

## Çocuklarda Anafilaksi: Nedir? Ne Değildir?

### *Anaphylaxis In Children: What is it? What it is not?*

#### Öz

Anafilaksi yaşamı tehdit eden ve ölümlle sonuçlanabilen ani başlangıçlı sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Anafilaksi sıklığı son yirmi yılda tüm dünya genelinde önemli oranda artmıştır. Anafilaksi klinik bir tanı olmasına rağmen ortaya çıkan hiçbir belirti ve bulgu anafilaksiye özgün değildir. Aynı zamanda akut dönemde tanıyı doğrulayabilecek ve rutin pratikte kullanılabilecek altın standart bir laboratuvar testte yoktur. Geliştirilmiş klinik tanı kriterleri tanısız sorunların çözümüne önemli oranda katkıda bulunmuş olsa da halen klinik pratikte birçok olgunun tanısı atlanabilmektedir. Anafilaksi tedavisi acil bir durumdur ve tek hayat kurtarıcı tedavi adrenalindir. Anafilaksiye bağlı ölümler için bilinen en önemli neden adrenalinin uygulanmaması ya da geç uygulanmasıdır. Bu nedenle anafilaksi tanı kriterlerini karşılayan her hastada adrenalini vakit kaybedilmeden uygulanmalıdır. Antihistaminler ve kortikosteroidler hiçbir zaman adrenalini yerine kullanılmamalıdır. Mutlaka her hastanın bir izlem süresi olmalıdır. Taburcu edilmeden önce hasta ve/veya ebeveynlere tetikleyicilerden kaçınma/korunma yöntemleri anlatılmalı, acil durum hazırlığı tamamlanmalı ve uzun süreli izlem için alerji kliniklerine konsülte edilmelidir.

#### Abstract

Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is rapid in onset and may cause death. Its prevalence has increased dramatically throughout the world over the last two decades. Although anaphylaxis is a clinical diagnosis, there are no specific signs or symptoms that are diagnostic for anaphylaxis. Further, there is no gold standard laboratory test that can confirm the diagnosis in the acute phase and can be used in routine practice. Although improved clinical diagnostic criteria have contributed significantly to the resolution of diagnostic problems, diagnosis of many cases can still be missed in clinical practice. Anaphylaxis is a medical emergency and the only life-saving treatment is adrenaline. The most important cause of anaphylaxis related death is no or delayed administration of adrenaline. Adrenaline should be administered without any loss of time in any patient who meets the diagnostic criteria for anaphylaxis. Antihistamines and corticosteroids should never be used instead of adrenali-

Doç. Dr. Mustafa ARGA<sup>1</sup>

Doç. Dr. Erdem TOPAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı  
<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

#### Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa ARGA  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, 34722,  
Kadıköy/ İstanbul

Tel/phone: 216 566 96 74  
mail: mustafarga@gmail.com

#### Anahtar Kelimeler:

anafilaksi, adrenalini, çocuk, tanı, tedavi

#### Keywords:

anaphylaxis, epinephrine, child, diagnosis, therapy

Geliş Tarihi - Received

08/02/2020

Kabul Tarihi - Accepted

10/03/2020

ne. Every patient should have a certain follow-up time. Patients and/or parents should be instructed for trigger avoidance/prevention before discharge, emergency preparedness should be completed and allergists should be consulted for long-term follow-up.

## Giriş

Anafilaksi immün ve immün aracılı olmayan mekanizmalar sonucunda gelişen ani başlangıçlı hayatı tehdit edebilen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (1-4). Bu yazıda anafilaksi nedenleri, kliniği, tanısı, tedavisi güncel bilgiler doğrultusunda tartışılmıştır.

## Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Günümüzde anafilaksi sıklığı tam olarak bilinmese de son dönemde önemli oranda artış göstermiştir. Hayat boyu anafilaksi prevalansının %1,6 -5,1 olduğu tahmin edilmektedir (4). Acil başvuru kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 0-18 yaş arası çocuklarda anafilaksi sıklığının yıllık 100.000 de 32 olarak belirlenmiştir (5). Anafilaksi sıklığı yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. 0-4 yaş grubundaki anafilaksi sıklığı diğer yaş gruplarına göre 3 kat daha fazla görülür (6). Bu farklılıkta besin alerji sıklığındaki eş zamanlı artış da önemli bir faktördür. Anafilaksi gelişiminde rol oynayabilen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri yaş, eşlik eden astım varlığı, mastositoz, beta-blokör ve/veya ACE inhibitör kullanımıdır (Tablo 1) (4,7).

## Etiyoloji

Yaşlara göre anafilaksi nedenlerinin sıklığı değişiklik göstermekle birlikte tüm yaş gruplarında arasında besinler en sık nedendir. Bunu ilaçlar ve böcek sokmaları (venom alerjisi) takip eder. Çocukluk ve genç erişkin dönemde besinler, erişkin ve yaşlılarda ise ilaç ve böcek sokmaları daha sık nedenler olarak saptanır. Yaşanılan coğrafya ve beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermekle birlikte yer fıstığı ve diğer kabuklu kuruyemişler, süt, yumurta, buğday, soya, balık ve diğer kabuklu deniz ürünleri en sık anafilaksiye neden olan besinlerdir ve bunlar besinlere bağlı anafilaksilerin yaklaşık %90'ından sorumludur. Ülkemiz için mercimek, Uzak Doğu'da pirinç, karabuğday; Orta Doğu'da susam daha sık nedenler olarak görülmektedir (1-4,8).

Bütün ilaçlar anafilaksi nedeni olabilir. Penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotikler ilaçlara bağlı gelişen anafilaksilerin en sık nedenidir. Aspirin ve diğer non-ste-

**Tablo 1.** Anafilaksi için risk faktörleri

### Yaş

Süt çocukluğu dönemi  
Adölesan dönem  
Doğum süreci  
Yaşlılık dönemi

### Eşlik eden hastalık öyküsü

Astım ve diğer solunum sistemi hastalıkları  
Kardiyovasküler sistem hastalıkları  
(kronik koroner hastalığı, hipertansiyon)  
Mastositoz veya diğer klonal mast hücre bozuklukları  
Depresyon veya diğer psikiyatrik bozukluklar  
Alerjik rinit ve/veya atopik dermatit

### Kullanılmakta olan medikal tedaviler

Beta ( )-blokörler  
Anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri  
Sedatif/hipnotik/antidepresan ilaçlar

### Diğer faktörler

Egzersiz  
Enfeksiyonlar  
Ateş  
Emosyonel stres  
Seyahat  
Menstrüasyon dönemi

roidalanti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) antibiyotiklerden sonra en sık sorumlu tutulan ilaçlardır. Perioperatif gelişen anafilaksilerin en yaygın nedeni kas gevşeticilerdir, daha az sıklıkla hipnotikler, antimikrobiyal ilaçlar ve opiyatlardır. Ayrıca son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlayan monoklonal antikorlar (infiximab, cetuximab, tocilizumab, omalizumab), kemoterapötikler (asparaginazlar, karboplatin, taksanlar) radyokontrast maddeler, intravenöz immünglobülin, immünoterapide kullanılan alerjenler de daha nadir olarak görülen ilaç ile ilişkili nedenlerdir (8,9).

