal reaksiyonlar genellikle tıbbi tedavi gerektirmez. Soğuk kompresler ve ağrı için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar faydalı olabilmektedir.

Geniş lokal reaksiyonların tedavisinde; topikal kortikosteroid ile günde 2-3 kez nemli pansuman önerilir. Antihistaminikler ve gerekirse sistemik kortikosteroidler tedavide uygulanabilmektedir. Özellikle baş-boyun bölgesinde sokma sonucu meydana gelen geniş lokal reaksiyonlarda, kısa süreli kortikosteroid tedavisi (40-60 mg prednizon başlangıç dozunda başlanıp 3-5 gün içerisinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (24).

Sistemik reaksiyonların (ürtiker, anjioödem, laringeal ödem, bronşial astım, anafilaktik şok) tedavisi Tablo 2.8'de özetlenmiştir (132). Sistemik reaksiyonların tedavisi daha yakın izlem ve acil müdahale gerektirir. Hastalarda anafilaksi tablosu atlanmamalı, hızla tanınarak tedaviye başlanmalıdır (133). Anafilaksi durumunda adrenalin hayat kurtarıcıdır. Anafilaksi de adrenalin uygulamasının kontrendike olduğu bir durum yoktur. Kuadriseps kasının anterolateral kısmına intramusküler (İM) olarak uygulandığında 8 dakika sonra en yüksek kan konsantrasyonuna ulaşır (56). Bu bölge ve İM uygulama yolu tüm yaş gruplarında adrenalin uygulaması için tavsiye edilmektedir. Önerilen adrenalin dozu yetişkinler için 0,3-0,5 miligramdır. Adrenalin kullanımındaki gecikme, ölümcül reaksiyonlara yol açabilmektedir (134-136). Beta bloker grubu ilaç alan hastalar adrenalin etkisine dirençli olabilir. Bu durumda glukagon enjeksiyonu faydalı olabilir. Adrenalin uygulamasına bağlı yan etkiler sıklıkla ,yüksek dozlarda hızlı intravenöz enjeksiyonlardan sonra görülmektedir (132).

Arı sokmasına bağlı daha önce anafilaksi öyküsü olmayan hastalar ile diğer tetikleyicilere bağlı ilk anafilaksi epizodunu yaşayan hastalar karşılaştırıldığında adrenalin uygulaması arı sokmasına bağlı anafilaksi gelişen hastalarda önemli ölçüde daha az tespit edilmiştir. Eğer hasta daha önce anafilaksi yaşamışsa tedavide epinefrin kullanımında gruplar arası fark tespit edilmemiştir. Bu gözlemin nedeni belirsizdir. Bunun bir açıklaması, acil durum ekibinin arı sokmasına bağlı gelişen anafilaksiye ait semptom ve bulguları daha sık anksiyeteye bağlarken, diğer vakalarda anafilaksiden daha çok şüpheleniyor olması olabilir. İkinci bir olasılık ise cilt bulgularının olmadığı durumlar da anafilaksi teşhisinin daha zor akla gelmesi olabilir (62). Taşikardi epinefrin uygulaması için bir kontraendikasyon

olarak görülmemelidir. Yapılan bir çalışmada kan basıncındaki geçici ilk artışın epinefrin uygulaması için bir kontraendikasyon olarak yorumlanmaması gerektiği ve kalp hızı 120 atım/dakikadan fazla olsa bile epinefrinin güvenli bir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir (137).

Gelişen Reaksiyon	Kullanılan İlaç ve Dozları	Öneri
Hafif ürtiker	Antihistaminikler (oral veya parenteral)	En az 1 saat gözlem
Ürtiker, Anjioödem	Tansiyon ve nabız kontrolü İzotonik infüzyonu Oral veya Parenteral antihistaminikler Oral veya Parenteral Kortikosteroidler Ciddi veya ilerleyici semptomlar varsa adrenalin (Yetişkin: 0.3–0,5 mg İM)	Semptomlar kaybolana kadar gözlem
Laringeal Ödem	Adrenalin (inhalasyon ve İM)	Entübasyon, trakeostomi veya krikotirotomi ciddi vakalarda gerekebilir
Bronş Obstrüksiyonu	Hafif-orta: β_2 agonist (inhalan) Ciddi: Adrenalin (inhalan) β_2 agonist (0,5 mg/ml) Erişkin: 0,25-0,5 mg İV	Uzamış solunum semptomları olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Ciddi solunum semptomu ve laringeal ödemi olanlara yoğun bakım şartları sağlanmalıdır.
Anafilaktik Şok	Adrenalin (1 mg/ml) Yetişkin: 0,3–0,5 mg İM adrenalin, 5-15 dakika bir tekrar edilebilir. Supin pozisyon ve ayakları kaldırma Oksijen (5–10 L/dk) Tansiyon ve nabız kontrolü İntravenöz volüm replasmanı İntravenöz antihistaminik ve kortikosteroid Dopamin/Norepinefrin infüzyonu İntravenöz glukagon 0,1 mg / kg	Uzamış anafilaksi riski nedeniyle hastaneye yatış gerekli Tansiyonu yükseltmek için adrenalin ve volüm replasmanı yetersiz kalırsa β bloker kullanan hastalarda refrakter hipotansiyon ve bronkospazm durumunda

Tablo 2.8. Hymenoptera venom alerjisinde sistemik reaksiyonların tedavisi.

Epinefrin otoenjeksiyonları (EpiPen 0,3 mg ve EpiPen Jr 0,15 mg) anafilaksi riski olan tüm hastalara reçete edilmeli, kullanımı ayrıntılı olarak anlatılmalı ve uygulama için eğitim verilmelidir. Adrenalin uygulamasının en yakın hastaneye ulaşınca kadar zaman kazandıran en hayati yaklaşım olduğu hastalara anlatılmalıdır (56).

2.1.7.3. Venom İmmünoterapi (VİT)

Sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalar tanısal değerlendirme ve VİT planı için allerji ve immünoloji uzmanına yönlendirilmelidir. VİT alerjinin düşük konsantrasyondan başlayarak belli aralıklarla giderek artan dozda verilmesi ile oluşturulan tolerans durumudur. VİT tarafından indüklenen koruma mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda; venom sIgG antikor düzeylerindeki belirgin terapötik artışa, özellikle de sIgG4 alt sınıf antikorların uzun vadeli korumadaki rolüne odaklanılmıştır (138). Kanıtlar, IgG4'ün alerjeni önlemede blokan etkisini ve lenfosit yanıtlarını kolaylaştırmadaki rolünü desteklemektedir (139).

Değişen antikor yanıtları, VİT' in T lenfosit aktivitesi üzerine olan etkisi ile ilgilidir. VİT; lenfosit yanıtlarında, T hücre fenotipini IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınımını sağlayan Th2 fenotipinden, IFN- γ sentezleyen Th1 ve IL-10 salınımını sağlayan T regülatuar hücre (Treg) fenotipine yöneltmektedir (140, 141).

A. VİT Endikasyonları

VİT hem klinik hem de immünolojik kriterleri karşılayan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir. Sorumlu Hymenoptera venomuna karşı sensitizasyon varlığının gösterildiği (pozitif deri testleri ve/veya serumda venom sIgE saptanması ve/veya BAT) ve şiddetli sistemik reaksiyon (Mueller Grade III-IV) öyküsü olan kişilerde VİT endikasyonu bulunmaktadır. EAACI ve AAAAI kılavuzlarına göre; hafif orta derecede sistemik semptomları olan (Mueller Grade I-II) kişilerde, ek risk faktörlerinin varlığında veya arı alerjisine bağlı yaşam kalitesinin etkilendiği durumlarda da VİT düşünülebilir (132, 142, 143). Sonraki maruziyetler sonucunda sistemik reaksiyon gelişme riskinin düşük olduğu geniş lokal reaksiyon öyküsü olan kişilere genellikle VİT önerilmemektedir (143). Bununla birlikte; VİT' in geniş lokal reaksiyonlarda, lezyon boyutunu azalttığı ve reaksiyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (144). Sık ve kaçınılmaz maruziyeti, tekrarlayan geniş lokal reaksiyon gelişme öyküsü olan kişiler VİT' den fayda görebilir (56, 143). Toksik ya da atipik reaksiyon gelişen kişilere VİT önerilmemektedir (143).

B. VİT Süresi ve Tedaviyi Sonlandırma

Venom immünoterapisini sonlandırma kararı, sokmaya karşı yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyon riski nedeniyle klinik deneyim gerektirir. Başlangıçta deri testinin negatif olması ya da venom sIgE antikorlarının normal düzeye inmesi tedavi kesilme kriterleri olarak kullanılmıştır. Bu, tedavinin ilk 5 yılında negatif sonuçlar elde edilen az sayıdaki hasta

için başarılı olmuştur. Ancak pozitif sonuçların devam ettiği hastaların çoğu için geçerli değildir (145). Ayrıca negatif deri testi veya serum sIgE sonucu olan hastalarda bile tedavinin sonlandırılmasının ardından sokma sonucunda sistemik reaksiyon görülebilmektedir (146).

VİT süresi erken dönem çalışmalarında 3 yıl olarak önerilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 3 yıllık tedaviye kıyasla, 5 yıllık tedavi süresi sonucunda alerjik duyarlılığın daha iyi suprese olduğu ve daha düşük nüks riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. VİT'in kesilmesi konusunda yayınlanmış çalışmalarda, vakaların çoğunda tedavinin 5 yıldan sonra kesilebileceği belirtilmektedir (145, 147, 148).

Tedavinin kesilmesinden sonraki 1-2 yıl boyunca sokma sonucunda herhangi bir reaksiyon çoğunlukla gelişmemekle birlikte, nüks olasılığı sonraki 3-5 yıl içinde artar. Nüks riski ,tedavi sonlandırıldıktan sonra en azından ilk 13 yıl boyunca ortadan kalkmamaktadır (146). Tedaviyi sonlandırdıktan sonra her sokmada yaklaşık %10 oranında sistemik reaksiyon riski vardır ve tedaviden 10 yıl sonra kümülatif relaps riski %15'ten fazladır. Neyse ki, çoğu reaksiyon tedavi öncesi gelişen reaksiyonlara kıyasla çok daha az şiddetlidir. VİT öncesinde şiddetli sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks gelişirse tekrar şiddetli sistemik reaksiyon görülebilir (24, 146).

Bal arısı alerjisi olan hastalarda ve VİT süresince enjeksiyon veya sokma nedeniyle sistemik reaksiyon gelişmiş olan hastalarda daha yüksek bir nüks olasılığı gözlenmiştir (148-150). Serum bazal triptaz yüksekliği ve/veya mastositoz varlığı da VİT' in sonlandırılmasından sonra artmış nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (49, 109). Bu vakalarda, tedavi öncesi ölümcül reaksiyon öyküsü olanlarda olduğu gibi, VİT ömür boyu devam edebilir (24). Yüksek riskli bu hastalarda VİT' in 10-15 yıl sonra kesilmesinin sonuçları ile ilgili çok az veri bulunmaktadır (151). Sonuç olarak bal arısı ile şiddetli sistemik reaksiyon öyküsü olan, VİT süresince enjeksiyon veya sokmaya bağlı sistemik reaksiyon gelişen, bazal serum triptaz seviyesi yüksek olan ve tedaviden önce çok şiddetli sokma reaksiyonu olan hastalar dahil olmak üzere bilinen yüksek risk faktörleri olanlar için uzun süreli tedavi önerilmektedir (82). VİT sonlandırılırsa, yüksek riskli bu hastalarda nüks olasılığı yaklaşık %40'tır (24).

C. Etkinlik ve Güvenlik

Hymenoptera venom alerjisinde; nedene yönelik olarak yapılan ve sonraki maruziyetlerde sistemik reaksiyonunu önleyebilecek tek tedavi seçeneği venom

immünoterapidir. VİT etkinliğinin bal arısı venomu için %77 -84, vespid venomu için %91-96 olduğu bildirilmiştir (143, 149, 152).

VİT 'e karşı advers reaksiyonlar, inhalan alerjen immünoterapisi sırasındaki reaksiyonlardan daha yaygın değildir (132, 153, 154). Özellikle 20-50 µg doz aralığında, hastaların %50'e varan kısmında venom enjeksiyonlarına bağlı geniş lokal reaksiyon meydana gelebilir. Geniş lokal reaksiyonların görülmesi sonraki dozlara karşı sistemik reaksiyon gelişimini öngördürmez. Sistemik semptomlar (çoğunlukla hafif-orta şiddette), hangi standart programın kullanıldığına bakılmaksızın, tedavinin ilk haftalarında hastaların% 5-15'inde görülebilmektedir (24). Ancak ultra-rush immünoterapi gibi venom enjeksiyonlarının yüksek dozda ve kısa aralıklarla yapıldığı tedavi şekillerinde, sistemik reaksiyon gelişme olasılığı konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksek saptanmıştır (155). Sistemik reaksiyonlar, bal arısı venomu ile tedavi edilen hastalarda vespid venomu ile tedavi edilenlere göre daha sık görülmektedir (149). Sistemik reaksiyonların çoğu hafiftir ve VİT uygulanan hastaların %5'inden daha azı reaksiyon için epinefrin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Sistemik reaksiyonların çoğu doz arttırma aşamasında meydana geldiği için, idame dozuna ulaşıncaya kadar, VİT her türlü acil müdahale imkanının olduğu merkezlerde uygulanmalıdır (24).

VİT sırasında görülen sistemik reaksiyonlar venom alerjenine daha fazla bazofil hassasiyeti ile bağlantı olabilir (156). Aynı zamanda altta yatan mast hücre hastalığı ile VİT'e bağlı şiddetli sistemik reaksiyonlar arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (157, 158).

Antihistaminik ilaçlar ile yapılan premedikasyonun, enjeksiyon sonucu gelişen geniş lokal ve hafif sistemik reaksiyonları azalttığı, daha sonraki sokmalarda sistemik reaksiyon sıklığını daha da azaltabileceği yani VİT' in etkinliğini arttırabileceği gösterilmiştir (159, 160). Lökotrien modifiye edici ajanlar ile yapılan premedikasyon da geniş lokal reaksiyonların oluşumunu önemli ölçüde azaltabilmektedir (161).

VİT süresince tekrarlayan sistemik reaksiyonlar olağandışı bir durumdur. Böyle bir durumda tedavi tek bir venoma göre düzenlenebilir ve 30 dakika arayla bölünmüş dozlarla bir küme rejiminde verilebilir. Nadiren, tedavi 6-12 ay süreyle askıya alınıp daha sonra başka ciddi reaksiyonlar gelişmeden yeniden başlatılabilir (24). VİT'e bağlı tekrarlayan sistemik reaksiyonu olan hastalarda omalizumab kullanılabilmektedir (162, 163).