Venom alerjisi en sık üçüncü anafilaksi nedenidir ve ülkemizde arı sokmalarına bağlı venom anafilaksisi sık görülür. Birçok günlük yaşam ve sağlık malzemelerinde bulunan lateks bir diğer önemli anafilaksi nedenidir. Özellikle spina bifida gibi konjenital anomalilere sahip olan ve birden fazla ameliyat geçiren çocuklarda lateks alerjisi daha sık görülür. Daha nadir olarak egzersiz ve diğer fiziksel faktörler (soğuk, sıcak, güneş ışığı) de anafilaksi gelişimine neden olabilir. Ancak tanısız değerlendirmelere rağmen olguların beşte birinde bir neden bulunamaz ve bunlar idiyopatik anafilaksi olarak tanımlanır (1-4,8,9).

## Klinik Bulgular ve Tanı

Anafilaksi kliniğini oluşturan belirti ve bulguların sistemlere göre dağılımı ve şiddeti her hastada hatta aynı has-

tanın farklı ataklarında önemli farklılıklar gösterebilir (Tablo 2) (1-4). Anafilakside en sık cilt ve mukoza tutulumu görülür. Ancak deri bulguları olmaksızın da anafilaksi gelişebileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır (2). Solunum sistemi bulguları cilt bulgularından sonra ikinci sıklıkla gelişir ve çocukluklarda anafilaksiye bağlı ölümün en sık nedenidir (10). Reaksiyonun şiddetine bağlı olarak bulgular, hışırtı, burun akıntısı, genizde kaşıntı hissinden stridor, hışırtı, solunum güçlüğü, siyanoz ve solunum yetmezliğine kadar ilerleyen bir yelpazede görülebilir. Kardiyovasküler sistem tutulumu olguların yaklaşık %30-40'ında ortaya çıkar. Sık gözlenen bulgular taşikardi, zayıf nabız, aritmi, vasküler kollaps ve hipotansiyondur. Anafilakside kardiyak bulgular değişken olabilir. Karakteristik olarak taşikardi vardır ve böylece vazovagal senkoptan ayırt edilebilir. Ancak nadiren iskemi nedeniyle sol ventriküldeki Bezold-Jerish kardiy inhibitör refleksin aktive olmasıyla bradikardinin de kliniğe eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Ani başlayan, kramp tarzında karın ağrısı, genellikle buna eşlik eden tekrarlayıcı ve fişkırtı tarzda kusma ve şiddetli ishal gastrointestinal sisteme ait bulguları oluşturur. Diğer semptomlara oranla daha nadir görülmeyle birlikte, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı baş ağrısı, konvülsiyon, bilinç bulanıklığı, sersemlik hali, bayılma, küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri, sinirlik, anlamsız ağlama nöbetleri gelişebilir (8-10).

Günümüzde anafilaksi tanısında kullanılacak alının standart bir laboratuvar testi veya biyobelirteç bulun-

mamaktadır. Ayrıca rutin klinik pratikte bunların sonuçlarına hızlıca ulaşamaz. Bu nedenle anafilaksinin akut tanı ve tedavisini yönlendirme özelliği taşımazlar. Bu nedenle anafilaksi tanısı, öykü ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle konulur (8,9). Ancak anafilakside ortaya çıkan kırktan fazla belirti ve bulgu tanımlanmış olmasına rağmen bunların hiçbiri anafilaksiye özgül değildir (2-4). Bu durum önemli oranda hasta tanısının gecikmesine ya da atlanmasına ve buna paralel olarak tedavide gecikmeye yol açmıştır. Bu nedenle 2006 yılında Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NI-AID) ve Besin Alerjisi ve Anafilaksi İletişim Ağı (FAAN) tarafından düzenlenen uluslararası ikinci anafilaksi tanı ve yönetimi sempozyumunda anafilaksi tanısını koymayı kolaylaştıracak klinik kriterler geliştirilmiştir. (Tablo 3) (12). On yılı aşkın süredir kullanılmaya başlanan bu tanı kriterlerinin tanısal duyarlılık ve negatif prediktif değerleri retrospektif analizlerde sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur (3).

Tanı kriterlerinin belirlenmiş olmasına rağmen klinik tablonun değişkenlik göstermesi tanıyı güçleştirebilir. Anafilaksi bazen hipotansiyon veya bilinç kaybı gibi ağır belirtiler olmadan hafif belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Bu nedenle hekimlerin anafilaksinin dinamik-değişken tablosunu ve ilerlemesini tanıması çok önemlidir. Hekim ani başlangıçlı klinik belirti ve bulguları olan bir hastada tedavide gecikmeye neden olmayacak şekilde öyküyü öğrenmeli ve tüm sistemleri değerlendirilmelidir (1-

**Tablo 2.** Anafilaksinin klinik belirti ve bulguları

Belirti ve bulgular	%
<b>Deri</b>	80-90
Ürtiker ve anjioödem Flushing (kızarıklık), kaşıntı Konjonktival eritem, göz yaşarması	
<b>Solunum sistemi</b>	60-70
Burun: kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hışırtı Larinks: darlık hissi, disfoni, seste kabalaşma, havlar tarzı öksürük, stridor Akciğer: nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük, hırıltı, siyanoz	
<b>Kardiyovasküler sistem</b>	30-45
Çarpıntı, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, hipotansiyon, sfinkter kontrol kaybı, şok, arrest	
<b>Gastrointestinal sistem</b>	25-30
Bulantı, kusma, ishal, kramp tarzı karın ağrısı	
<b>Nörolojik sistem</b>	10-15
İrritabilite, huzursuzluk, ani davranış değişiklikleri, aşırı ağlama, baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyon, konfüzyon, ölüm hissi	
<b>Diğer</b>	
Ağızda metalik tat, uterus kasılma	

**Tablo 3.** Anafilaksi tanı kriterleri

**Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisine sahip olguda anafilaksi olasılığı yüksektir.**

**1. Akut olarak (dakikalar veya saatler içerisinde) deri, mukoza veya her ikisine ait tutulum bulgularına (örn. jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula) aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi**

- Solunum sistemi tutulumu (örn. dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn. hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)

**2. Hastanın olası alerjenle temas sonrası hızla (dakikalar veya saatler içinde) aşağıdakilerden en az iki veya daha fazlasının ortaya çıkması**

- Deri ve mukozal dokunun tutulumu (örn. jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula)
- Solunum sistemi tutulumu (örn. dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya ilişkili semptomlar (örn. hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
- Dirençli gastrointestinal sistem semptomları (örn. kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)

**3. Hasta için bilinen alerjenle temas sonrası (dakikalar veya saatler içinde) kan basıncında düşme**

- Bebekler ve çocuklar: \*Düşük sistolik kan basıncı (yaşa özgül) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme
- Erişkin: Sistolik kan basıncının 90 mm-Hg'den veya hastanın bazal değerinden %30 daha az olması

4). Anafilakside klinik belirti ve bulgular alerjen oral yolla alınmış ise genellikle iki saat içinde, parenteral yolla alınmış ise yarım saat içinde ortaya çıkar. Özellikle besin alerjisine bağlı oluşan reaksiyonların çok daha kısa sürede gelişebileceği ve reaksiyon ne kadar hızlı gelişirse atağın da o kadar şiddetli olabileceği unutulmamalıdır (3).

Özellikle cilt ve mukoza tutulumu olmayan ani kollaps ve şok tablosu gelişen olgularda tanıyı doğrulamak veya ayırıcı tanı yapmak için laboratuvar testlerinden faydalanılabilir. Günümüzde serum triptaz, plazma histamin ve idrar histamin metabolit düzeyleri sıklıkla bu amaçla kullanılan testlerdir. Bu biyobelirteçlerden hangisinin kullanılacağına karar verilirken reaksiyondan sonra geçen süre mutlaka dikkate alınmalıdır. Serum triptaz düzeyinin anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan en geç üç saat içinde, plazma histamin düzeyine ise ilk bir saat içinde bakılması önerilir. Alınan kan örnekleri en kısa sürede santrifüj edilmeli ve analiz edilene kadar -20° C saklanmalıdır. Anafilaksi sırasında seri triptaz ölçümünün bir kez ölçülen triptaz düzeyine göre tanıya daha fazla yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle reaksiyondan sonraki ilk üç saat içinde ve klinik bulgular düzeldikten 24 saat sonra olmak üzere en az iki kez serum triptaz düzeyi ölçülmesi önerilir. Akut dönemde ölçülen triptaz düzeyinin bazal değere göre yükselme oranı ve reaksiyon sonrası normal kan düzeylerine dönmesi hem tanının doğrulanması hem de ayırıcı tanıda mast hücre klonal bozukluklarının belirlenmesi için son derece önemlidir. İdrar histamin metabolit (N-metil histamin, N-metil imidazol) düzeylerinin ise ilk 24 saatte toplanan idrar örneğinde ölçülmesi önerilir. Trombosit aktive edici faktörün (PAF), triptaz ve histamin ile karşılaştırıldığında kli-

nik şiddet ile daha iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ancak PAF düzeyleri PAF-asetil hidrolaz tarafından 15-20 dakika içinde hızla yıkılmaktadır. Bu nedenle anafilaksi tanısında kullanımı zordur (2).

Anafilaksi öyküsü olan her hastada, öyküde şüphe edilen tetikleyici ajanlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde deri prik testi (DPT) ve serum alerjen spesifik IgE (sIgE) düzeylerinden yararlanılır (8,9). Bu testler tanı şüphesini doğrulamak, bilinmeyen nedenleri tanımlamak ve yeni atakların önlenmesini sağlamak için gereklidir. Ancak bu testlerin sonuçları mutlaka olgunun öyküsü dikkate alınarak yorumlanmalıdır (1). Anafilaksi sonrası refrakter dönemde yapılan deri testleri negatif olabilir. Klinik reaksiyon öyküsü ile DPT arasında uzun bir zaman geçmişse tetikleyici ajana karşı duyarlılık kaybolabilir. Bu nedenle deri testlerinin reaksiyondan sonraki 1.-6. aylar arasında yapılması önerilir. Deri prik test sonucu negatif ise intradermal testler uygun alerjenlerle (ilaç, venom) yapılabilir (13-15). Serum sIgE ölçümlerinin avantajı hem akut atak hem de sonraki dönemde tanısal amaçla kullanılabilmesidir (2). Kantitatif ölçüm yapılabilen ImmunoCap (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Sweden) gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, alerjen DPT yanıtının veya serum sIgE düzeyinin, bu alerjenle tekrar karşılaşıldığında gelişebilecek anafilaksi atağının şiddetini veya ölüm riskini öngörmediği unutulmamalıdır (3).

Anafilakside kliniği ağırlaştırıcı ve ölüm riskini artıran bazı faktörler belirlenmiştir (16-19). Çocukluk çağındaki en önemli faktörlerden birisi yaştır. Özellikle süt çocukluğu döneminde klinik belirtilerin tanımlanmasında zorluklar yaşanır (20). Bu yaş grubundaki klinik belirtilerin bir kısmı başka birçok nedene bağlı olarak da orta-

ya çıkabilir ya da doğal hareketleri olabilir. Adölesan yaşta, bilinen tetikleyicilerden uzak kalma konusundaki dikkatsizlikler, tutarlı olmayan davranışlar ve önerilen adrenalin otoenjektörleri (AOE) yanında taşımamaları riski artıran en önemli faktörlerdir. Astım, özellikle ağır ve kontrolsüz olduğunda çocukluk çağında anafilaksi şiddetini ve ölüm riskini artıran en önemli komorbid hastalıktır (1-4). Ölümle sonuçlanan anafilaksili olgu raporlarının büyük bir kısmında eşlik eden astım varlığı bildirilmektedir. Özellikle erişkin dönemde eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve bunların tedavisi nedeniyle  $\beta$ -blokör ve ACE inhibitörlerinin kullanımı da riski artırmaktadır (14,15,17).

### Ayrıci Tanı

Anafilaksinin farklı sistemleri tutması ve klinik bulguların değişken şiddette olabilmesi nedeniyle Tablo 4’de gösterilen klinik durumlardan ayrıci tanısının yapılması gereklidir. Akut jeneralize ürtiker, akut astım krizi, vazovagal senkop, panik atak ve yabancı cisim aspirasyonu ayrıci tanının sıklıkla yapılacağı durumları oluşturur. Ayrıci tanı yapılırken hastanın yaşı mutlaka dikkate alınmalıdır (1-4).