D. Mutlak ve Göreceli Kontraendikasyonlar

EAACI 2015 rehberinde; kontrolsüz astım, aktif otoimmün hastalık varlığı, <2 yaş ve edinilmiş bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS) mutlak kontraendikasyon olarak belirtilmiştir. Parsiyel kontrollü astım, remisyonda otoimmün hastalık, malign neoplazi, 2-5 yaş, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV enfeksiyonu (CD4+ >200/μl), psikiyatrik ve/veya mental bozukluk, ACEİ kullanımı, immün yetmezlikler, immünsupresif ilaç kullanımı ve kronik enfeksiyon varlığı rölatif kontraendikasyon olarak değerlendirilmiştir (164). Çoğunluğu Avrupalı olan 520 allerji uzmanı arasında yapılan bir anketin yayınlanan sonuçlarında; kardiyovasküler hastalık, ACEİ veya beta bloker alma, remisyonda malign hastalık ve otoimmün hastalık varlığı gibi daha öncesinde kontraendikasyon olarak değerlendirilen risk durumlarında %47' e varan oranda VİT uygulama deneyiminin olduğu belirtilmiştir (165). Karşılaşılan sorunların nadir ve çoğunluğunun minör olduğunun belirtilmesi üzerine 2017 EAACI VİT rehberinde kontraendikasyonlar yeniden gözden geçirilmiştir(143). Bu rehberde göre öneriler tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Özel Durum	Öneri	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Kardiyovasküler hastalık varlığı (altta yatan hastalık, VİT öncesi stabilize edilmiş)	VİT Önerilebilir. (Kar-zarar profiline göre, kardiyovasküler hastalıklar tek başına VİT için bir kontrendikasyon değildir.)	V	D
Remisyonda stabil olan malign hastalık varlığı	Yüksek riskli durumlarda VİT önerilebilir	IV	C
Organ spesifik otoimmün hastalık (altta yatan hastalık, VİT öncesi stabilize edilmiş)	VİT Önerilebilir	V	D
Multisistem tutulumu olan aktif otoimmün hastalık	VİT Önerilmez	V	D
Beta bloker kullanımı	VİT için kontrendikasyon değildir, VİT sırasında da devam edilebilir ancak hasta olası riskler hakkında bilgilendirilmelidir.	IV	C
ACEİ kullanımı	VİT için kontraendikasyon değildir, VİT sırasında da devam edilebilir ancak hasta olası riskler hakkında bilgilendirilmelidir.	IV	C
Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) kullanılması	VİT için kontrendikasyon değildir, ancak adrenalin kullanımında dikkatli olunması önerilir.	V	D
<5 Yaş	Sadece şiddetli reaksiyon öyküsü varlığında ve çocuğun iş birliği yapma olasılığı yüksek ise düşünülebilir	IV	C
Gebelik	Gebelikte başlanmaz ancak daha öncesinde başlanmış olanlarda, kişi iyi tolere ediyor ise devam edilebilir	IV	C
Sistemik mastositoz	Önerilebilir	IV	C

Tablo 2.9. EAACI 2017 VİT rehber önerileri.

2.2. MAST HÜCRESİNİN ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

2.2.1. Mast Hücre Biyolojisi

Mast hücreleri (MC), salgı granülleri metakromatik boyanan hücreler olarak 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır (166). Fagositoz yaptıkları ve sitoplazmalarında gözlenen belirgin granüllerin fagositoz sonucu oluştuğunu düşünerek bu hücrelere Almanca "tıka basa yemiş" veya "iyi beslenmiş" anlamına gelen mastzellen adını vermiştir. MC; amfibiler, sürüngenler, kuşlar ve memeliler dahil olmak üzere tüm omurgalı canlılarda bulunmaktadır. Omurgalı mast hücrelerinde histaminin depolanması ve inflamatuvar bir aracı olarak kullanımının yaklaşık 276 milyon yıl önce ilkel sürüngenlerde (Lepidosauria) yerleştiği tahmin edilmektedir. Bu durum bağışıklık sisteminin körelmiş bir kalıntısını temsil etmekten çok, mast hücresinin yaşam için gerekli olan işlevlere aracılık ettiğini göstermektedir (167).

Mast hücreleri; kemik iliğinde bulunan pluripotent hematopoetik kök hücrelerinden köken almaktadır. Sistemik dolaşıma farklılaşmamış olarak salınan CD34+/CD117+ (c KIT), çapı 7-20 µm arasında, oval veya düzensiz şekilli mononükleer hücrelerdir. Sitoplazmasında bazofilik salgı granülleri içerir ve bu durum genellikle santral yerleşimli çekirdek yapısını gizlemektedir. Bu granüller elektron dense ve çapları 0,3- 2 µm arasında değişen boyutlardadır. Granüller içerdikleri glikozaminoglikanların asidik radikalleri nedeniyle metakromatik olarak boyanırlar (168).

Mast hücreleri mineralize kemik, kıkırdak ve kornea gibi avasküler dokular hariç memelilerde tüm vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Bağ dokusunda özellikle mukozal yüzeylerde kan ve lenf damarları ile periferik sinirlere yakın yerleşimli olarak yer alırlar.

Mast hücreleri dokuya göç ederek çoğalmakta (169) ; lokal sitokinler, doku matriksi ve dokuda bulunan fibroblastların etkisi ile diferansiye olarak matür hale gelmektedir (170). Mast hücresinin proliferasyonu ve farklılaşması kök hücre faktörü (SCF, Kit ligand, steel faktör) tarafından düzenlenmektedir. SCF; protoonkogen c-Kit tarafından kodlanan, hem solubl büyüme faktörü olarak salınabilen hem de stromal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen mast hücre büyüme faktörüdür. Reseptör tirozin kinaz yapısında olan c-Kit için ligand görevi görmektedir (171). Çeşitli kofaktörler mast hücre kaynağına ve maturasyon düzeyine bağlı olarak SCF 'nin etkilerini arttırabilir veya inhibe edebilir (172). Nöron büyüme faktörü (NGF), IL-3, IL-6, IL-9 ve IL-10 SCF' e bağlı mast hücre büyümesini desteklerken,

granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), retinoidler ve TGF- β , mast hücre büyüme ve farklılaşmasını inhibe eder (24).

2.2.2. Mast Hücre Heterojenitesi

Granül içeriğinde bulunan farklı proteaz paternlerine göre iki temel mast hücre tipi tanımlanmıştır. Irani ve ark. (1986) tarafından; triptazın tüm mast hücrelerinde bulunmasına karşın; kimazın sadece konnektif doku ile ilişkili olan mast hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (173). Bu ve sonrasında yapılan çalışmalar göz önüne alınarak; 1989'dan itibaren mast hücreleri histokimyasal yöntemler yerine immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmiş ve 2 gruba ayrılarak sadece triptaz içeren mast hücreleri (MCT) ile triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri (MCTC) olarak tanımlanmıştır.

MCT fenotipi daha çok ince bağırsak mukozası (%98) ve alveoller de (%93) bulunurken buna karşılık MCTC fenotipi; cilt (%88) ve ince bağırsak submukozasında (%87) bulunmaktadır(174). Son zamanlarda, triptaz ve karboksipeptidaz A'yı eksprese eden, ancak kimazı eksprese etmeyen başka bir fenotip, astımlı hava yolu epitelinde tanımlanmıştır (175). Akciğerde, burunda, bağırsakta ve böbrekte, triptaz içermeyen kimaz ve karboksipeptidaz içeren işlevi bilinmeyen nadir mast hücreleri de tanımlanmıştır (176).

Mast hücre fenotipleri, içerdikleri sitokinler açısından farklılık göstermektedir. IL-4 ve IL-13 ağırlıklı olarak MCTC fenotipinde bulunurken, IL-5 ve IL-6 hemen hemen tamamen MCT fenotipinde bulunmaktadır. Bu durum fenotiplerin farklı rollerinin olmasına yol açmaktadır (176). MCTC fenotipinin primer rolü doku onarımı iken MCT fenotipinin vücut savunmasıdır (24).

Farelerde IL-33'e yanıt olarak büyük miktarlarda IL-9 ve IL-13, antijen ile IgE kompleksi çapraz bağlanmasıyla birlikte mast hücre proteaz-1 (MCPT-1) salgılayan yeni birçok işlevli IL-9 üreten mukozal MC (MMC9) tanımlanmıştır. MMC9 indüksiyonunun IgE aracılı gıda alerjisinde önemli olduğu düşünülmektedir (177).

2.2.3. Mast Hücre Mediyatörleri

Mast hücre mediyatörlerinin bir kısmı önceden sentezlenip granüllerde depolanırken bir kısmı çeşitli uyarılar sonrasında sentezlenip depolanmadan direk serbest bırakılmaktadır. Bu mediyatörlerin ekstrasellüler ortama salınımı (degranülasyon) mekanik travma, ısı gibi fiziksel faktörler, toksinler, yılan ve böcek zehirleri, proteinler ve doku proteazları gibi

endojen mediyatörler ve immünolojik mekanizmalar (IgE bağımlı ya da IgE 'den bağımsız) ile tetiklenebilmektedir (24).

Histamin ve serotonin gibi biyojenik aminler sekretuar granül içeriğinin önemli bir kısmını oluşturur. Granül matriksinin omurgası proteoglikanlardan oluşmaktadır. İnsan mast hücre granüllerinin proteoglikan içeriği ağırlıklı olarak heparindir, bir miktar da kondroitin sülfat E mevcuttur. Nötral proteaz, asit hidrolaz ve histamin molekülleri, glikozaminoglikanlar üzerindeki sülfat grupları ile iyonik bağ kurarak heparine bağlanmaktadır. Sülfat grupları, granül içerisinde mediyatörleri inaktif tutan asidik bir ortam oluşturur. Mast hücre degranülasyonunun ardından ekstrasellüler aralığa geçen mediyatörler nötr pH da aktive olmaktadır (178, 179). Elektron mikroskopik düzeyde yapılan çalışmalar, belirgin bir degranülasyon olmaksızın, mast hücre granüllerinin elektron dense yapısında değişiklikler oluştuğunu göstermiştir. Bu değişiklikler degranülasyon olmaksızın bazı maddelerin salgılandığını düşündürmektedir. Bu durum "piecemeal degranülasyon" olarak tanımlanmıştır (180).

Aktive olan mast hücresinde, hücre membranlarında bulunan öncü maddelerden lipit mediyatörler sentezlenir. Duruma göre değişen bu mediyatörler; araşidonik asit metabolitleri, prostaglandin D2 (PGD2), tromboksanlar, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktörden oluşmaktadır. Başlıca mast hücre mediyatörleri ve biyolojik etkileri tablo 10'da özetlenmiştir.

Mediyatör	Biyolojik etki
Histamin	Bronkokonstruksiyon Doku ödeminde artış Vasküler geçirgenlik artışı Mukus sekresyonunda artış Fibroblast proliferasyonu Kollajen sentezi Endotel hücre proliferasyonu Dendritik hücre diferansiyasyonu ve aktivasyonu
Heparin	Antikoagülan etki Büyüme faktörlerinin sekestrasyonu Fibroblast aktivasyonu Endotel hücre migrasyonu
Triptaz	C3a ve bradikinin oluşumu Nöropeptid degradasyonu TGF- β aktivasyonu Bazal kalp hızı artışı Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinde artış Epitelyal ICAM-1 ekspresyonu ve CXCL8 salınımı Mast hücre histamin salınımının güçlendirilmesi
Kimaz	Mukus sekresyon artışı Ekstrasellüler matris (ECM) degradasyonu Anjiyotensin I $\rightarrow$ Anjiyotensin II dönüşümü IL-1 β aktivasyonu IL-4 degradasyonu Membrana bağlı SCF serbestleşmesi Havayolu düz kas hücrelerine T hücre adezyonunda azalma
PGD2	Bronkokonstruksiyon Doku ödemi Eozinofil IL-4 sekresyonu Mast hücre IL-5, IL-8 ve TNF- α sekresyonu Doku fibrozisi Mukus sekresyon artışı Dendritik hücre aktivasyonu CRTH2 (CD294) reseptörü aracılığıyla eozinofillerin, Th2 hücrelerinin ve bazofillerin kemotaksisi
LTC4/LTD4	Bronkokonstruksiyon Doku ödemi Mukus sekresyon artışı IL-13'e bağlı hava yolu düz kas proliferasyon artışı Dendritik hücre maturasyonu

Tablo 2.10. Mast hücre mediyatörleri (24).

2.2.3.1. Mast Hücre Mediyatörlerinden Triptazın Biyolojik Önemi

Triptaz mast hücre aktivitesini gösteren nötral proteazdır. Bazofil hücreleri de triptaz içermekte ancak triptaz içeriklerinin mast hücrelerinden yüz kat daha az olduğunu gösteren verilere dayanarak triptaz seviyelerine önemli katkılarının olmadığı söylenebilir (181). İnsan triptaz genleri, kromozom 16p13.3 üzerinde kümelenmiştir ve beş lokus içerir. TPSAB1 alfa triptaz ve beta-I triptazı, TPSB2 beta-II ve beta-III triptazı, TPSD1 delta triptazı ve TPSE1 epsilon triptazı, TPSG1 gama triptazı kodlamaktadır (182-184). Aktif olan form, tetramer yapıda olan beta triptazdır. Bazal serum triptaz seviyesi, immatür alfa ve beta triptaz monomerlerinin sürekli salınımının sonucudur. Matür olan tetramerik yapıda beta triptaz, salgı granüllerinde depolanmakta ve heparin ile stabilize edilmektedir(185). Salınımı sürekli olarak değil, mast hücre aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle, mast hücre degranülasyonundan sonra ölçülen serum triptaz seviyesi, alfa ve beta triptazın hem immatür hem de matür formlarını içermektedir (186). Anormal heparin oluşumu, mast hücrelerinin olgun triptaz içeriğini değiştirir. Deneysel fare modellerinde, daha kısa heparin molekülleri, mast hücre degranülasyonunun ardından azalan proteaz içeriği ile ilişkilendirilirken daha büyük heparin zincirleri, artan mast hücre proteaz depolaması ile ilişkilendirilmiştir (187).

Triptaz ölçümü için günümüzde yaygın kullanılan ticari yöntem CAP floroenzim yöntemidir (ImmunoCAP Triptase, Unicap 100; Phadia, Uppsala, İsveç). ImmunoCAP yönteminin kullanılması ile total triptaz düzeyi (pro-form, matür α ve β formu) belirlenmektedir (188). Kullanılan yöntem ile alfa ve beta triptazın matür ve immatür formları arasında bir ayrım olmadığından ölçüm sonucu elde edilen değer, bireyin mast hücre popülasyonunun hem büyüklüğüne hem de aktivasyon durumuna bağlıdır. Ancak bu faktörlerin herhangi birinin katkısı hakkında doğrudan bilgi vermez. Mevcut yöntemle, erişkinlerde serum bazal triptaz medyan değerinin 3,8 $\mu\text{g/L}$ olduğu varsayılmakta ve sağlıklı bireylerin %95'inde triptaz değeri $\leq 11,4 \mu\text{g/L}$ olarak saptanmaktadır (184). Yaşlı hastalarda, triptaz düzeylerinin hafif ama önemli ölçüde arttığı, 18-30 yaş arası kişilerde medyan değer 4 $\mu\text{g/L}$ iken 80 yaşın üzerindeki kişilerde 6,6 $\mu\text{g/L}$ olduğu saptanmıştır (4, 189). Teknik olarak, triptaz ölçümü oldukça spesifiktir, ancak romatoid faktör gibi heterofilik antikor içeren serumlarda yanlış olarak yüksek triptaz seviyeleri bildirilmiştir (190).