### Çocuklarda Özel Durumlarda Anafilaksiler İnfant Anafilaksisi

Çocuk hastalarda olduğu gibi infantlarda da en sık anafilaksi nedeni besinlerdir. İnfantlarda anafilaksi etiolo-

jisinde en sık yer alan besinler süt (%17-61), yumurta (%22-38) ve yer fıstığıdır (%13) (20,21). Bu yaş grubunda anafilaksi tanısı koymak çok zordur. Genelde ilk anafilaksi atağını bu yaş grubunda geçirilmesi, konuşamadıkları için subjektif semptomlar ve tetikleyicilerin öğrenilememesi ve anafilaksiyi düşündürülen semptomların çoğunluğunun bu yaş grubundaki sağlıklı bebeklerde de görülmesi tanı konulmasını güçleştirmektedir. İnfantlardaki anafilaksi bulguları farklılık gösterebilmekte ve dirençli ağlama, uyuklama, kusma gibi belirtiler başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle tanı atlanmakta ve yetersiz tedavi uygulanmaktadır (19). İnfantlardaki anafilaksi tanısı için spesifik tanı kriterleri henüz geliştirilmemiş olsa da, daha büyük çocuklarda kullanılan anafilaksi tanı kriterlerine ek olarak, şiddetli ağlama, huzursuzluk, halsizleşme, dirençli kusma gibi belirtilerde, anafilaksi de akla gelmelidir.

### Egzersizle İlişkili Anafilaksi

Egzersizle ilişkili anafilaksi, anafilaksinin sadece egzersiz ile ilişkili olarak ortaya çıkmasıdır. Eğer anafilaksinin ortaya çıkması egzersiz öncesinde besin alımı ile ilişkili ise besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi terimi kullanılır. Patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Egzersiz ilişkili anafilaksi tüm yaş gruplarında görülse de çoğunlukla adölesan ve genç erişkinleri etkilemektedir (23,24). Egzersize bağlı anafilaksi semptomları egzersiz-

**Tablo 4.** Anafilakside ayrıci tanı

<p><b>Sıklıkla ayrıci tanı gerektiren durumlar</b></p> <p>Akut jeneralize ürtiker Akut astım krizi Vazovagal senkop Panik atak Yabancı cisim aspirasyonu Kardiyovasküler hastalıklar (Myokard infarktüsü, pulmoner embolizm) Nörolojik hastalıklar (konvülsiyon, serebrovasküler olaylar)</p>	<p><b>Organik olmayan hastalıklar</b></p> <p>Vokal kord disfonksiyonu Munchausen’s stridor Globulus Histicus</p> <p><b>Şokun diğer formları</b></p> <p>Hipovolemik Kardiyojenik Endotoksik (septik) Hipoglisemik Diğer (örn, spinal kord yaralanması)</p>
<p><b>Postprandiyal sendromlar</b></p> <p>Pollen-besin sendromu (oral alerji sendromu) Scrombidozis Monosodyum glutamat Sülfidler</p>	<p><b>Endojen Histamin fazlalığı</b></p> <p>Mastositozis/klonal mast hücre bozuklukları Bazofilik lösemi Hidatik kist</p>
<p><b>Flushing sendromları</b></p> <p>Karsinoid sendrom Perimenopozal Tiroid medüller karsinom Otonomik epilepsi</p>	<p><b>Diğer nedenler</b></p> <p>Hereditör anjioödem Ürtikeryal vaskülit Feokromasitoma Kapiller kaçış sendromu</p>

zin herhangi bir aşamasında, bazen de egzersiz bitiminden sonra ortaya çıkabilir. Egzersizin sonlandırılması ile genellikle semptomlar düzelir. Bu nedenle semptomlar ortaya çıkar çıkmaz egzersizin sonlandırılması, hastanın olduğu yerde kalması, hareket etmemesi çok önemlidir (23,25). Egzersize ilişkili anafilakside atak sıklığı değişkendir, her egzersiz sırasında ataklar ortaya çıkmayabilir. Atak her düzeydeki egzersiz şiddetinde ortaya çıkabilir ancak ağır egzersizlerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (26,27).

### İdiyopatik Anafilaksi

Anafilaksi nedeni ayrıntılı araştırmalara rağmen ortaya konamamış ve anafilaksi ile ilişkili olabilecek sistemik mastositozis gibi durumların varlığı gösterilememiş olgular idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır. Çocuk hastalarda görülmekle birlikte daha çok erişkin hastaları etkilemektedir (28,29). Son iki ayda en az iki atak ya da son bir yılda en az altı atak olması sık ataklı idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır. İdiyopatik anafilaksi tanısı diğer potansiyel nedenlerin ve anafilaksiye benzer durumların dışlanmasıyla konulur. Bu nedenle idiyopatik anafilaksi düşünülen hastalarda çok detaylı bir öykü alınması etiyojolojiyi belirlemek açısından önemlidir. Örneğin aeroalerjenlerle kontamine gıdalar, etikete belirtilmeyen an-

cak besinlerdeki gizli alerjenler, kişniş, rezene gibi baharatlar, kırmızı ette buluna "alfa-gal" adlı karbonhidrat alerjeni idiyopatik anafilaksi düşünülen hastaların etiolojisinde yer alabilir. "Alfa-gal" son yıllarda üzerinde durulan ve memelilerin oligosakarit epitopunda yer alan "galactose-alpha-1,3-galactose" dur. "Alfa-gal" e karşı IgE yapısında antikorlar geliştiğinde duyarlı kişilerde iki tip reaksiyon gelişebilmektedir. Birinci reaksiyon, intravenöz cetuximab'ın ilk kez alınımından hemen sonra ortaya çıkan anafilaksi, ikincisi ise kırmızı et ve domuz eti yedikten 3-6 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş tipteki anafilaksidir (30).

### Tedavi

Anafilaksi yaşamı tehdit edebilen tedavisi acil bir durumdur (1-4). Bu nedenle sağlık kuruluşlarında anafilaksi tedavisinde kullanılacak tüm ilaç ve araçlar eksiksiz, her an kullanmaya hazır şekilde bulundurulmalıdır (Tablo 5) (31).

Anafilaksi tedavisi bir ekip işidir ve bu ekipteki tüm sağlık çalışanları uygulamalar, tedavi ve görev paylaşımları konusunda eğitilmiş olmalıdır (31). Tüm hastalarda ilk yapılması gerekenler havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması ve vakit kaybedilmeden tek hayat kurtarıcı tedavi olan adrenalinin uygulamasıdır (1-4,31). Eş zamanlı ola-

**Tablo 5.** Anafilaksi tedavisi için sağlık kurumlarında hazır bulundurulması gereken tıbbi ekipmanlar

#### Temel Araç ve Gereçler

- Turnike
- 1-5 ml'lik şırıngalar, enjektörler
- Oksijen tüpü veya kaynağı, maske
- Ambu maskesi, havayolu kanülleri, laringoskop, endotrekeal tüpler
- Damar yolu açmak için gerekli araç ve gereçler
- EKG cihazı
- Adrenalin ampul [0.25 mg/ml (1/4000'lik), 0.5 mg/ml (1/2000'lik), 1 mg/ml (1/1000'lik)]
- Antistaminler (difenhidramin, ranitidin veya simetidin)
- Kortikosteroid (metilprednizolon ampul, tablet)
- İntravenöz sıvılar (serum fizyolojik, ringer katlat)
- Salbutamol
- Glukagon ampul

#### Destekleyici Araç ve Gereçler

- Aspiratör cihazı
- Defibrilatör
- Lateks içermeyen eldivenler
- Dopamin ampul
- Atropin ampul
- Aminofilin ampul
- Kalsiyum glukonat
- Sodyum bikarbonat
- Lidokain

rak alerjene maruziyet hemen kesilmelidir (örneğin arı sokması söz konusu ise arının iğnesi çıkarılmalı, almakta olduğu ilaç durdurulmalı, ağız içerisindeki besin çıkarılmalı). Hasta hiçbir zaman ayağa kaldırılmamalı, solunum sıkıntısı oluşturmuyorsa sırt üstü ve bacakları yukarı kaldırılmış şekilde yatırılmalıdır. Bulantı veya kusma varsa aspirasyonu önlemek için baş sol yana dönük şekilde olmalı, yatar pozisyonda solunum sıkıntısı geliyorsa hasta oturur pozisyona getirilmelidir. Tüm hastalara oksijen desteği sağlanmalıdır (31).

Adrenalin anafilaksi tedavisinde hayat kurtarıcı tek ilaçtır (32). Adrenalin sulandırılmadan 0.01 mg/kg dozunda (maksimum doz 0.5 mg) uyluğun ön-yan tarafına (vastus lateralis kası) intramusküler (IM) uygulanmalıdır. Sonraki tedavi ve girişimler klinik gidişe ve adrenalin yanıtına göre planlanır (31). Hasta ilk adrenalin uygulamasına yeterli klinik yanıt vermez ise IM adrenalin tedavisi aynı dozda 5-10 dakika aryla üç kez tekrarlanabilir (1-4). Günümüzde anafilaksi tedavisinde adrenalin uygulaması için belirlenmiş bir mutlak kontraendikasyon yoktur (7).

Anafilaksi sırasında damar geçirgenliğinin artmasıyla intravasküler hacmin önemli bir kısmı dakikalar içerisinde damar dışına geçebilir (2-4). Bu nedenle hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu gelişen hastalarda hızlı şekilde intravenöz (IV) sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Çocuklarda 20 ml/kg SF IV olarak hızlı bir şekilde verilebilir. Periferik dolaşım düzelineye kadar her 5-10 dakikada bir sıvı desteği tekrarlanmalıdır. Genellikle tekrarlayan IM adrenalin uygulamalarına ve >40-60 ml/kg sıvı desteğine rağmen hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu devam ediyorsa çocuğa IV adrenalin infüzyonu 0,1-1 µg/kg/dk dozunda başlanmalı ve hastanın kan basıncına göre doz artırılmalıdır. Mutlaka IV adrenalin infüzyonu yapılırken hasta monitörize edilmelidir. Yanıt alınmayan hastalarda diğer vazopressör ajanlar (metaraminol, metoksamin, vazopressin) tedaviye eklenmelidir (2).

Bronkospazma bağlı hışıltısı olanlarda IM adrenalin tedavisine ek olarak nebulize salbutamol (2.5-5 mg); laringospazma bağlı stridoru olanlarda IM adrenalin tedavisine ek olarak nebulize adrenalin ve budesonid tedavileri uygulanır. Klinik bulgular düzelmezse IM adrenalin tedavisi ile birlikte bu tedavilerde 5-10 dakika aryla tekrarlanır. Tedaviye dirençli olgularda havayolunun devamı için endotrakeal entübasyon veya trakeostomi gerekebilir (1-4).

Adrenalin tedavisine yanıt alınamayan, inatçı hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazmı devam eden β-blokör kullanımı olan hastalara glukagon uygulanmalıdır. Glukagon beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat sik-

lazı aktive ederek hipotansiyonun ve bronkospazmın düzelmesine yardımcı olur. Çocuklarda 20-30 µg/kg'dan (maksimum 1 mg) beş dakikalık infüzyon şeklinde verilir (1,2,31).