MC aktivasyonunun ardından birkaç dakika içerisinde salgı granül içeriği ekstrasellüler boşluğa salınır. MC degranülasyonunun ardından salınan mediyatörlerin neden olduğu semptomların başlangıcından itibaren ilk beş dakikada heparin

saptanabilirken, triptaz saptanması 15-20 dakika gecikmektedir (186). Yarı ömrü 90 dakikadır. Triptaz; mast hücre degranülasyonunu takiben vazoaktif, proinflamatuvar ve kemotaktik bir ajan olarak görev yapar, ancak sürecin sonunda doku onarımını uyarır (186, 191). Degranülasyon sonucu triptaz etkisiyle olan bradikinin üretimi vasküler geçirgenlik artışına, ekstrasellüler matriks degradasyonuna neden olmakta ve migrasyonu kolaylaştırmaktadır. Triptaz aynı zamanda doku onarımına ve yeniden yapılanmaya katkıda bulunan fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarmaktadır (192). Elde edilen yeni verilerde postoperatif ağrı gibi ağrı tetiklenmesinde triptazın rolü olduğu gösterilmiştir (193). Yapılan araştırmalarda triptaza hücre dışı bir aracı olarak odaklanılmıştır, ancak yakın tarihli veriler mast hücre nükleer histon proteinlerinin homeostazisinde ve hücre ölümü sırasında histon yapı iskeletlerinin desorganizasyonunda triptazın rolü olduğunu göstermektedir (194).

2.2.3.2. Triptaz ve Fibrozis İlişkisi

Triptaz, çeşitli etkilere yol açan birçok proteini parçalamakta ve proteazla aktive edilmiş reseptörleri (PAR) aktive edebilmektedir. Proteaz aktive edici reseptörler, serin proteaz tarafından aktive edilen G protein bağımlı reseptör (GPCR) grubunu temsil etmektedir. PAR reseptörleri; vasküler endotel hücrelerinde, mononükleer hücrelerde, trombositlerde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde lokalizedir. PAR-1 reseptörlerinin endotel hücrelerinde aktivasyonu; ICAM-1(hücre içi adezyon molekülü-1), VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü 1), P-selektin, E-selektin, IL-6 ve IL-8 başta olmak üzere birçok faktörün ekspresyonuna yol açmaktadır (195). Aynı cevap PAR-2 reseptörlerinin aktivasyonu ile de olmakta; buna ek olarak von Willebrand faktör (VWF) salınımına, doku faktör ekspresyonuna ve doku faktör inhibitör yolağının supresyonuna da neden olmaktadır (196). Triptaz PAR- 2 aktivasyonunu sağlarken PAR-1 için bir ligand değildir(197). PAR-2 aktivasyonunun; plazma ekstrasvazasyonuna, inflamatuvar hücre göçüne (198,199) ve mast hücrelerinin aktivasyonuna (200,201) aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu durum kronik inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiştir. Fare karaciğeri fibrozis modelinde PAR-2 aktivasyonunun TGF- beta üretimini arttırdığı ve hepatik stellat hücrelerini profibrotik fenotipe dönüştürerek hepatik fibrozis gelişimine yol açtığı ortaya konulmuştur (5). Romatoid artrit patogenezinde de PAR-2 aktivasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (202).

Mast hücre mediyatörü olan triptaz; birçok dokuda, özellikle akciğer, böbrek ve deride fibrozis patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (192,203,204). Triptazın kardiyak

fibroblastlar üzerinde benzer etkisinin olup olmadığı, etkisi var ise hangi yollar üzerinden fibrozisi sağladığı üzerine literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur. 1988'de, kalp hastalığı olan kişilerin biyopsilerinin değerlendirildiği çalışmada, artmış mast hücrelerinin fibrozis alanlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (205). 1989 yılında Olivetti ve arkadaşları sağ ventrikül fibrozisi ile sonuçlanan pulmoner arter konstrüksiyonunu takiben farelerin sağ ventrikülünde mast hücrelerinin artışı gözlemlenmiştir (206). Li ve arkadaşları transplantasyonun ardından insan kalplerinde mast hücrelerinin arttığını ve mast hücre sayısının fibrozis ile korele olduğunu saptamıştır (207). Triptazın fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden şekillenmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği in vitro atrial fibroblast kültürü ile yapılan çalışmada; triptazın atrial fibroblastların proliferasyon hızını önemli ölçüde arttırdığı ortaya konulmuştur. Atrial fibroblast hücrelerinde triptaz ile inkübasyondan sonra; kollajen-1, laminin, fibronektin ve MMP 1-2 (matriks metalloproteinaz) seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir. TIMP 1-2'nin (matriks metalloproteinaz doku inhibitörü) ise azaldığı gösterilmiştir. Sonrasında bu hücrelere PAR-2 ya da PPAR γ (peroksizom proliferatör aktive reseptör γ) antagonisti eklendiği zaman; hücrelerde migrasyon ve proliferasyon yeteneğiyle birlikte kollajen-1 ve fibronektin sentezinin de azaldığı gösterilmiştir. MMP-1 ECM'in yeniden düzenlenmesine aracılık eden anahtar enzimdir. En önemli düzenleyicisi ise inhibitörü olan TIMP-1'dir. TIMP-1, kollajen degradasyonunu önlemek için MMP-1 ile irreversibl olarak bağlanabilir. MMP/TIMP oranı dengede olmadığı zaman kollajen degradasyonu azalır ve fibrozis meydana gelebilir. Bu çalışmanın sonuçları; triptazın, PAR-2 ve PPAR γ aktivasyonu sonrasında atrial fibroblastların profibrotik fenotipe dönüşmesine bağlı olarak proliferatif etkisinin başlayabileceğini göstermiştir. Bu bulgu atrial fibrozisin önlenmesi için yeni stratejiler sağlayabilir (208). Jennifer ve arkadaşlarının kardiyak fibroblast kültürü ile yaptığı çalışmada da triptaz ve PAR-2 etkileşiminin; MAPK (mitojen ile aktive protein kinaz) fosforilasyonu ve hücre içi sinyal yolağını aktive etmesiyle kollajen sentezini gerçekleştirdiği gösterilmiştir (197).

2.3. KARDİYAK ARİTMİ VE FİBROZİS

2.3.1. Aritmi Tanımı ve Temel Bilgiler

Kalp hücreleri, elektriksel uyarı üretebilen ve bu uyarıyı iletebilen hücrelerdir. Özelleşmiş hücrelerden oluşan sinoatrial (SA) düğüm; sağ atriyumda vena kava superiorun sağ atriyumuna giriş yerinin hemen altında yer almaktadır. Sinoatrial düğüm hücreleri, daha hızlı uyarı oluşturma yeteneği göstermekte ve kalbin pacemaker fonksiyonunu üstlenmektedir. Sinoatrial düğümde oluşan uyarı her iki atriyumda yayılır. Atrioventriküler (AV) noda ulaşan uyarı kalbin iskeleti olarak bilinen, atriyumları ventriküllerden ayıran fibröz bir yapı ile karşılaşır. Bu fibröz yapı elektriksel uyarının ventriküllere geçmesini engeller. Böylece elektriksel uyarı, özel olarak hazırlanmış AV ileti sistemi olan AV düğüm ve his demeti yoluyla ventriküllere ulaşır ve purkinje lifleriyle tüm ventrikül hücrelerine yayılır (209).

Aritmi kalbin elektriksel sisteminin bozukluğu ve kalp ritminin düzensizleşmesi olarak tanımlanabilir. Aritmi; miyokard hastalıkları, kapak hastalıkları ve bunların miyokard üzerine olan etkileri, perikardiyal hastalıklar, arteriyel veya pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, ilaçlar, elektrolit bozuklukları, hipoksi, psikovejetatif faktörler, nörolojik olaylar ve hipertiroidi gibi çeşitli hastalıklar ve ya durumlara bağlı olarak görülebilmektedir (209).

Kalp sinüs ritminde iken kalbin diğer ritim oluşturan atriyum, AV nod, his demeti ve purkinje hücreleri baskılanır. Sinüs hızı azaldığında veya bu latent uyarı bölgelerinin hızı arttığında otomatik ritimler (Latent Escape Pacemakerlar) ortaya çıkmaktadır. Normal kalp dokusu iletim ve refrakter dönem açısından homojendir. Uyarı, SA düğümünden çıkıp purkinje sistemine ulaştığında ventrikülün düzenli depolarizasyonunu sağlayarak sonlanır. Ancak tek yönlü blok, merkezde uyarı almayan bölge ya da hızın yavaşlaması gibi durumların varlığında uyarının yenilenmesi ile kendi kendine sürdürmesinin neden olduğu reentry aritmileri görülebilmektedir.

2.3.2. Aritmi Değerlendirilmesinde EKG Tetkikinin Kullanılması

Kalbin elektriksel aktivitesinin kâğıt üzerine kaydedilmesi ve yorumlanmasına elektrokardiyografi, elde edilen veriye elektrokardiyogram (EKG) denilmektedir. EKG tetkiki birçok kardiyak problemin tanı ve tedavisini yönlendirmede önemli bir kaynaktır. Bipolar standart elektrodlar, unipolar ekstremita elektrodları, unipolar prekordiyal elektrodlar ile EKG kaydı alınır. EKG 25 mm/sn hız ve 1 mV olarak kaydedilir. Kollar

yanlara bırakılmış ve bacaklar düz uzatılmış supin pozisyonda, hasta hareketsiz dinlenme pozisyonunda iken çekilmelidir (210).

Sinoatrial düğümünden yani sağ atriumdan başlayan elektriksel uyarı ileti yolları ile sola doğru yayılır. Bu aktivasyonlar esnasında P, Q, R, S, T ve U dalgaları oluşur. İzoelektrik çizgi denilen bazal çizginin üzerindeki dalgalar pozitif, altındaki dalgalar negatif olarak belirtilir. Dalgalar arası kesimler segment, dalgalar arasındaki uzaklık ise interval olarak tanımlanmaktadır (210).

P dalgası, atriyumların depolarizasyonunu göstermektedir. Normal süresi 0.08-0.10 sn, yüksekliği 2.5 mm'dir ve en iyi D2'de değerlendirilmektedir. PR aralığı, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan uzaklıktır. Uyarının AV ileti süresi olup, AV kavşaktaki gecikme zamanını da içermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde 0.12-0.20 sn'dir. QRS kompleksi, ventriküllerin depolarizasyonunu göstermektedir. QRS aralığı; Q dalgasının, Q yok ise R dalgasının başlangıcından S dalgasının bitimine kadar olan uzaklıktır. Normal süresi frontal derivasyonlarda 0.06-0.10 sn, göğüs derivasyonlarda ise 0.11 sn'dir. Normal şartlarda süresi 0,10 sn 'den daha kısa olmamalıdır. QRS kompleksindeki dalgaların boyu V5-6 da 25 mm; DI, aVL derivasyonlarında 20 mm'den fazla olmamalıdır. ST segmenti, QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadardır. Ventrikül depolarizasyonu ve repolarizasyonu arasındaki sıfır potansiyeli periyodunu göstermekte olup izoelektrik çizgi üzerindedir. T Dalgası, ventriküllerin repolarizasyonunu göstermektedir. QT intervali, QRS kompleksi başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralıktır. Ventriküllerin depolarize ve repolarize olması için gereken zaman aralığını gösterir. 300-440 msn arasında normal süresidir.

Aritmi tanısı koymada en çok kullanılan tetkik elektrokardiyografidir. Aritmi şüphesi ile başvuran bir hastada EKG tamamen normal olabileceği gibi mevcut aritmeyi de yakalayabilir. Hastanın aritmisi olsa da o esnada yakalanamadığı durumlar da EKG normal olabilir. Böyle durumlarda en az 24 saat hastanın üzerinde kalan holter cihazı takılarak aritmileri tespit etme ihtimali artmaktadır.

2.3.3. Aritmi Riskinin Non-invaziv Göstergeleri

EKG' de P dalgası, atriyal depolarizasyonu; QT aralığı ise ventrikülün depolarizasyon ve repolarizasyon zamanını yansıtmaktadır. QT ve P dalga dispersiyonu, atriyumun ve ventrikülün bölgesel heterojenitesini ve repolarizasyon anormalliklerini göstermektedir (209).

Standart 12 derivasyonlu EKG’de en uzun P dalga süresi P maksimum olarak, en kısa P dalga süresi P minimum olarak tanımlanır. Tüm derivasyonlarda P dalga süresinin ölçümü sonucunda maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark P dalga dispersiyonu (PDD) olarak tanımlanmıştır (211). Sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum içi ve atriyumlar arasındaki iletim süresi P dalga süresi kullanılarak hesaplanabilmektedir. Atriyum içi ve atriyumlar arası ileti heterojenitesi elektrokardiyograma farklı p dalga süreleri olarak yansıyabilir, bu da daha büyük p dalga dağılım değerleri anlamına gelebilmektedir. Heterojen atriyal elektriksel aktivitenin varlığında atriyal reentry oluşumunun artacağı ve bu nedenle atriyal fibrilasyon gelişme olasılığını yansıtacağı gösterilmiştir (212). Yapılan bir çalışmada, paroksizmal atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastaların tanımlanması için ≥ 40 ms P dalga dispersiyon değerlerinin %83 duyarlılık, %85 özgüllük ve %89 pozitif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. P dalga dispersiyonu, sol atriyal dilatasyon ile değişen iletimi yansıtan ve yüzeysel elektrokardiyografiden saptanabilen, çok düşük maliyetli ve kolay bir tekniktir. Atriyal fibrilasyon riskinin değerlendirilmesinde P dalga dispersiyonu kullanılabilir (212). Birçok farklı araştırmada atriyal ileti anormallikleri ile paroksizmal atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (213, 214).

Yüzeysel elektrokardiyografide, QT intervalinin ventriküler elektriksel potansiyelin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. QT intervalinde olan uzamanın aritmi riskini artırdığı, ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümler için bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (215, 216). Elektrokardiyografide farklı derivasyonlarda QT intervali ölçümleri arasında değişkenlikler mevcuttur. Bu nedenle bir derivasyondan elde edilen QT interval süresi kalbin tüm repolarizasyonu hakkında bilgi veremez. Farklı derivasyonlarda QT interval değişikliğinin saptanması ile “QT dispersiyonu(QTd)” kavramı ortaya çıkmıştır (217). QTd, QT interval süresinin EKG de derivasyonlar arasındaki farklılığı olarak tanımlanmaktadır. Maksimum QT süresinden minimum QT süresinin çıkartılması ile QTd hesaplanabilir. Hem manuel hem de otomatik ölçümlerde, düşük T dalga amplitüdü (218, 219), T dalgasının U ve / veya P dalgaları ile birleşmesi ve T dalgasının morfolojisi QT interval ölçümünü etkilemektedir. QTd değeri değişken bir aralığa sahiptir. Yapılan bir araştırmada sağlıklı bireylerde QTd değeri 10-71 ms arasında saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet ile değişiklik tespit edilmemiştir (220). Yapılan çalışmaların sonucunda, genel popülasyonda QT ve düzeltilmiş QT dispersiyon ölçümünün, kardiyak mortalite riskini tahmin etmek için kullanılabilecek bir değer olduğu düşünülmektedir (221,222). Prospektif yapılan bir

çalışmada QTd uzun olanlarda kardiyak ölüm riskinin 4 kat arttığı saptanmıştır (223). Fibrozis ve iskemi zemininde lokal alanlarda ileti gecikmesine bağlı QTd artabilir. QTd aralığının uzaması, farklı bölgelerde repolarizasyonda homojen olmayan ileti hızı ve reentry oluşması sonucunda kardiyak aritmilere neden olabilmektedir. Repolarizasyonda homojenliğin bozulmasının malign ventriküler aritmiye neden olabileceği bilgisine dayanarak QT intervalindeki varyasyonların aritmojenite için bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (224).