Anafilaksi tedavisinde kortikosteroid ve antihistaminler hiçbir zaman adrenalin yerine kullanılamazlar. Bu tedaviler ancak IM adrenalin tedavisi uygulandıktan sonra olası/potansiyel faydaları nedeniyle kullanılabilir. Antihistaminler hayat kurtarıcı ilaçlar olmasa da anafilakside gelişen ürtiker ve yaygın kaşıntı gibi bulguların düzelmesine yardımcı olabilir. Hem H1 hem de H2 antihistaminlerin birlikte kullanılması önerilir. Diğer alerjik hastalıkların tedavisindeki etkileri dikkate alınarak kullanılsa da kortikosteroidlerin anafilaksinin akut tedavisinde etkisi yoktur. Sadece bifazik reaksiyonları önlemede etkili olduğu kabul edilmektedir (33). Çocuklarda metilprednizolon 1-2 mg/kg/doz (maksimum 60-80 mg) oral (p.o.), IM veya IV kullanılabilir (31). Anafilakside kullanılan ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tüm olguların klinik düzeldikten sonra mutlaka bir izlem süresi olmalıdır (1-4). Bunun en önemli sebebi bifazik reaksiyon gelişme riskidir. Plazma adrenalin düzeyinde meydana gelen düşme olası neden olarak ileri sürülse de gelişim mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (2). Literatürde bifazik reaksiyon sıklığı %1-20 oranında rapor edilmektedir. Hipotansiyon ve hışıltısı olanlarda, 6-9 yaşları arası çocuklarda, ilaca bağlı ya da idiyo-patik anafilaksiye sahip ve adrenalin tedavisi geç uygulanan olgularda bifazik reaksiyon riski daha fazladır. Ataktan sonraki ilk 72 saat içinde gelişebilir. Ancak bifazik reaksiyonların çoğu ilk 4 saat içinde ortaya çıkmaktadır (34). Günümüzde hangi olguların ne kadar süre ile izlenmesi gerektiği konusunda kabul edilmiş ortak kriter yoktur (1). Anafilaksili olgularda izlem süresi belirlemede, kliniğin şiddeti, eşlik eden komorbid hastalık (astım gibi) varlığı, adrenalin uygulanması ile bulguların başlangıcı arasında geçen süre, oral alım sonrası tetikleyici etkenin emiliminin devam etme olasılığı, sistem tutulum özellikleri ile hastanın yaşam yerinin sağlık merkezine uzaklığı göz önüne alınmalıdır (1-4). Bu nedenle her olguda tüm risk faktörleri değerlendirilerek izlem süresi belirlenmelidir. Solunum sistemi bulgusu olanlarda en az 6-8 saat iken, eşlik eden astım varlığında izlem süresi 24 saate kadar uzatılabilir. Oral alım sonrası tetikleyici etkenin emiliminin devam etme olasılığında ve bifazik reaksiyon öyküsü bulunan olgularda 8-24 saat, dolaşım bozukluğu ve şok gelişen, sağlık merkezlerine uzak yerlerde yaşayanlarda ise en az 24 saat izlem süresi olmalıdır (2-4).

Taburculuk öncesinde gelecekteki tekrarların önlenmesi için tüm hastalara tetikleyicilerden kaçınma ve korunma yöntemleri detaylıca anlatılmalı ve acil durum hazırlığı tamamlanmalıdır (8).

Hasta ve/veya ebeveynlerine alerjiden nasıl kaçınacağı konusunda detaylı bilgi verilmelidir (1-4) Besinler anafilaksinin belirlenen en sık nedenidir ve reaksiyona neden olan besinin hasta diyetinden mutlak uzaklaştırılması gereklidir (35). Sorumlu besinin ve tüm işlenmiş formlarının (örn. fırınlanmış, pişirilmiş, kavrulmuş, fermente edilmiş) diyetten uzaklaştırılması gerektiği, tüketilecek miktarın önemli olmadığı, küçük miktarda bile tüketilmesinin hayatı tehdit edebilecek reaksiyon gelişimine yol açabileceği özellikle vurgulanmalıdır (2). Ortak alerjen yapısı nedeniyle çapraz reaksiyon gösterebilecek besinlerin tüketilmemesi gerektiği anlatılmalıdır (35). Örnek olarak inek sütü alerjisi olanların keçi, koyun, deve, at sütünü; yumurta alerjisi olanların hindi, kaz, bıldırcın yumurtasını, bir kuruyemişe alerjisi olanların diğer kabuklu kuruyemişleri tüketmemesi istenmelidir (2). Aynı zamanda, sorumlu besin için gizli kaynak olabilecek durumlar ve bunlardan korunma detaylı olarak anlatılmalıdır (36). Mutlaka ambalajlı hazır gıdaların etiketlerinin okunması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır (36). Etiketle besinin kendi ismi olmayabileceği, gıda sanayisinde sorumlu besinden

elde edilmiş/işlenmiş alt ürünler/proteinlerin (özellikle süt ve yumurta) katkı maddesi olarak sıklıkla kullanıldığı ve bunların isimlerine de dikkat edilmesi gerektiği anlatılmalıdır (35). Tüm bu açıklamalar sonrasında bunların tamamını içeren yazılı doküman hasta ve/veya sorumlu bireylere verilmelidir (1-4). Hasta ve/veya sorumlu bireylere tetikleyici ilaç, çapraz reaksiyon gelişimine yol açabilecek ilaçlar ve gerektiğinde kullanılabileceği güvenilir alternatif ilacın jenerik isimlerini kapsayan bir liste hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir. Aynı zamanda, hastanın dosyası ve sağlık kayıtlarına gerekli ve eksiksiz açıklamalar not edilmeli ve hastanın aile hekimi bilgilendirilmelidir (13,37).

### Anafilakside Uzun Dönem İzlem

Anafilaksi uygulanan tüm koruyucu yöntemlere rağmen tekrarlayabilir (1-4). Bu konuda yapılan prospektif bir çalışma, çoğu besinle ilişkili yaklaşık 300 anafilaksi- li çocuğun %18'inde bir yıl içinde anafilaksi atağının tekrarladığını ortaya koymuştur (38). Atağın, nerde, ne zaman gelişeceği, nasıl bir seyir göstereceği önceden öngörülemez (39). Bu nedenle hasta taburcu edilmeden acil durum hazırlığının tamamlanmış olması gereklidir (1-4,8,31). Acil durum hazırlığı içinde yapılması gerekenler; AOE'nin reçete edilmesi ve nasıl, ne zaman uygula-

**Tablo 6.** Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAC	Uygulama yolu ve doz
*ADRENALİN	Uyluk anterolateral bölgesine, IM olarak 0.01 mg/kg/doz (maksimum doz; 0.5 mg) <b>Klinik yanıt alınmadığında 5-15 dakikada bir tekrar et !!!!</b>
<b>Hacim genişleticiler</b> Serum fizyolojik (SF) Ringer laktat (RL)	Öncelikle 20-60 mg/kg SF IV hızlı infüzyon şeklinde
<b>Vazopressör**</b> Adrenalin Dopamin Metaraminol Vazopressin	0.1-1 µg/kg/dk IV infüzyon 2-5 µg/kg/dk IV infüzyon 10 µg/kg/dk IV infüzyon 2-5 U, IV bolus
<b>Antihistaminler</b> Difenhidramin Setrizin Ranitidin	1 mg/kg IV/IM/p.o.(maksimum 50 mg) 6ay-2 yaş 2.5 mg p.o.; 2-5 yaş:2.5-5 mg p.o.; > 5 yaş:5-10 mg p.o. 1 mg/kg (maksimum 50 mg) IV
<b>Kortikosteroidler</b> Metilprednizolon	1-2 mg/kg/gün IV/IM/p.o.(maksimum 60-80 mg)
<b>Glukagon</b>	Başlangıç 20-30 µg/kg IV yavaş (maksimum 1 mg), sonra 5-15 µg/dk IV infüzyon
<b>Salbutamol</b>	2.5-5 mg/doz yüz maskesi ile nebulizasyon

\*İlk uygulanacak tedavidir. \*\*tekrarlayan IM adrenalin ve hacim genişletici (> 60 mL/kg) tedavilere rağmen dirençli hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu mevcutsa



nacağının öğretilmesi, acil tedavi planı, anafilaksi eğitimi ve tanımlayıcı kimlik taşımadır (7).

### Adrenalin Otoenjektörün (AOE) Reçete Edilmesi

Adrenalin otoenjektörün reçete edilmesi ve nasıl, ne zaman uygulanacağı öğretilmesi uzun dönemli izlemede en önemli noktalardan biridir. Günümüzde tedavide gecikmeye ve yanlış doz uygulamalarına neden olmaları nedeniyle AOE dışında diğer konvansiyonel yöntemlerin (adrenalin ampul-iğne-şırınga) reçete edilmesi önerilmemektedir (2,8). Ülkemizde Kasım 2016 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış Penepin® jenerik isimli AOE'ler tüm eczanelerde bulunmaktadır. Tekrarlama riski taşıyan hastalara taburcu edilmeden tek hayat kurtarıcı tedavi olan AOE reçete edilmelidir (1-4). Vücut ağırlığı 7.5- 25 kg arasındaki çocuklara 0.15 mg, > 25 kg olanlara ise 0.3 mg adrenalin içeren AOE reçete edilmelidir (32). Adrenalin otoenjektörünün reçete edilme endikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir. Mutlaka reçete edilen her hastaya ve/veya sorumlu bireyle AOE'nin nasıl kullanılacağı konusunda teorik ve pratik eğitim verilmelidir.

### Acil Tedavi Planı

Her hastaya özel acil tedavi planı hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir (40). Bu planda bir anafilaksi semptom ve bulgu listesi olmalıdır. Mutlaka AOE tedavisinin

gecikmeden uygulanması ve hemen ardından acil 112'nin aranması veya acil servise gidilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Bu acil tedavi planı, hasta veya ebeveyni her vizite geldiğinde yeniden gözden geçirilmeli yeni bilgiler ve değişen şartlar doğrultusunda güncellenmelidir. Anafilaksi acil tedavi planına bir örnek Şekil 1'de gösterilmiştir.

### Anafilaksi Eğitimi ve Tanımlayıcı Kimlik Taşıma

Tüm ebeveyn ve çocuğa bakmakla sorumlu kişilere (bakıcı, kreş personeli, öğretmen gibi) anafilaksi eğitimi verilmelidir. Anafilaksi eğitiminde, anafilaksi tekrarıda ortaya çıkabilecek semptom ve bulguların neler olduğu, AOE'nin ne zaman ve nasıl kullanılacağı anlatılmaktadır. AOE'yi mutlaka yanında taşımaları, son kullanım tarihinden önce yenilemeleri ve atak esnasında kullanmaları için cesaretlendirilmelidir. Hasta ve/veya ebeveynlerine tetikleyici ajanların listesini, atak sırasında ne yapılması ve kiminle temasa geçilmesi gerektiğini belirten tanımlayıcı kimlik taşımanın önemi anlatılmalıdır. Bu tanımlayıcı kimlikler kolye şeklinde, kola ve ayak bileğine takılacak kimlikler şeklinde olabileceği gibi cüzdan- da taşınabilecek kimlik şeklinde de olabilirler.

Tüm hastaların düzenli uzun süreli izlemi, tanısal yaklaşımlarının tamamlanması ve arı venom immünoterapisi gibi spesifik immünomodülatuar tedavilerinin yapılabilmesi amacıyla mutlaka alerji kliniklerine ve uzmanlarına konsulte edilmesi gereklidir.

**Tablo 7.** Adrenalin otoenjektör reçete edilme endikasyonları

#### Kesin endikasyonlar

- Daha önce besin, lateks veya aeroalerjenler ile tetiklenen anafilaksi
- Daha önce egzersiz ile tetiklenen anafilaksi
- Daha önce idiyopatik anafilaksi
- Besin alerjisine eşlik eden persistan orta ağır astımın olması (oral alerji sendromu hariç)
- Venom ile anafilaksi (erişkinlerde sadece sistemik tutulumun olması dahil)
- Mast hücre hastalığı veya serum triptaz seviyesinde yükseklik olup arı sokması ile daha önce sistemik alerjik reaksiyon gelişmesi

#### Göreceli endikasyonlar

- Fıstık ile daha önce orta ağır alerjik reaksiyonun olması
- Besin alerjisi olan ergenler (oral alerji sendromu hariç)
- Sağlık kuruluşuna uzak olup daha önce besin, lateks, venom veya aeroalerjene bağlı orta-ağır alerjik reaksiyonun gelişmiş olması

#### İkili AOE reçete edilme endikasyonları

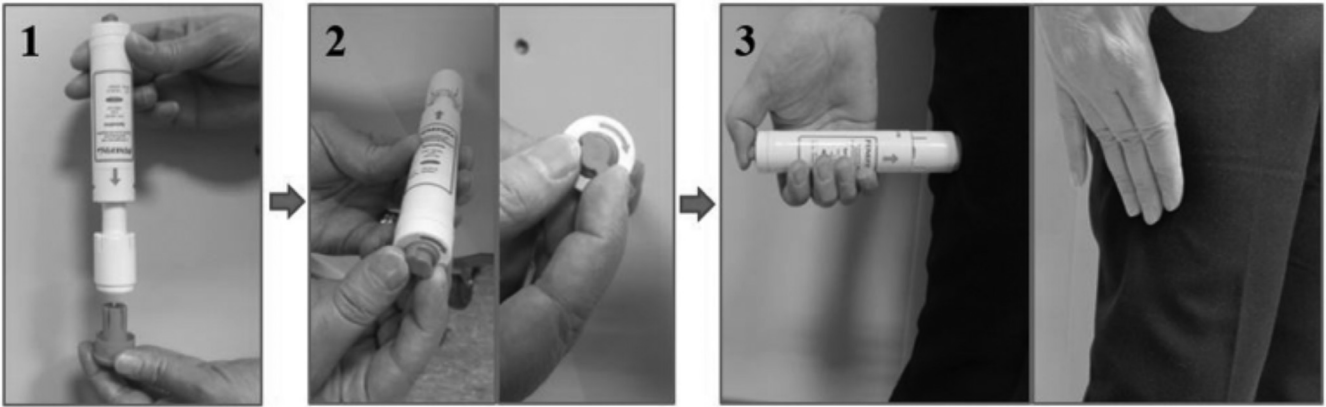
- Besin alerjisine, orta-ağır persistan astımın eşlik etmesi (oral alerji sendromu hariç)
- Eşlik eden mast hücre hastalığının olması ve/veya serum triptaz seviyesinin yüksek olması
- Coğrafik nedenlerden dolayı atak sırasında sağlık kuruluşuna hızlı ulaşım imkânının olmaması
- Daha önceki anafilaksi atağında hastaneye ulaşmadan önce bir dozdan daha AOE ihtiyacının olması
- Daha önce çok ağır anafilaksinin olması
- AOE dozunun vücut ağırlığına göre çok yetersiz olması