Tpeak-Tend süresi (Tp-e); T dalga tepe noktasının izoelektrik hatta izdüşümü (Tp) ile T dalgasının inen kısmına teğet olarak çizilen çizginin izoelektrik hat ile kesiştiği nokta (Te) arasındaki aralık olarak tanımlanmaktadır. Ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonunu göstermektedir. Tp-e aralığındaki uzamanın ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıttığı ve bu nedenle ventriküler aritmilerin belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (225-227). Yapılan çalışmalar sonucunda Tp-e QT oranının (Tp-e / QT) ve Tp-e QTc (düzeltilmiş QT) oranının (Tp-e / QTc) kalp hızı değişiminden bağımsız olduğu için daha doğru olarak transmural repolarizasyon dispersiyonunu yansıtabileceği ve non-invaziv aritmi göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (228-230).

Kardiyak aksiyon potansiyelinin depolarizasyonu ve repolarizasyonu arasındaki kardiyoelektrofizyolojik denge (İCEB), aritmi gelişim riskinin non-invaziv belirteci olarak hayvan çalışmasında tanımlanmıştır. İCEB, yüzeysel elektrokardiyografide QT intervalinin QRS aralığına bölünmesiyle ölçülmektedir. İCEB' deki önemli değişiklikler kardiyak elektrofizyolojideki bir dengesizliği yansıtabilir ve bu nedenle kardiyak aritmileri öngörebilir. Özellikle uzun QT ile ilişkili aritmiler ile torsades de pointes (TdP) benzeri olmayan ventriküler taşikardi-fibrilasyon arasında ayırım yapma potansiyeli nedeniyle kardiyak aritmiler için potansiyel riski belirlemede mevcut biyobelirteçlere göre avantaja sahip olabilir. İCEB, elektrofizyolojik çalışma ile invaziv olarak ölçülebilen ve aritmi gelişiminde önemli rol oynayan klasik kardiyak dalga boyu (λ) ($ERP \times CV = \text{efektif refrakter periyodu} \times \text{iletim hızı}$) ile eşdeğer olarak değerlendirilmiştir (231) .

2.3.4. Kardiyak Fibrozis

Kardiyak fibrozis ECM proteinlerinin birikimine bağlı olarak interstisyel alanın genişlemesi olarak tanımlanabilir. Genellikle kardiyomiyosit hasarına yanıt olarak aktive olan onarıcı sürecin sonucudur (232). Kardiyak fibrozis, elektriksel iletimi bozarak ve

reentry devrelerinin oluşmasına neden olarak, ritim bozukluklarının patogeneğinde rol oynamaktadır (233). Bozulmuş kalp fonksiyonuna katkıda bulunan kardiyomiyositlerin hipertrofisi ve işlev bozukluğu da bu patolojik sürecin bir sonucu olabilmektedir (234). Ayrıca perivasküler bölgedeki inflamasyon ve fibrozis, dokuların oksijen ve besin maddelerine erişimini azaltabilir, patolojik remodeling yanıtını arttırabilir (235).

Etiyolojiden bağımsız olarak, kardiyak fibrozis miyokardiyal mast hücre popülasyonunun genişlemesi ile ilişkilendirilmiştir (236). TNF- α aşırı ekspresyonuna bağlı fibrotik kardiyomiyopati modelinde, mast hücresi ve fibroblast arasındaki etkileşimin kardiyak fibrozis gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (237). Mast hücrelerinden fibroblast aktive edici sitokinler ve büyüme faktörleri salınabilmektedir. Mast hücrelerinin hasarı takiben degranülasyonu; fibrotik yanıtı tetikleyebilecek veya güçlendirebilecek fibrojenik araçların salınmasıyla sonuçlanabilmektedir (232). Bununla birlikte, bu fibrojenik araçlar; makrofajlar, lenfositler, vasküler hücreler ve kardiyomiyositler dahil olmak üzere kardiyak fibrozis ile ilgili diğer birçok hücre tipi tarafından da sentezlenebilmektedir. Bu nedenle mast hücrelerinin görece katkısı belirsizdir. Mast hücrelerine sınırlı lokalizasyonları nedeniyle, histaminin ve mast hücrelerine özgü proteazlar olan triptaz ve kimazın, mast hücrelerinin fibrotik sürece olan katkısını gösterebilecekleri düşünülmektedir (238). Mast hücre mediyatörü olan triptaz; fibroblast aktivasyonuna, proliferasyonun uyarılmasına(239) ve kollajen-I sentezinin indüklenmesine(240) aracılık etmektedir. Triptazın fibrojenik etkilerini ve fibrotik kalpte triptaz pozitif mast hücre artışını destekleyen çok sayıda in vitro yapılan çalışmanın sonuçları mevcuttur (236, 241).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2020/2675 sayılı olur kararı ve Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Erişkin İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları polikliniğine Ekim 2020 ile Ekim 2021 tarihleri arasında Hymenoptera venomu ile ilişkili geniş lokal veya sistemik reaksiyon öyküsü olan ve venom sIgE pozitif olan 18-65 yaş aralığında 62 hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. HVA tanısında EAACI ve AAAAI tarafından yayınlanan kılavuzlar dikkate alınmıştır (2,142,242). Kontrol grubu olarak ise aynı zaman dilimi içerisinde NEÜ Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvurmuş herhangi bir kardiyak patolojisi tespit edilmemiş 18-65 yaş aralığında 50 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna dahil edilen kişiler alerjik hastalıklar yönünden de değerlendirilmiş olup, arı alerji öyküsü olmayan (geniş lokal veya sistemik reaksiyon gelişmemiş) kişiler dahil edilmiştir. Arı alerjisi öyküsü olan hastalarda gelişen reaksiyonun tipini ve şiddetini değerlendirmek için hasta ile yüz yüze görüşüp anamnez alınmıştır.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına göre gerçekleştirildi. Gönüllülere çalışma hakkında detaylı bilgiler verildi ve gönüllü olması halinde aydınlatılmış onam formları imzalatılarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza; bilinen kardiyak veya herhangi bir organ sistemle ilişkili kronik hastalığı olan, elektrokardiyografik bulguları etkileyebilecek ilaç kullanımı olan, sistemik mastositoz gibi mast hücre ilişkili hastalığı olan, morbid obez bireyler ile gebeler ve gönüllü olmayan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilenlerin demografik verileri, atopik hastalık öyküsü, arı sokması ile olan öyküsü, gelişen reaksiyonun türü, anafilaksi gelişip gelişmediği ve reaksiyonun nasıl tedavi edildiği gibi veriler de kaydedilmiştir. 24 saatten uzun süren ≥ 10 cm olan sokulan bölgeye sınırlı kızarıklık ve şişme geniş lokal reaksiyon, sokma bölgesinden uzakta bir veya daha fazla sistemde semptom ve bulgulara neden olan reaksiyonlar ise sistemik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Sistemik reaksiyonların şiddeti Ring ve Messmer sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Grade 3-4 şiddetli sistemik reaksiyon olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda başvuru anında venom sIgE, total IgE ve bazal triptaz; kontrol grubunda ise total IgE ve bazal triptaz tayini için serum örnekleri alınmıştır. Hasta grubunda uygulanan testler son sokma reaksiyonundan en az 4-6 hafta sonra yapılmıştır. Alınan serum

örnekleri analiz yapılana kadar uygun koşullar altında -80 °C'de bir dondurucuda saklanmıştır. Bilim dalımızın laboratuvarında total IgE, venom (*Apis mellifera* ve *Vespa vulgaris*) sIgE antikor seviyeleri ve total triptaz düzeyleri, CAP floroenzim yöntemi (ImmunoCAP Triptase, Unicap 100; Phadia, Uppsala, İsveç) kullanılarak ölçülmüştür. Hastalar total IgE düzeylerine göre grup 1, <50 kUa/L (hafif düzey); grup 2, 50 –250 kUa/L (orta seviye); ve grup 3, >250 kUa/L (yüksek seviye) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır(243). SIgE değerlerinin değerlendirilmesinde CAP sınıflandırması (sınıf 0, 1, 2, 3, 4 ,5 ve 6) kullanılmıştır. Venom için $\geq 0,35$ kUa/L spesifik IgE antikor değerleri pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Triptaz ölçümü için saptama sınırı 1,0 μg /L olarak; 11,4 μg / L (genel popülasyonun 95. persentil) ve daha yüksek seviyeleri yüksek olarak kabul edilmiştir.

Deri prick testi Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında deneyimli hemşire tarafından 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 hasta ve kontrol grubunda yapılmıştır. İnhaler alerjenler dahil olmak üzere standart bir panel kullanılarak yapılmıştır: ev tozu akarları, çim poleni karışımı, ağaç karışımı, yaban otları, hamam böceği, kedi, köpek ve lateks (ALK-Abello, Horsholm, Danimarka). Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılmıştır. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirilmiştir. Standart olarak testte negatif kontrole göre çapı 3 mm'den fazla olan bir kabarıklık pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir.

Elektrokardiyografik değerlendirme NEÜ Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine daha önceden Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) ile alınmış EKG cihazlarıyla yapılmıştır. Kontrol ve hasta grubuna 15 dakikalık dinlenme sonrasında, supin pozisyonundayken; hızı 25 mm/sn amplitüdü ise 10 mv olan 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların elektrokardiyogramları Epson marka Workforce DS-770 model cihaz ile taranarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bir kardiyolog tarafından bilgisayar ortamına aktarılan görüntüler Windows fotoğraf görüntüleyici yardımıyla büyütülerek Pixel-Ruler programı yardımıyla her bir EKG için ölçülen parametreler kayıt altına alınmıştır. Kalp hızı, 1500'ün iki ardışık R-R arasındaki küçük kare sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. P dalgası ölçümü için P dalga konveksitesinin başladığı ilk nokta ile bittiği son nokta baz alınmıştır. QT intervalinin ölçümü için Q dalgasının veya Q dalgası yokluğunda R dalgasının başladığı ilk nokta ile T dalgasının bittiği son nokta baz alınarak ölçüm yapılmıştır. Tüm derivasyonlarda QT interval

ölçümü yapılmıştır. Düzeltilmiş QT (QTc) değeri, Bazett formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) ile hesaplanmıştır. Tüm derivasyonda P dalgası süresi hesaplanarak; maksimum P dalgası (P max) ve minimum P dalgası (P min) saptanmış olup P dalgası dispersiyonu (PDD), P max ve P min değerlerinin farkı ile hesaplanmıştır ($PDD = P \text{ max} - P \text{ min}$). PDD değeri çalışmaya katılan tüm bireylerde hesaplanmıştır. Tp-e ölçümü için V5 derivasyonu kullanılmıştır. T dalgasının zirve noktası ile T dalga konveksitesinin bittiği son nokta baz alınarak hesaplanan Tp-e değeri QT değerine bölünerek Tp-e / QT hesaplanmıştır. İCEB değerlendirilirken D2 ve V5 derivasyonlarında QT intervali ölçülmüş olup analiz için en uzun QT intervali seçilmiştir. Aynı derivasyonlarda QRS aralığı da hesaplanmış olup İCEB değeri belirlenmiştir. Elektrokardiyografik parametre sonuçlarının değerlendirilmesi yardımcı araştırmacı olan kardiyoloji öğretim üyesi tarafından yapılmıştır.

3.1. Örneklem Büyüklüğü (Güç Analizi)

Örneklem büyüklüğü G* Power 3.1.9.7 programı kullanılarak belirlenmiştir. Minimum örneklem sayısı (t-testleri, iki bağımsız ortalama arasındaki fark; power (1-β) %80, α:0.05, etki büyüklüğü (d):0.50) toplam 98 kişi (kontrol grubu:49, hasta grubu:49) olarak bulunmuştur. Çalışmanın örneklem sayısı, power analizi ile hesaplanan minimum örneklem sayısından biraz daha yüksek sayıda olacak şekilde (toplam 112 kişi; kontrol grubu:50, hasta grubu:62) planlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenerek değerlendirilmiştir. Sayısal verilerinin incelenmesinde ortalama ± standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum değerleri; kategorik verilerin incelenmesinde sayı ve yüzdelikler kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) değerlendirildi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise; Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Korelasyon analizinde verilerin normal dağılıma sahip olması durumunda Pearson korelasyon katsayısı, verilerin normal dağılmadığı durumda ise Spearman korelasyon katsayısı tercih edildi. Korelasyon katsayısı (rho) 0,2-0,4; zayıf, 0,4-0,6; orta, 0,6-0,8; güçlü, 0,8-1,0; çok güçlü ilişkili olarak yorumlandı. P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya Ekim 2020 - Ekim 2021 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, arı sokması sonrası geniş lokal veya sistemik reaksiyon öyküsü olan, venom sIgE pozitif olarak saptanan 62 hasta ile kontrol grubu olarak adlandırılan 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları çalışma grupları olarak adlandırıldı. Arı alerjisi olan hastaların yaş ortalaması 39.16 ± 12.63 yıl olup %67.74'ü erkekti. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise yaş ortalaması 38.18 ± 8.96 yıl olup yine %67.74'ü erkekti. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri benzerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait demografik özellikler.