**Şekil 1.** Anafilaksi acil tedavi planı örneği

1. Şüpheli alerjen ile karşılaştıktan sonra eğer siz veya çocuğunuzda aşağıdaki semptomlardan biri varsa anafilaksi atağı geçireyor olabilirsiniz.

<b>Hava yolu problemi</b>	Dilinizin şişmesi Yutkunma güçlüğü ya da hissi Konuşma güçlüğü ve/veya ses kısıklığı
<b>Solunum problemi</b>	Nefes almada zorluk Hışıltı ve/veya inatçı öksürük
<b>Bilinçte değişiklik</b>	Baygınlık Baş dönmesi Sersemlik hali Bebeklerde solukluk, cansızlaşma

2. Yukarıdaki durumlardan biri varsa hemen AOE'yi bacağınızın üst dış kısmına aşağıda gösterildiği gibi uygulayınız



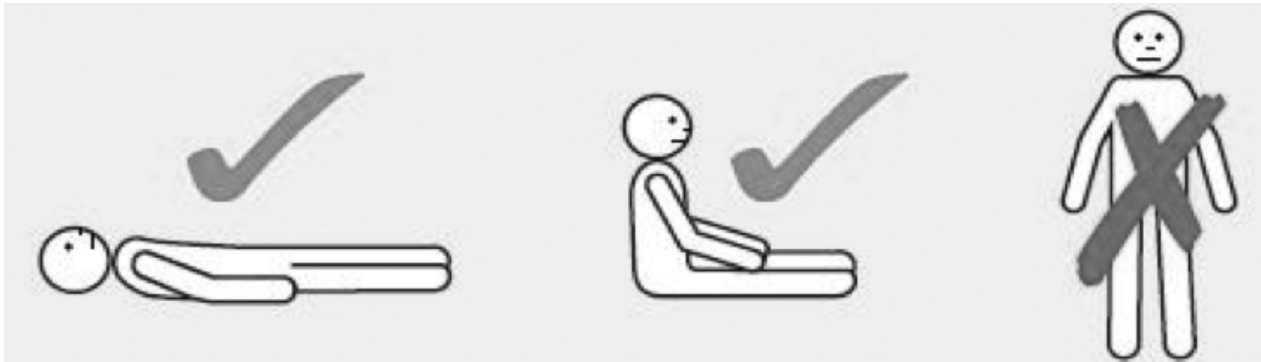
AOE alt tarafındaki turuncu koruma kapağını kuvvetlice aşağı doğru çekerek çıkarınız. Kapak açıldığında cihazın uç bölümüne dokunmayınız

AOE üst bölümünde yer alan turuncu tetik düğmesine bastırmadan, tetiği yavaşça ok yönünde döndürünüz

Uygulamaya hazır olan AOE üst-yan bacak-uyuk kasına hızlıca vurunuz ve devamında AOE'nin üstünde bulunan tetik düğmesine başparmağınızla basınız. Tetiğe bastığımızda klik sesini duyacaksınız. Tetiğe basılı şekilde 10'a kadar sayınız ve AOE'yi çekiniz. AOE'yi çektikten sonra enjeksiyon yerine 10 saniye hafifçe masaj yapınız

3. 112 yi arayıp hastanın anafilaksi atağı geçirdiğini söyleyiniz

4. Hastayı bel üstü yatırınız veya oturtunuz, bacaklarını yukarı kaldırınız (aşağıda gösterildiği gibi)



5. Eğer 5 dakika sonra bulgularda gerileme olmuyorsa ikinci AOE'yi kullanınız

**Kaynaklar**

- Orhan F, Civelek E, Sahiner UM, Arga M, Can D, Çalışkaner AZ, et al. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16 (Suppl 1):1-62.
- 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.
- Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):193-204.
- 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. *J*

- Allergy Clin Immunol* 2020. pii: S0091-6749(20)30105-6.
5. Vetander M, Helander D, Flodström C, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children-a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(4): 568-77.
  6. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(6): 1027-39.
  7. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
  8. Simons FER. Anaphylaxis. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016:371-76.
  9. Brown GA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Inc; 2014; 1237-60.
  10. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol*. 2000;53(4):273-6.
  11. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):537-40.
  12. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7
  13. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
  14. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS et al. BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:43-61.
  15. 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;118:28-54.
  16. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098-1104.
  17. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:252-257.
  18. Lee S, Bashore C, Lohse CM, Bellolio MF, Chamberlain A, Yuki K, et al. Rate of recurrent anaphylaxis and associated risk factors among Olmsted County, Minnesota, residents: A population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(6):655-660.
  19. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016-8.
  20. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1125-31.
  21. Topal E, Bakirtas A, Yılmaz O, Ertoy Karagol IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(3):233-8.
  22. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):360-365.
  23. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:261-75.
  24. Dascola CP, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital J Pediatr* 2012;38:43.
  25. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
  26. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-27.
  27. Perez-Rangel I, Gonzalo-Garijo MA, Perez-Calderon R, Zambonino MA, Corrales-Vargas SI. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:121-23.
  28. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93.
  29. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:285-91.
  30. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):589-96
  31. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT. Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(6): 599-608.
  32. Sicherer SH, Simons FER; Section On Allergy And Immunology. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139(3). pii: e20164006.
  33. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4): 312-6.
  34. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):346-51.
  35. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
  36. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy*. 2014;69:1464-72.
  37. Çelik GE. Türkiye Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım, Ulusal Rehber, 2014. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Basım Yılı:2014
  38. O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, Mill J, Asai Y, Eisman H, et al. The Risk of Recurrent Anaphylaxis. *J Pediatr*. 2017;180: 217-221.
  39. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 28;8:32.
  40. Wang J, Sicherer SH. Section On Allergy And Immunology. Guidance on Completing a Written Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan. *Pediatrics*. 2017;139(3). pii: e20164005