Değişkenler	Hasta grubu (n=62)	Kontrol grubu (n=50)	p
Yaş (yıl), ort $\pm$ SD	39.16 $\pm$ 12.63	38.18 $\pm$ 8.96	0.841
Cinsiyet, n (%)			1.000
Kadın	%32.26	%32.26	
Erkek	%67.74	%67.74	

Ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Hastalardan alınan anamneze göre, çalışmamızda reaksiyona neden olan arı cinsi olguların %45.16'sında bal arısı, %45.16'sında yaban arısı, %9.6'sında ise bilinmiyordu. Hasta grubuna dahil edilen olguların 12'sinde (%19.35) geniş lokal reaksiyon, 50'sinde (%80.65) ise sistemik reaksiyon öyküsü mevcuttu. Sistemik reaksiyon şiddeti olguların %64.51'inde 1. veya 2. derece, %16.12'sinde ise 3. veya 4. derece yani şiddetli sistemik reaksiyon olduğu belirlendi. Hasta grubuna dahil edilenlerden sistemik reaksiyon öyküsü olan kişilere VİT önerildi. Sistemik reaksiyonu olan kişilerin %28 'inde VİT uygulandı. Hasta grubunun %30.64 'ünde atopik hastalık öyküsü mevcut olup bu olguların da %31.5'inde astım, %15.7'sinde alerjik rinit, %36.8 'inde ilaç alerjisi, %15.7'sinde ise kronik ürtiker/anjioödem öyküsü mevcuttu. İnhaler alerjenler kullanılarak yapılan deri prick testi sonucunda hasta grubunun %61.29'unda sonuç negatif olarak bulundu. İnhaler alerjenlere duyarlılığı saptanan 24 olgunun %62.5 'inde polenler, %12.5' inde ev tozu akarları, % 12.5' inde evcil hayvanlar ve %12.5' inde hamam böceği duyarlılığı bulunmuştur. Hasta grubunda total IgE seviyesi medyan değeri 115 (17.2-1330) kUa/L olarak saptanmıştır. Venom sIgE (apis mellifera, vespula vulgaris) bakılması sonucunda 62 hastanın 20' sinde (%32.25) apis mellifera sIgE, 23' ünde (%37.09) vespula vulgaris sIgE, 19'unda (%30.64) ise apis mellifera ve vespula vulgaris sIgE pozitif olarak bulunmuştur. Triptaz seviyesinin medyan değeri hasta grubunda 2.49 (1-13.2) $\mu\text{g} / \text{L}$ 'dir. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar özellikler tablo 4.2 de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar özellikler.

Değişkenler			Hasta grubu (n=62)
Arı cinsi, n (%)	Bal arısı		28(45.16)
	Yaban arısı		28(45.16)
	Bilinmiyor		6(9.6)
Reaksiyon türü, n (%)	Geniş lokal		12(19.35)
	Sistemik	Grade 1	14(22.5)
		Grade 2	26(41.9)
		Grade 3	8(12.9)
		Grade 4	2(3.2)
VİT uygulandı mı? n (%)	Evet		14(22.58)
	Hayır		48(77.41)
Atopik hastalık öyküsü, n (%)	Var	Astım	6(9.67)
		Alerjik rinit	3(4.83)
		İlaç alerjisi	7(11.29)
		Kronik ürtiker/anjioödem	3(4.83)
	Yok		43(69.35)
Deri prick testi, n (%)	Pozitif	Polenler	15(24.1)
		Ev tozu akarları	3(4.8)
		Evcil hayvan	3(4.8)
		Mantar sporları	0(0)
		Hamam böceği	3(4.8)
	Negatif	38(61.29)	
Total IgE seviyesi, medyan(min-max), kUa/L			115 (17.2-1330)
Venom sIgE ≥0,35 kUa/L, n (%)	Apis mellifera		20(%32.25)
	Vespula vulgaris		23(%37.09)
	Apis mellifera+vespula vulgaris		19(%30.64)
Bazal triptaz seviyesi, medyan(min-max), µg/L			2.49(1-13.2)

min: minimum; max: maksimum

Çalışma gruplarına uygulanan deri prick testi sonucunda hasta grubunun %38.71'inde(n=24) kontrol grubunun ise %12'sinde(n=6) inhaler alerjenlere duyarlılık saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre inhaler alerjenlere duyarlılık daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.0008).

Hasta grubunda bakılan total IgE düzeyi ortalama 255.09 ± 39.35 kUa/L, kontrol grubunda ise 29.53 ± 5.79 kUa/L olarak saptanmıştır. Hasta grubunda total IgE düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.0001). Total IgE düzeyi ile sistemik reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.3989).

Sistemik reaksiyon şiddeti cinsiyetler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup her iki cinsiyet için benzer bulunmuştur (p= 0.5862).

Hasta grubuna ait olgularda artan yaş ile sistemik reaksiyonların şiddeti arasında Spearman korelasyon analizine göre zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($\rho=0.29$, $p=0.0373$). Sistemik reaksiyon şiddetine göre yaş ortalaması tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Sistemik reaksiyon şiddeti ve yaş ortalamaları.

Sistemik Reaksiyon Şiddeti	N	Yaş Ortalamaları(yıl)	P
Grade 1	14	31.07	0.0373
Grade 2	26	39.19	
Grade 3	8	44.5	
Grade 4	2	36.5	
	50	37.69	

Reaksiyon türüne göre reaksiyon başlama süreleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda geniş lokal reaksiyon öyküsü olan hastalarda semptomların ortalama başlama süresi 28.33 dakika (dk.), sistemik reaksiyon öyküsü olan olgularda ise 14.60784 dk. olarak bulunmuştur. Sistemik reaksiyon öyküsü olan grupta, geniş lokal reaksiyon öyküsü olan gruba göre 13.73 dk. daha kısa bulunmuştur (tablo 4.4). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0001$).

Tablo 4.4. Reaksiyon türlerine göre semptomların başlama süreleri

Reaksiyon türü	n	Semptomların ortalama başlama süresi ortalama±SD (dk.)	P
Geniş lokal	12	28.33±14.2	0.0001
Sistemik	50	14.6±7.81	
	62	17.2±10.7	

Sistemik reaksiyon şiddetine göre reaksiyon başlama süreleri değerlendirildiğinde sistemik reaksiyon öyküsü olan olguların tamamında reaksiyon arı sokmasının ardından ilk yarım saat içerisinde başlamıştır. Reaksiyon şiddeti grade 1 olanların %14,2’sinde, grade 2 olanların %46,1’inde, grade 3 olanların 87,5’inde grade 4 olanların ise %100’ünde reaksiyonlar arı soktukten sonra ilk 10 dk. içerisinde başlamıştır. Reaksiyon başlama süresi ile sistemik reaksiyon şiddeti arasında Spearman korelasyon analizine göre yüksek düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmış olup reaksiyon başlama süresi kısaltıkça reaksiyon şiddetinin arttığı gösterilmiştir ($\rho=-0.6016$, $p= 0.0001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sistemik reaksiyon şiddeti ve reaksiyon başlama süreleri.

Reaksiyon başlama süresi (dk.)	Sistemik reaksiyon şiddeti				Total	P
	Grade 1 (n:14)	Grade 2 (n:26)	Grade 3 (n:8)	Grade 4 (n:2)	n:50	0.0001
0-5	-	4	6	1	11	
5-10	2	8	1	1	12	
10-20	8	12	1	-	21	
20-30	4	2	-	-	6	
	14(%28)	26(%52)	8(%16)	2(%4)	50	

Çalışma grubunda ortalama bazal triptaz değeri cinsiyetler arası karşılaştırıldığında erkeklerde daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0157$). Ancak hasta ve kontrol grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde ortalama bazal triptaz değeri yine erkeklerde daha yüksek saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.0734$, $p=0.0655$). Hastaların yaşı ile ortalama bazal triptaz değeri karşılaştırıldığında ise yaş arttıkça triptaz değerinde de artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.1454$).

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ortalama serum bazal triptaz düzeyi $2.982 \pm 1.98 \mu\text{g} / \text{L}$, kontrol grubunda ise $1.915 \pm 1.43 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak bulunmuştur. Hasta grubunda triptaz ortalaması kontrol grubuna göre $1.067 \mu\text{g} / \text{L}$ daha yüksek olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.0009$). Hasta grubunda geniş lokal reaksiyon öyküsü olanlarda ortalama triptaz değeri $1.46 \pm 0.80 \mu\text{g} / \text{L}$, sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda $3.62 \pm 2.03 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak saptanmıştır. Sistemik reaksiyon öyküsü olan olgularda sistemik reaksiyon şiddeti ile serum bazal triptaz ortalama değeri arasında Spearman korelasyon analizine göre orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olup reaksiyon şiddeti arttıkça ortalama triptaz değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($\rho:0.5882$, $p=0.0001$) (tablo 4.6).

Tablo 4.6.Sistemik reaksiyon şiddeti ve triptaz ortalama değerleri

Sistemik Reaksiyon Şiddeti	n	Ortalama bazal serum triptaz ($\mu\text{g} / \text{L}$)	p
Grade 1	14	1.71 ± 0.750	0.0001
Grade 2	26	3.67 ± 1.679	
Grade 3	8	4.90 ± 3.01	
Grade 4	2	11.15 ± 2.82	
	50	3.62 ± 2.03	

Anafilaksi tablosu gelişip deri mukoza bulguları mevcut olan olgularda serum bazal triptaz ortalama değeri $3.3 \pm 1.7 \mu\text{g} / \text{L}$, deri mukoza bulgularının yokluğunda ise bu değer

6.0±4.5 µg / L olarak saptanmıştır. Anafilaksi deri mukoza bulgularının varlığı ile bazal triptaz ortalama değeri Spearman korelasyon analizine göre karşılaştırıldığında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmış olup anafilaksi deri mukoza bulguları olmayan grupta deri mukoza bulguları olan gruba göre ortalama triptaz değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (rho=-0.4048 p=0.0117).

Çalışma gruplarında EKG bulguları değerlendirildiğinde hasta grubuna ait olgularda ortalama p max 114± 24 ms, p min 51±18 ms ,PDD 63±25 ms, Tp-e süresi 80±12 ms, Tp-e / QT oranı 0.236±0.044, Tp-e / QTc oranı 0.215 ± 0.040, İCEB ise 6.367±1.994 olarak bulunmuştur.Kontrol grubuna ait olgularda ise p max 109± 24 ms, p min 42±10 ms, PDD 55±20 ms, Tp-e süresi 76±14 ms, Tp-e / QT oranı 0.217±0.039, Tp-e / QTc oranı 0.194±0.048, İCEB ise 7.123±2.085 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda hesaplanan PDD değerleri kontrol grubuna göre ortalama 7,3806 ms daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.088). P min, P max, Tp-e süresi, İCEB değerleri incelendiğinde PDD değeri ile benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.290, p=0.3054, p=0.141, p=0.053). Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranları incelendiğinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0.01, p=0.008) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre elektrokardiyografi bulguları

Değişkenler	Çalışma grupları	Ortalama±SD	p
P max(ms)	Hasta	114± 24	0.3054
	Kontrol	109± 24	
P min(ms)	Hasta	51±18	0.290
	Kontrol	42±10	
PDD (ms)	Hasta	63±25	0.088
	Kontrol	55±20	
Tpeak-Tend süresi (ms)	Hasta	80±12	0.141
	Kontrol	76±14	
Tp-e / QT oranı	Hasta	0.236±0.044	0.015
	Kontrol	0.217±0.039	
Tp-e / QTc oranı	Hasta	0.215 ± 0.040	0.008
	Kontrol	0.194 ± 0.048	
QT /QRS (İCEB)	Hasta	6.367±1.994	0.053
	Kontrol	7.123±2.085	

Çalışma gruplarında kadınlarda ortalama PDD değerleri erkeklere göre ortalama 9 ms daha düşük bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.446). P min, P max, Tp-e süresi, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri incelendiğinde de cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0.985, p=0.155, p=0.249,

p=0.859, p=0.7613, p=0.057). Bir birimlik yas artışında PDD değerinde ortalama 0.04 ms artış görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.446). Tp-e süresi, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerlerinde de yaş ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0.6723, p=0.9909, p=0.8324, p=0.5591). Artan yaş ile p min ve p max değerleri Spearman korelasyon analizine göre karşılaştırıldığında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (rho: 0.23, p=0.011; rho:0.21 p=0.0255).

Hasta grubunun içinde triptaz seviyeleri ile PDD değerlerini karşılaştırırsak, PDD değeri >40 ms olan hastaların triptaz seviyeleri ortalama olarak 0.7 µg / L daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p =0.04). Bu da bize PDD değeri ile triptaz arasında pozitif bir ilişki olabileceğini göstermektedir (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta grubunda PDD ile triptaz ortalamalarının karşılaştırılması.

Değişkenler	N	Serum bazal triptaz ortalama (µg / L) ±SD	P
PDD (ms)			
≤ 40	30	2.6±1.52	0.04
> 40	32	3.3±2.31	
	62	2.98±1.98	

Hasta grubunda P min, P max, Tp-e süresi, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri ile triptaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.7218, p=0.2417, p=0.1075, p=0.2343, p=0.4767, p=0.916).

5. TARTIŞMA

İnsanların %94,5'i hayatlarında en az bir kez Hymenoptera türlerinin sokmasına maruz kalmaktadır. Sokma sonrasında sistemik ve bazen ölümcül alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir (6). Anafilaksiden kaynaklanan böcek sokması ölümlerinin insidansı 0.03–0.48/1000000 arasındadır. Ölümcül venom anafilaksisi, anafilaksiye bağlı tüm ölümlerin %20'sini oluşturmaktadır. Venom alerjilerinde ölümler genellikle gelişen aritmiler nedeniyle olmaktadır (20).

Mast hücresi ile kardiyak fibrozis bağlantısının incelendiği çalışmalarda artmış mast hücrelerinin fibrozis alanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup mast hücre kaynaklı mediyatörlerin doku onarımı ve fibrozis patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmüştür (205-207). Mast hücre granüllerinde bulunan TNF- α , TGF- β , IL-4, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi fibrojenik araçlar, makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere kardiyak fibroziste rol oynayan diğer birçok hücre tipi tarafından da sentezlenir (244). Mast hücre mediyatörü olan triptaz; akciğer (203), böbrek (204) ve deri (192) başta olmak üzere birçok dokuda fibrozis patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Triptazın etkisiyle PAR-2 aktivasyonu ve MAPK yolağının devreye girmesiyle kalp dokusu dışındaki fibroblastların fonksiyonuna aracılık etmesi sonucu fibrozis patogeneğine olan katkısı üzerinde durulmaktadır. Bahsi geçen yolağın kalpte de fibroze yol açan bir mekanizma olabileceği varsayılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İn vitro atrial fibroblast kültürü ile yapılan çalışmada ise triptazın, PAR-2 ve PPAR γ aktivasyonu sonrasında atrial fibroblastların profibrotik fenotipe dönüşmesine bağlı olarak proliferatif etkisinin başlayabileceği gösterilmiştir (208). Jennifer ve arkadaşlarının kardiyak fibroblast kültürü ile yaptığı başka bir çalışmada da benzer olarak triptaz ile PAR-2 etkileşimi sonrasında kollajen sentezinin gerçekleştiği gösterilmiştir (197). Kalpte meydana gelen fibrozisin aritmiye yatkınlık yaratabileceği ve fibrozis sonucu gelişen ileti kusurlarının EKG bulgularından elde edilen bazı non-invaziv aritmi göstergeleri ile ortaya konulabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda kardiyak fibrozis ile mast hücre ilişkisinin gösterilmesinden yola çıkarak mast hücrelerine sınırlı lokalizasyonları nedeniyle mast hücrelerine özgü proteaz olan triptazın elektrokardiyografik parametrelerle korelasyonunun değerlendirilmesi sonucunda bu ilişkinin gösterilebileceği düşünülerek çalışmamız planlanmıştır. Arı alerjisi olan hastalarda ölümün en sık nedeninin aritmilerden kaynaklandığı göz önünde bulundurularak; bu hastalarda aritmilere yatkınlığın serum bazal triptaz düzeyi ile olan ilişkisinin ortaya konulması durumunda, yüksek serum bazal triptaz düzeyi saptanan

olguların kardiyak açıdan takibinin yapılması gerektiği düşünülerek hasta popülasyonu olarak arı alerjisi olan olgular alınmıştır. Hayatı tehdit eden reaksiyonların gelişmesinde risk altındaki kişilerin belirlenmesinin klinik öneminden dolayı risk faktörü olabileceği düşünülen parametreler ile sistemik reaksiyon şiddeti arasındaki korelasyonlar da çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunu oluşturan olguların yaş aralığı 19-65 arasında olup ortalama 39.16 ± 12.63 yıldır. Çeşitli çalışmalarda yaş ortalamaları 32.8 ± 13.35 (7), 36 ± 19 (61), 40.6 ± 4.2 (6), 42.4 ± 19.6 (12), 43.4 ± 8.6 (245) yıl olarak değişmektedir. Çalışmamızdaki yaş ortalaması daha büyük hasta popülasyonu ile ülkemizde yapılan çalışma ile benzer bulunmuştur (6).

Lockey RF ve arkadaşları tarafından arı sokması sonrası reaksiyon öyküsü olan 3236 olgunun değerlendirildiği çalışmada %61.5'inin erkek (60), Clark ve arkadaşları tarafından 617 olgunun değerlendirdiği kohort çalışmada ise popülasyonun %58'inin erkek olduğu bildirilmiştir (61). Çalışmamızda reaksiyon öyküsü olan 62 hastanın %32.26'sı kadın %67.74'ü erkekti. Literatürde çok merkezli büyük hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da erkek olgular daha fazlaydı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda reaksiyona neden olan arı cinsinin genel popülasyonda daha çok yaban arısı olduğu belirtilmiştir (6, 246). Çalışmamızda reaksiyona neden olan arı cinsi olguların %45.16'sında bal arısı, %45.16'sında yaban arısı, %9.6'sında ise bilinmiyordu. Çalışmamızda bal ve yaban arılarının eşit sıklıkta olması, hasta popülasyonunun oluşturulduğu dönemin bal arılarının daha yoğun olduğu ilkbahardan yaz sonuna kadar olan dönemde daha ağırlıkta olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Geniş lokal reaksiyonların prevalansı, incelenen popülasyonlarda büyük ölçüde farklılık göstermiştir; %2,4 (10), %4,6 (11) ile %26,4 (12) arasında değişmektedir. Genel popülasyonda sistemik reaksiyon prevalansı ise %0,15- 3,3 arasındadır (15, 16). Clark ve ark. (2005), tarafından çok merkezli olarak yapılan çalışmada; arı sokması sonrası reaksiyon öyküsü olan 617 olgunun %58'ini lokal reaksiyonlar, %42'sini sistemik reaksiyonlar (%11'inde hafif sistemik reaksiyonlar, %31'inde ise birden fazla sistem tutulumu veya hipotansiyon ile tanımlanan şiddetli sistemik reaksiyonlar) oluşturmuştur (61). Bizim çalışmamızda hasta popülasyonunda olguların %19.35'inde geniş lokal reaksiyon %80.65'inde ise sistemik reaksiyon öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda sistemik reaksiyon oranının literatüre göre daha yüksek olmasının nedeni, geniş lokal reaksiyon yaşayan

kişilerin sistemik reaksiyon yaşayan kişilere göre hastaneye daha az başvurması kaynaklı olabileceği düşünüldü. Çok merkezli bir çalışmada; reaksiyon şiddeti Ring ve Messmer klasifikasyonuna göre derecelendirilmiş olup, olguların %15,2'sinde 1.derece, %63,4'ünde 2.derece, %21,0'ında 3.derece, %0,4'ünde 4.derece reaksiyon görüldüğü belirtilmiş olup erkek cinsiyet şiddetli sistemik reaksiyonlar için bağımsız risk faktörlerinden birisi olarak tanımlanmıştır (69). Bizim çalışmamızda yine Ring ve Messmer klasifikasyonuna göre grade 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %28, %52, %16, %4 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde sistemik reaksiyon öyküsü olan hastaların çoğunluğunu grade 2 sistemik reaksiyonu olan olgular oluşturmaktaydı. Ancak farklı olarak sistemik reaksiyon şiddeti her iki cinsiyet için benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.5862$).

Çalışmamızda, atopik hastalık öyküsü ve/veya inhalan alerjenlere karşı pozitif deri prick testi reaksiyonlarını kullanarak atopi varlığını araştırdık. Atopi sıklıkla serum total IgE düzeylerinde artış ile ilişkilidir. Ancak yüksek total IgE düzeyi, atopi varlığının değerlendirilmesi için uygun bir belirteç değildir, çünkü çok sayıda atopik olmayan koşulda da gösterilebilir (247). Total IgE düzeyi arı alerjisi tanısında ek bir parametre olarak kullanılmamaktadır (243). Çalışmamızda serum total IgE ortalama değeri ve deri prick testinin pozitiflik oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0008$). Venom alerjisi ile diğer alerjik durumlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Ancak inhalan alerjen duyarlılığı olan kişilerde (semptomatik veya asemptomatik) venom alerjenlerine duyarlılık daha yüksektir (24). Bizim çalışmamızda da arı alerjisi olan grupta inhalan alerjen (polen, ev akarı gibi) duyarlılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p=0.0008$). Total IgE düzeyi ile sistemik reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.3989$). Przybilla ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, total IgE ≥ 100 kU / L olan hastaların Hymenoptera sokmalarına total IgE <100 kU / L olan hastalara göre daha az şiddetli reaksiyon gösterdikleri ortaya konulmuştur (247). Sturm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise şiddetli anafilaktik reaksiyonların çoğu, total IgE seviyeleri düşük olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, total IgE düzeyleri yüksek olan hastalarda ağırlıklı olarak jeneralize cilt lezyonları gelişmiştir (243). Bilinen IgE aracılı hastalığı olanlarda total IgE düzeyi, önemli ölçüde alerjene spesifik IgE antikorları tarafından oluşturulur. Total IgE değeri nonspesifik bir belirteçtir ve venom alerjisinde risk faktörü olup olmadığını belirlemek için

daha geniş hasta grupları ile yapılan kapsamlı çalışmalara ihtiyacın olduğunu düşünmekteyiz.

Çok merkezli bir çalışmada, artan yaş ile şiddetli sistemik reaksiyonların sıklığı değerlendirilmiştir. Hasta grubuna ait 38 yaşından küçük olan olgularda grade 1-2 sistemik reaksiyon görülme yüzdesi %86,2 iken grade 3-4 sistemik reaksiyon görülme yüzdesi ise %13,8 olarak saptanmıştır. 38 yaş ve üzeri olan olgularda ise sırasıyla %70,6 ve %29,4 olarak bulunmuş olup artan yaş ile şiddetli sistemik reaksiyon sıklığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (69). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda kardiyovasküler komorbiditelerin yaşlılıkta artan yaygınlığının ya da kullanmak durumunda oldukları bazı ilaçların (β -bloker, ACEİ vb.) bu durum ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (59,69). Çalışmamızda hasta grubuna ait olgularda kardiyovasküler komorbidite veya bahsi geçen ilaç gruplarından herhangi birinin kullanımı olmamasına rağmen artan yaş ile sistemik reaksiyonların şiddeti arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bazal serum triptaz konsantrasyonunda yaşa bağlı artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,88). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaş arttıkça triptaz değerinde artış saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bazal triptaz konsantrasyonundaki artış ile ciddi sistemik reaksiyon riskinin de arttığı gösterilmiştir (3,69). Bu iki ilişki birlikte değerlendirildiğinde artan yaşa bağlı şiddetli sistemik reaksiyonda görülen artışın yaşa bağlı görülen serum bazal triptaz konsantrasyon artışından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sistemik reaksiyonlar genellikle arı sokmasını takiben 30 dakika içerisinde başlamaktadır. Reaksiyon ne kadar hızlı başlarsa daha şiddetli seyretme oranı da o kadar artmaktadır (1). Çalışmamızda da benzer şekilde sistemik reaksiyon öyküsü olan olguların tamamında reaksiyonun ilk yarım saat içerisinde başladığı ve reaksiyon başlama süresi kısaldıkça sistemik reaksiyon şiddetinin arttığı gösterilmiştir.

Bazal serum triptaz düzeyi vücuttaki mast hücre yükünün bir göstergesi olarak görülmekte ve şiddetli sistemik reaksiyon riski ile yakından ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda ortalama serum bazal triptaz düzeyi $2.982 \pm 1.98 \mu\text{g} / \text{L}$, sistemik reaksiyon olan hastalarda ise $3.62 \pm 2.03 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak bulunmuştur. Hasta grubuna ait olgularda triptaz medyan değeri $2.49 \mu\text{g} / \text{L}$ 'dir. Çok merkezli yapılan 962 olgunun değerlendirildiği çalışmada bazal triptaz ortalama değeri $5.84 \pm 8.36 \mu\text{g/L}$ medyan değeri ise $4.25 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak bulunmuştur (69). Yapılan bu çalışmada kardiyovasküler hastalığa ait ilaç kullanımı olan kişilerde hasta grubu içerisinde bulunmaktadır. Çalışmamızda hasta popülasyonuna ait olgularda kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin olmamasına bağlı

olarak ortalama ve medyan bazal triptaz deęerleri daha dūşūk saptanmıř olabilir. ūnkū eşlik eden kardiyovasküler hastalıęı olan kiřilerde reaksiyonun řiddetine bakılmaksızın serum bazal triptaz dūzeyleri daha yūksek bulunmuřtur (62). Çoęu laboratuvarı normalin ūst sınırı 11.4 $\mu\text{g} / \text{L}$ olsa da $> 8 \mu\text{g} / \text{L}$ seviyeleri bile řiddetli sokma reaksiyonları için artan riskle iliřkilendirilmiřtir (62,69). Bizim alıřmamızda grade 1 sistemik reaksiyonu olan olgularda bazal triptaz ortalama 1.71 $\mu\text{g} / \text{L}$ iken grade 4 sistemik reaksiyonu olan olgularda 11.15 $\mu\text{g} / \text{L}$ olarak bulunmuřtur ve reaksiyon řiddeti arttıkça ortalama triptaz deęerinde istatikselsel olarak anlamlı artıř saptanmıřtır. Literatūrde sistemik reaksiyon řiddeti ile triptaz arasındaki iliřkinin incelendięi birçok çalıřmada bazal triptaz seviyesindeki artıřın sistemik reaksiyon řiddetini önemli ölçūde arttırabileceęi gōsterilmiřtir (62,69,94,95).

Daha ūncesinde yapılan çeřitli çalıřmalarda cilt bulguları olmadan geliřen anafilaksi vakalarının daha řiddetli olma eęiliminde olduęu ve cilt bulguları yokluęunun daha yūksek serum bazal triptaz dūzeyi ile iliřkili olduęu bulunmuřtur (62,63). Çalıřmamızda anafilaksi tablosu geliřip deri mukoza bulguları mevcut olan olgularda serum bazal triptaz ortalama deęeri $3.3 \pm 1.7 \mu\text{g} / \text{L}$, deri mukoza bulgularının yokluęunda ise bu deęer $6.0 \pm 4.5 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak saptanmıřtır. Literatūr ile benzer olarak anafilaksi deri mukoza bulguları olmayan grupta deri mukoza bulguları olan gruba gōre ortalama triptaz deęeri istatikselsel olarak anlamlı yūksek bulunmuřtur ($p=0.0117$).

Atrial fibrilasyon (AF), yūksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinikte en sık gōrūlen aritmidir. Çeřitli alıřmalarda AF geliřiminde atriyal fibrozisin önemli bir mekanizma olduęu gōsterilmiřtir. Atriyal fibrozis, atriyal miyosit interstisyumunda anormal kollajen birikimi veya kollajen deęiřikliklerinin meydana geldięi ve anormal atriyal iletme yol açan patolojik sūreci ifade eder. Atriyal fibrilasyonu olan hastaların sol atriyal dokusundaki tip I-III kollajen ve fibronektin içerięinin sinūs ritminde olan hastalardan daha yūksek olduęu gōsterilmiřtir (248). Atriyal fibrozisin kardiyomiyositler arası mesafeyi ve anizotropik iletimi arttırması sonucunda atriyal iletim sūresini uzatarak AF için elektro-anatomik bir temel saęladıęı dūřūnūlmektedir (208,249,250). Çeřitli çalıřmalarda, paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) ūykūřü olan bireylerin, sinūs uyarılarının önemli ölçūde daha uzun intraatriyal ve interatriyal iletim sūresine sahip olduęunu gōsterilmiřtir. Bu durum yalnızca elektrofizyolojik olarak belirlenmekle kalmayıp, aynı zamanda 12 derivasyonlu yūzey elektrokardiyogramında ve sinyal ortalamaalı elektrokardiyogram kayıtlarında p dalgası uzaması olarak da gōsterilmiřtir (251-253). Elektrofizyolojik alıřmalar oldukça karmařık, zaman alıcı ve pahalı olup genel popūlasyon için tarama testi

olarak kullanılamaz. Sonuç olarak, AF gelişimi için basit elektrokardiyografik belirteçlerin tanımlanması en pratik yaklaşım olarak görülmektedir. Yapılan bir çalışmada PAF öyküsü olan hastaların tanımlanması için ≥ 40 ms PDD değerlerinin %83 duyarlılık, %85 özgüllük ve %89 pozitif prediktif değere sahip olduğu, ≥ 110 ms p max ve ≥ 40 ms P dalga dispersiyon değerleri birlikte değerlendirildiğinde ise bu oranların sırasıyla %75, %92 ve %95 olduğu, PAF gelişimini öngörmek için kullanılabileceği belirtilmektedir (212). Çalışmamızda atriyal aritmi riskinin non-invaziv göstergesi olarak P min, P max ve PDD değerleri kullanılmıştır. P min ve P max değerleri ile triptaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.7218$, $p=0.2417$). PDD değerleri incelendiğinde ise, >40 ms olan hastaların triptaz seviyeleri ortalama olarak $0.7 \mu\text{g} / \text{L}$ daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.04$). Bu bulgu bize triptazın kardiyak fibroziste etkili bir marker olabileceğini, gelişen fibrozisin atriyal iletiyi bozarak aritmiye yatkınlık yaratabileceğini ve bunun da PDD değeri ile öngörülebileceğini düşündürmektedir.

Mast hücreleri ile ventrikül fibrozisi arasındaki ilişki ilk olarak 1989 yılında Olivetti ve arkadaşları tarafından sağ ventrikül fibrozisi ile sonuçlanan pulmoner arter konstrüksiyonunu takiben farelerin sağ ventrikülünde mast hücrelerinin artışı olarak gözlemlenmiştir (206). Panizo ve ark. (254), hipertansif farelerin sol ventrikülünde kardiyak mast hücre yoğunluğu ile kollajen hacim fraksiyonu arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir. Yapılan başka bir çalışma da ise hipertansif fare sol ventrikül içinde önemli ölçüde artmış mast hücre sayısı ve kollajen hacim fraksiyonu saptanmış ancak hipertrofi nedeniyle mast hücre yoğunluğu cinsinden ifade edildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Nedokromil sodyum ile mast hücre stabilizasyonu sağlandığında ise sol ventrikül fibrozis gelişiminin önlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada triptazın kardiyak fibroblastlarda kollajen sentezi üzerine olan etkisi incelenmiş olup hipertansif farelerde önemli ölçüde daha yüksek triptaz seviyeleri gösterilmiştir. Kardiyak fibroblastların triptaz ile indüklenen modülasyonunu gösteren ve bunu mast hücre aracılı sol ventrikül fibrozisine katkıda bulunan olası bir mekanizma olarak tanımlayan bir çalışmadır (255). Ventriküler fibrozis sonucunda kardiyomiyositler arası elektriksel bağlantı azalarak ve elektriksel uyarının iletimi bozularak ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi ciddi kardiyak aritmiler gelişebilir (256,257). Yapılan çalışmalar incelendiğinde kardiyak fibrozisin atriyal aritmi patogenezinde olduğu gibi ventriküler düzeyde kardiyak aritmilerde de önemli rol oynadığı görülmektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda triptazın ventriküler fibrojenik etkilerinin gösterilmesinden yola çıkarak, çalışmamızda arı alerjisi olan hastalarda triptazın indüklediği

olası bir fibrozis sonucu gelişebilecek ventriküler aritmi riskini değerlendirmek için standart 12 derivasyonlu EKG'den elde edilen Tp-e aralığı, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri kullanılmıştır. Tp-e süresi, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri ile triptaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.1075$, $p=0.2343$, $p=0.4767$, $p=0.916$). Çalışmamızda ventriküler aritmi risk belirteçleri ile triptaz yüksekliği arasında PDD değerlendirmesinde olduğu gibi anlamlı pozitif korelasyon saptanacağı düşünülmüş ancak ventriküler düzeyde beklenen sonuç gösterilememiştir. Bu durumun çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Triptaz, kardiyak fibrozis üzerine etkili MC kaynaklı tek mediyatör değildir. Kimaz ve TGF-beta gibi diğer MC mediyatörlerinin neonatal kardiyak fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini indüklediği gösterilmiştir (258). Triptazın PAR-2 aktivasyonu sonucunda MC degranülasyonunu indükleme, böylece kimazın sentezini ve salınımını artırması üzerinden de fibrozis patogenezine olan katkısı gösterilmiştir (259). Kimazın anjiyotensin I' i anjiyotensin II' ye dönüştürebildiği ve anjiyotensin II aracılı rolünün kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkili remodeling gelişiminde olası bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (260,261). Ayrıca mast hücrelerinin dışında monosit /makrofaj, lenfosit, vasküler hücreler ve kardiyomiyositler de fibrojenik mediatörleri salgılayarak fibrotik cevaba katkıda bulunabilirler (244). Yani mast hücre mediyatörü olan triptaz kardiyak fibroziste önemli bir belirteçtir ancak diğer mast hücre kaynaklı olan ve olmayan fibrojenik mediyatörlerinde kardiyak fibrozis patogenezinde rolü bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızda serum bazal triptaz değerinin daha yüksek olarak beklendiği ve aritmi gelişme riskinin olabileceği düşünülen şiddetli sistemik reaksiyon öyküsü olan olguların sistemik reaksiyon öyküsü olan olgular içindeki oranının düşük (%20) olması sonucu etkileyebilecek kısıtlı bir nokta olarak düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Arı alerjisi toplumda sık görülmekte ve ölümler genelde gelişen aritmiler nedeniyle olmaktadır. Aritmi patogeneğinde fibrozisin rolünün olduğu bilinmektedir. Mast hücrelerinde içinde bulunduğu çeşitli hücreler fibrozis gelişiminde etkilidir. Mast hücre mediyatörü olan triptazın kalp dahil birçok dokuda fibrozis patogeneğinde rolünün olduğu daha öncesinde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Arı alerjisi olan hasta grubunda aritmilere yatkınlığın serum bazal triptaz düzeyi ile olan ilişkisinin ortaya konulması planlanarak standart yüzeyel elektrokardiyografi ile elde edilen PDD, Tp-e aralığı, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri incelenmiştir. Atriyal aritmi riskinin non-invaziv göstergesi olarak kullanılabilen PDD ile triptaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgu bize atriyal aritmiye yatkınlık olabileceği ve bunun da PDD değeri ile öngörülebileceğini düşündürmektedir. Ancak ventriküler aritmi riskini değerlendirmede kullanılabilen Tp-e aralığı, Tp-e / QT, Tp-e / QTc ve İCEB değerleri ile triptaz arasında beklenen ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamız triptaz ile non-invaziv aritmi göstergeleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği bilinen ilk çalışmadır. İn vivo daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalar yapılarak triptaz değeri ile aritmi riskini gösteren non-invaziv belirteçler arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulabilir. Çalışmamızın bu konuda öncü olacağı düşünülmektedir. Arı venom alerjilerine bağlı ölümlerin en sık sebebinin kardiyak aritmiler olduğu göz önüne alınırsa, arı alerjisi vakalarında bilhassa triptaz değeri yüksek olup EKG tetkikinde aritmojenik bulguları olan hastaların öncelikle venom immünoterapisine başlanılmasına karar verilmesinde ve sonrasında takiplerinde çalışmamızın hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1.Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E. Insect sting allergy in adults: key messages for clinicians. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej= Polish Archives of Internal Medicine*. 2015;125(12).
- 2.Bilo B, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink J, Hypersensitivity EIGoIV. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49.
- 3.Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*. 2010;65(7):919-23.
- 4.Blum S, Gunzinger A, Müller U, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011;66(2):222-8.
- 5.Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(5):1902-10.
- 6.Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Baris YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(4):408-12.
- 7.Karakaya G, Celebioglu E, Demir AU, Kalyoncu AF. The analysis of Hymenoptera hypersensitive patients in Ankara, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(1):9-13.
- 8.Gelincik A, İşsever H, Unal D, Işık E, Demirturk M, Gül H, et al. The prevalence of Hymenoptera venom allergy in adults: the results of a very crowded city in Euroasia. *Allergol Int*. 2015;64(1):35-40.
- 9.Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 1):331-4.
- 10.Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy*. 1997;52(6):680-1.
- 11.Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*. 1997;52(1):51-7.
- 12.Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. 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.
- 13.Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4 Pt 1):494-8.
- 14.Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-6.
- 15.Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *Jama*. 1989;262(2):240-4.
- 16.Müller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. *Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment*. 1990.
- 17.Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(3):332-40.
- 18.Annila IT, Karjalainen ES, Annila PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(5):423-7.
- 19.Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
- 20.Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy*. 2011;66 Suppl 95:35-7.
- 21.Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(2):123-7.
- 22.Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;100(6):760-6.
- 23.Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*. 2009;64(4):543-8.

24. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al. Middleton's allergy : principles and practice. Allergy : principles and practice. Ninth edition / A. Wesley Burks [and six others].. ed. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 1247-60
25. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49.
26. e Groot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(4):294-7.
27. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Zwiener RD. Immunology of Bee Venom. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):386-96.
28. Tracy JM, Demain JG, Quinn JM, Hoffman DR, Goetz DW, Freeman TM. The natural history of exposure to the imported fire ant (*Solenopsis invicta*). *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(4):824-8.
29. Steigelman DA, Freeman TM. Imported fire ant allergy: case presentation and review of incidence, prevalence, diagnosis, and current treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):242-5.
30. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(2):99-106.
31. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):355-8.
32. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. 1984;52(4):276-8.
33. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(5):831-5.
34. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Dillon KA. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(1):59-65.
35. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon*. 1990;28(7):813-20.
36. Gräler MH, Goetzl EJ. Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in inflammation and immunity. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1582(1-3):168-74.
37. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci*. 2007;80(21):1921-43.
38. Marković-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Müller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure*. 2000;8(10):1025-35.
39. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(2):109-28.
40. Müller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy*. 2002;57(7):570-6.
41. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59(4):334-8.
42. Raghuraman H, Chattopadhyay A. Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. *Biosci Rep*. 2007;27(4-5):189-223.
43. Damianoglou A, Rodger A, Pridmore C, Dafforn TR, Mosely JA, Sanderson JM, et al. The synergistic action of melittin and phospholipase A2 with lipid membranes: development of linear dichroism for membrane-insertion kinetics. *Protein Pept Lett*. 2010;17(11):1351-62.
44. Moreno M, Giralt E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins (Basel)*. 2015;7(4):1126-50.
45. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):914-20.
46. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin--a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon*. 1982;20(1):317-21.
47. Lazdunski M. Apamin, a neurotoxin specific for one class of Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Cell Calcium*. 1983;4(5-6):421-8.
48. King TP, Alagon AC, Kuan J, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Immunochemical studies of yellowjacket venom proteins. *Mol Immunol*. 1983;20(3):297-308.

- 49.Vos B, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG. Fatal Anaphylaxis to Yellow Jacket Stings in Mastocytosis: Options for Identification and Treatment of At-Risk Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1264-71.
- 50.Muller U. Insect sting allergy. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer. 1990.
- 51.Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Mitarnun W. Non-fatal acute renal failure due to wasp stings in children. *Pediatric nephrology.* 1997;11(6):734-6.
- 52.Daher EDF, Silva Junior GBd, Bezerra GP, Pontes LB, Martins AMC, Guimarães JA. Acute renal failure after massive honeybee stings. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2003;45(1):45-50.
- 53.De Bandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF, Herman D. Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1195-7.
- 54.Boz C, Velioglu S, Ozmenoglu M. Acute disseminated encephalomyelitis after bee sting. *Neurol Sci.* 2003;23(6):313-5.
- 55.Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24.
- 56.Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jaros E. Insect sting allergy in adults: key messages for clinicians. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(12):929-37.
- 57.Graft DF. Insect sting allergy. *Med Clin North Am.* 2006;90(1):211-32.
- 58.Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):334-7.
- 59.Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-84.
- 60.Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(3 Pt 1):370-81.
- 61.Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA, Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):643-9.
- 62.Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, Bilò MB, Cardona V, Christoff G, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020.
- 63.Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over-and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2012;130(3):698-704. e1.
- 64.Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(10):1467-76.
- 65.Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):408-16.e1-2.
- 66.Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-3.
- 67.Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1(8009):466-9.
- 68.Pimiento AP, Lastra LP, Cabrerós MR, Bautista AV, Cubero AG, Manuel EC. Systemic reactions to wasp sting: Is the clinical pattern related to age, sex and atopy? *Allergologia et immunopathologia.* 2007;35(1):10-4.
- 69.Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, 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(5):1047-54.
- 70.Ridolo E, Olivieri E, Montagni M, Rolli A, Senna GE. Type I variant of Kounis syndrome secondary to wasp sting. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2012;109(1):79-81.

- 71.Kounis NG. Hymenoptera stings, anaphylactic shock and the Kounis syndrome. North American journal of medical sciences. 2013;5(2):159.
- 72.Mert GÖ, Biteker FS, Mert KU, Başaran Ö, Doğan V, Biteker M. Takotsubo cardiomyopathy or Kounis syndrome or both? International journal of cardiology. 2015;179:16.
- 73.Wong CG, Borici-Mazi R. Delayed-onset cold anaphylaxis after hymenoptera sting. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2012;109(1):77.
- 74.Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014;69(8):1026-45.
- 75.Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. Journal of allergy and clinical immunology. 2006;117(3):670-5.
- 76.Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. New England Journal of Medicine. 1978;299(4):157-61.
- 77.Settipane G, Chafee F. Natural history of allergy to Hymenoptera. Clinical & Experimental Allergy. 1979;9(4):385-90.
- 78.Galatas IM. Re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(2 Pt 1):272.
- 79.Parker J, Santrach P, Dahlberg M, Yunginger J. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1982;69(2):200-7.
- 80.Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):670-5.
- 81.Franken HH, Dubois A, Minkema H, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. Journal of allergy and clinical immunology. 1994;93(2):431-6.
- 82.Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(1):28-54.
- 83.Golden DB. Large local reactions to insect stings. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(3):331-4.
- 84.Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. Journal of allergy and clinical immunology. 2006;117(6):1435-9.
- 85.Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(6):1635-43. e1.
- 86.Müller UR, Haeberli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005;115(3):606-10.
- 87.Pucci S, Antonicelli L, Bilo M, Garritani M, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. Allergy. 1994;49(10):894-6.
- 88.Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. Journal of investigational allergology and clinical immunology. 2007;17(2):65.
- 89.Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. Allergy. 2008;63(11):1418-27.
- 90.Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979–1982: demographics and history-sting data. Journal of allergy and clinical immunology. 1988;82(3):370-81.

91. Huber P, Hoigne R, Schmid P, Dozzi M, Müller U. Atopy and generalized allergic reactions to hymenoptera stings. *Monographs in allergy*. 1983;18:147-9.
92. Diaz JH. Recognition, management, and prevention of hymenopteran stings and allergic reactions in travelers. *Journal of travel medicine*. 2009;16(5):357-64.
93. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1201-20.
94. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet*. 2001;357(9253):361-2.
95. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(9):1216-20.
96. Alvarez-Twose I, Gonzalez-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *International archives of allergy and immunology*. 2012;157(3):275-80.
97. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):135-9.
98. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Mortz CG, Kjaer HF, Ollert M, et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy*. 2017;72(11):1737-43.
99. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):869-86.
100. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):261-72, vii.
101. Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(2):114-27; quiz 28-30.
102. HUNT KJ, Valentine MD, SOBOTKA AK, LICHTENSTEIN LM. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85(1):56-9.
103. Patrizzi R, Müller U, Yman L, Hoigné R. Comparison of skin tests and RAST for the diagnosis of bee sting allergy. *Allergy*. 1979;34(4):249-56.
104. Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1985;76(6):803-7.
105. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm G. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy*. 2013;68(4):542-4.
106. Quirt JA, Wen X, Kim J, Herrero AJ, Kim HL. Venom allergy testing: is a graded approach necessary? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;116(1):49-51.
107. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;100(2):182-4.
108. Müller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):620-2.
109. Niedozytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):365-81.
110. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(3):495-8.
111. Hamilton RG. Responsibility for quality IgE antibody results rests ultimately with the referring physician. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001;86(4):353.

112. Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(4):297-306.
113. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Söborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clinical & Experimental Allergy*. 1986;16(5):433-40.
114. van der Linden P-WG, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;94(2):151-9.
115. Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;98(3):588-600.
116. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? *International archives of allergy and immunology*. 2000;123(3):268-74.
117. Eberlein B, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Ferrer M, Rouzaire P, et al. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease—an overview. *Allergo Journal International*. 2016;25(4):106-13.
118. Sturm G, Böhm E, Trummer M, Weighlofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*. 2004;59(10):1110-7.
119. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(11):1730-7.
120. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, Griesbacher A, et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One*. 2011;6(6):e20842.
121. Annala I, Hurme M, Miettinen A, Kuusisto P, Nieminen M. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1998;8(2):109-14.
122. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*. 1989;44(6):412-8.
123. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *The lancet*. 2001;357(9253):361-2.
124. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(5):1047-54.
125. Reisman RE. Intentional diagnostic insect sting challenges: a medical and ethical issue. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;91(5):1100.
126. Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: Improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(1):155-61.
127. Ebo DG, Van Vaerenbergh M, De Graaf DC, Bridts CH, De Clerck LS, Sabato V. In vitro diagnosis of Hymenoptera venom allergy and further development of component resolved diagnostics. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(3):375-84.
128. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(5):897-901.

- 129.Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):353-7.
- 130.Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy*. 2006;61(10):1220-9.
- 131.Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *The Lancet*. 1996;348(9023):301-2.
- 132.Bonifazi F, Jutel M, Biló B, Birnbaum J, Muller U, Hypersensitivity EI GoIV. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60(12):1459-70.
- 133.Müller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Malling H, Przybilla B, et al. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clinical & Experimental Allergy*. 1991;21(3):281-8.
- 134.Gu X, Simons FER, Simons KJ. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 1999;20(8):401-5.
- 135.Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5):871-3.
- 136.Shaker MS, Wallace DV, Golden DB, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RC, et al. Anaphylaxis—a 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review and GRADE Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020.
- 137.Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1980;66(5):1072-80.
- 138.Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 1):386-93.
- 139.Varga EM, Francis JN, Zach MS, Klunker S, Aberer W, Durham SR. Time course of serum inhibitory activity for facilitated allergen-IgE binding during bee venom immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1353-7.
- 140.Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller U. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *The Journal of Immunology*. 1995;154(8):4187-94.
- 141.Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *European journal of immunology*. 1997;27(5):1131-9.
- 142.Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):852-4.e1-23.
- 143.Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744-64.
- 144.Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371-5.
- 145.Golden DB. Discontinuing venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):353-6.
- 146.Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 1):385-90.
- 147.The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):573-5.
- 148.Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):606-12.
- 149.Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(2):529-35.
- 150.Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(3):298-305.

151. Golden DB. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):337-41.
152. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736-46.
153. 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*. 1990;86(5):775-80.
154. 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(11):1005-10.
155. Brown SG, Wiese MD, van Eeden P, Stone SF, Chuter CL, Gunner J, et al. Ultrarush versus semirush initiation of insect venom immunotherapy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):162-8.
156. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy*. 2005;60(11):1401-6.
157. Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S, et al. Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):256-7.
158. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):519-26.
159. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):458-63.
160. Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):1001-7.e4.
161. Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):137-42.
162. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):225-9.
163. Tartibi HM, Majmundar AR, Khan DA. Successful use of omalizumab for prevention of fire ant anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):664-5.
164. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909.
165. Rodríguez Del Rio P, Pitsios C, Tsoumani M, Pfaar O, Paraskevopoulos G, Gawlik R, et al. Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: The CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):621-8.e1.
166. Ghably J, Saleh H, Vyas H, Peiris E, Misra N, Krishnaswamy G. Paul Ehrlich's mastzellen: a historical perspective of relevant developments in mast cell biology. *Methods Mol Biol*. 2015;1220:3-10.
167. Mulero I, Sepulcre MP, Meseguer J, García-Ayala A, Mulero V. Histamine is stored in mast cells of most evolutionarily advanced fish and regulates the fish inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19434-9.
168. Mescher AL. *Connective Tissue. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
169. Saito H, Kato A, Matsumoto K, Okayama Y. Culture of human mast cells from peripheral blood progenitors. *Nat Protoc*. 2006;1(4):2178-83.

170. Gurish MF, Boyce JA. Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1285-91.
171. Ashman LK. The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31(10):1037-51.
172. Okayama Y. Human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1053-5.
173. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(12):4464-8.
174. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(3):342-65.
175. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, Solon M, Solberg OD, Caughey GH, et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1046-53.e8.
176. Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, Church MK, Holgate ST. Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J Immunol*. 1995;155(1):297-307.
177. Chen CY, Lee JB, Liu B, Ohta S, Wang PY, Kartashov AV, et al. Induction of Interleukin-9-Producing Mucosal Mast Cells Promotes Susceptibility to IgE-Mediated Experimental Food Allergy. *Immunity*. 2015;43(4):788-802.
178. Humphries DE, Wong GW, Friend DS, Gurish MF, Qiu W-T, Huang C, et al. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature*. 1999;400(6746):769-72.
179. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiological reviews*. 1997.
180. Dvorak AM, Tepper RI, Weller PF, Morgan ES, Estrella P, Monahan-Earley RA, et al. Piecemeal degranulation of mast cells in the inflammatory eyelid lesions of interleukin-4 transgenic mice. Evidence of mast cell histamine release in vivo by diamine oxidase-gold enzyme-affinity ultrastructural cytochemistry. 1994.
181. Foster B, Schwartz LB, Devouassoux G, Metcalfe DD, Prussin C. Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(2):287-93.
182. Fukuoka Y, Schwartz LB. Active monomers of human beta-tryptase have expanded substrate specificities. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(14):1900-8.
183. Trivedi NN, Raymond WW, Caughey GH. Chimerism, point mutation, and truncation dramatically transformed mast cell delta-tryptases during primate evolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1262-8.
184. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015;63(1):18-24.
185. Sakai K, Ren S, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase. Autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J Clin Invest*. 1996;97(4):988-95.
186. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular immunology*. 2015;63(1):18-24.
187. Wang B, Jia J, Zhang X, Zcharia E, Vlodavsky I, Pejler G, et al. Heparanase affects secretory granule homeostasis of murine mast cells through degrading heparin. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1310-7.e8.
188. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, Van der Zwan J, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *Journal of clinical immunology*. 1994;14(3):190-204.
189. Gonzalez-Quintela A, Vizcaino L, Gude F, Rey J, Meijide L, Fernandez-Merino C, et al. Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48(5):701-6.
190. Sargur R, Cowley D, Murng S, Wild G, Green K, Shrimpton A, et al. Raised tryptase without anaphylaxis or mastocytosis: heterophilic antibody interference in the serum tryptase assay. *Clinical & Experimental Immunology*. 2011;163(3):339-45.

- 191.Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(26):1622-6.
- 192.Frungiari MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPAR γ : possible relevance to human fibrotic disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(23):15072-7.
- 193.Oliveira SM, Silva CR, Ferreira J. Critical role of protease-activated receptor 2 activation by mast cell tryptase in the development of postoperative pain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2013;118(3):679-90.
- 194.Melo FR, Vita F, Berent-Maoz B, Levi-Schaffer F, Zabucchi G, Pejler G. Proteolytic histone modification by mast cell tryptase, a serglycin proteoglycan-dependent secretory granule protease. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(11):7682-90.
- 195.Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood*. 1998;92(4):1259-67.
- 196.Lidington EA, Haskard DO, Mason JC. Induction of decay-accelerating factor by thrombin through a protease-activated receptor 1 and protein kinase C-dependent pathway protects vascular endothelial cells from complement-mediated injury. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(8):2784-92.
- 197.McLarty JL, Meléndez GC, Brower GL, Janicki JS, Levick SP. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 2011;58(2):264-70.
- 198.Kawabata A, Kuroda R, Minami T, Kataoka K, Taneda M. Increased vascular permeability by a specific agonist of protease-activated receptor-2 in rat hindpaw. *British journal of pharmacology*. 1998;125(3):419-22.
- 199.Vergnolle N. Proteinase-activated receptor-2-activating peptides induce leukocyte rolling, adhesion, and extravasation in vivo. *The Journal of Immunology*. 1999;163(9):5064-9.
- 200.Palmer H, Kelso E, Lockhart J, Sommerhoff C, Plevin R, Goh F, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(11):3532-40.
- 201.Nakano S, Mishiro T, Takahara S, Yokoi H, Hamada D, Yukata K, et al. Distinct expression of mast cell tryptase and protease activated receptor-2 in synovia of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(8):1284-92.
- 202.Lohman RJ, Cotterell AJ, Barry GD, Liu L, Suen JY, Vesey DA, et al. An antagonist of human protease activated receptor-2 attenuates PAR2 signaling, macrophage activation, mast cell degranulation, and collagen-induced arthritis in rats. *The FASEB Journal*. 2012;26(7):2877-87.
- 203.Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2000;278(1):L193-L201.
- 204.Sirvent AE, González C, Enríquez R, Fernández J, Millán I, Barber X, et al. Serum tryptase levels and markers of renal dysfunction in a population with chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2010;23(3):282-90.
- 205.Turlington B, Edwards W. Quantitation of mast cells in 100 normal and 92 diseased human hearts. Implications for interpretation of endomyocardial biopsy specimens. *The American journal of cardiovascular pathology*. 1988;2(2):151-7.
- 206.Olivetti G, Lagrasta C, Ricci R, Sonnenblick EH, Capasso JM, Anversa P. Long-term pressure-induced cardiac hypertrophy: capillary and mast cell proliferation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1989;257(6):H1766-H72.
- 207.Li Q, Raza-Ahmad A, MacAulay MA, Lalonde LD, Rowden G, Trethewey E, et al. The relationship of mast cells and their secreted products to the volume of fibrosis in posttransplant hearts. *Transplantation*. 1992;53(5):1047-51.

- 208.Tan H, Chen Z, Chen F, Yao Y, Lai Y, Xu W, et al. Tryptase promotes the profibrotic phenotype transfer of atrial fibroblasts by PAR2 and PPAR γ pathway. Archives of medical research. 2018;49(8):568-75.
- 209.MH C, JP D, WJ P. Cardiology. Philadelphia: MOSBY/ Elsevier; 2010. p. 653-920.
- 210.Crawford J, Doherty L. Practical aspects of ECG recording: M&K Update Ltd; 2012.
- 211.Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: what we know till now? JRSM Cardiovascular Disease. 2016;5:2048004016639443.
- 212.Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. American heart journal. 1998;135(5):733-8.
- 213.Liu Z, Hayano M, Hirata T, Quin Y, Tsukahara K, Ishimatsu T, et al. Abnormalities of electrocardiographic P wave morphology and the relationship to electrophysiological parameters of the atrium in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. Journal of cardiology. 1998;32(3):189-96.
- 214.Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. Circ Res. 1976;39(2):168-77.
- 215.Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long QT syndrome. American heart journal. 1975;89(3):378-90.
- 216.Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2011;22(5):660.
- 217.Day CP, McComb JM, Campbell R. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Heart. 1990;63(6):342-4.
- 218.McLaughlin N, Campbell R, Murray A, editors. Influence of T wave amplitude on automatic QT measurement. Computers in Cardiology 1995; 1995: IEEE.
- 219.Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell R. Errors in manual measurement of QT intervals. Heart. 1994;71(4):386-90.
- 220.Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(6):1749-66.
- 221.De Bruyne M, Hoes A, Kors J, Hofman A, Van Bommel J, Grobbee D. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. Circulation. 1998;97(5):467-72.
- 222.Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. Circulation. 2000;101(1):61-6.
- 223.Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. European heart journal. 1998;19(9):1391-400.
- 224.Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s. Circulation. 1999.
- 225.Kors JA, van Eck HJR, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. Journal of electrocardiology. 2008;41(6):575-80.
- 226.Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. Clinical Science. 2003;105(6):671-6.
- 227.Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(9):1828-34.
- 228.Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. Journal of electrocardiology. 2008;41(6):567-74.

- 229.Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. T peak–T end interval and T peak–T end/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12(2):271-4.
- 230.Barbhaiya C, Po JRF, Hanon S, Schweitzer P. Tpeak–Tend and Tpeak–Tend/QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36(1):103-8.
- 231.Lu HR, Yan G-X, Gallacher DJ. A new biomarker–index of Cardiac Electrophysiological Balance (iCEB)–plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2013;68(2):250-9.
- 232.Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*. 2019;65:70-99.
- 233.Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- β 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology*. 2006;118(1):10-24.
- 234.Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li H-T, Karliner JS. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovascular research*. 1998;40(2):352-63.
- 235.Kai H, Mori T, Tokuda K, Takayama N, Tahara N, Takemiya K, et al. Pressure overload–induced transient oxidative stress mediates perivascular inflammation and cardiac fibrosis through angiotensin II. *Hypertension research*. 2006;29(9):711-8.
- 236.Frangogiannis NG, Perrard JL, Mendoza LH, Burns AR, Lindsey ML, Ballantyne CM, et al. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*. 1998;98(7):687-98.
- 237.Zhang W, Chancey AL, Tzeng HP, Zhou Z, Lavine KJ, Gao F, et al. The development of myocardial fibrosis in transgenic mice with targeted overexpression of tumor necrosis factor requires mast cell-fibroblast interactions. *Circulation*. 2011;124(19):2106-16.
- 238.de Almeida A, Mustin D, Forman MF, Brower GL, Janicki JS, Carver W. Effects of mast cells on the behavior of isolated heart fibroblasts: modulation of collagen remodeling and gene expression. *Journal of cellular physiology*. 2002;191(1):51-9.
- 239.Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest*. 1991;88(2):493-9.
- 240.Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *J Clin Invest*. 1997;99(6):1313-21.
- 241.Somasundaram P, Ren G, Nagar H, Kraemer D, Mendoza L, Michael LH, et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2005;205(1):102-11.
- 242.Golden D, Moffitt J, Nicklas R, Freeman T, Graft D. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):852-4. e1–23.
- 243.Sturm G, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm E, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2007;62(8):884-9.
- 244.Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences*. 2014;71(4):549-74.
- 245.Navarro L, Peláez A, De La Torre F, Tenias Burillo J, Megias J, Martínez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):134-41.
- 246.Onbaşı K, Onbaşı O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy*. 2008;63(2):246-7.

247. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1991;46(8):570-6.
248. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5.
249. Burstein B, Nattel S. Atrial structural remodeling as an antiarrhythmic target. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2008;52(1):4-10.
250. Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57(6):625-9.
251. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(2):403-8.
252. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong S-C, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 1993;88(6):2618-22.
253. Klein M, Evans SJL, Blumberg S, Cataldo L, Bodenheimer MM. Use of P-wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *American heart journal*. 1995;129(5):895-901.
254. Panizo A, Mindan F, Galindo MF, Cenarruzabeitia E, Hernandez M, Diez J. Are mast cells involved in hypertensive heart disease? *Journal of hypertension*. 1995;13(10):1201-8.
255. Levick SP, McLarty JL, Murray DB, Freeman RM, Carver WE, Brower GL. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart. *Hypertension*. 2009;53(6):1041-7.
256. De Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57(6):630-8.
257. Massare J, Berry JM, Luo X, Rob F, Johnstone JL, Shelton JM, et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(9):1031-7.
258. Zhao X-Y, Zhao L-Y, Zheng Q-S, Su J-L, Guan H, Shang F-J, et al. Chymase induces profibrotic response via transforming growth factor- β 1/Smad activation in rat cardiac fibroblasts. *Molecular and cellular biochemistry*. 2008;310(1):159-66.
259. Li J, Jubair S, Levick SP, Janicki JS. The autocrine role of tryptase in pressure overload-induced mast cell activation, chymase release and cardiac fibrosis. *IJC metabolic & endocrine*. 2016;10:16-23.
260. Reilly C, Tewksbury D, Schechter N, Travis J. Rapid conversion of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast cell proteinases. *Journal of Biological Chemistry*. 1982;257(15):8619-22.
261. Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, Askwith T, Schaefer U, Herzlinger D, et al. Mast cells: a unique source of renin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(37):13607-12.