

*Derleme:*

## Arı sokmalarına karşı oluşan reaksiyonlar

Deniz Gezer<sup>1</sup>, Engin Şenel<sup>2</sup>, İclal Süslü<sup>3</sup>

Çankırı Devlet Hastanesi <sup>1</sup>Dahiliye ve <sup>2</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar Klinikleri, Çankırı

<sup>3</sup>Abidinpaşa Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi, Ankara

Arı venomlarına karşı gelişen reaksiyonlar, ciddi sonuçlarının olabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Reaksiyonlar arı sokmasının olduğu bölgede, lokal veya sistemik olarak ortaya çıkabilir. Reaksiyonlar IgE bağımlı veya IgE bağımsız mekanizmalara bağlı olabilir. Bu derlemede, arı sokmalarında oluşan lezyonların ve reaksiyonların sınıflandırılması, tanı ve tedavi yöntemleri sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Arı venomu, venom aşırı duyarlılığı, venom hipersensitivitesi, alerjik reaksiyonlar

### Reactions caused by bee stings

Reactions to hymenoptera venoms are major health problems because of their serious consequences. Reactions to hymenoptera venoms can develop locally or systemically and may be mediated by IgE-dependent or non-IgE-dependent mechanisms. In this review we aimed to discuss the classification, diagnosis and the management of the lesions and reactions caused by hymenoptera venom hypersensitivity.

Key words: hymenoptera venom, venom hypersensitivity, allergic reactions

### Genel Tıp Derg 2012;22(3): 102-8

Arı sokmalarına bağlı olarak meydana gelen anaflaktik reaksiyonlar, immünglobulin E (IgE) aracılığı ile oluşan anaflaktik reaksiyonlar içinde sık görülenler arasındadır. Hayatı tehdit eden semptomlara yol açabileceği için klinik bakımdan önemlidirler (1).

Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, arı sokmalarında alerjik reaksiyon riski % 2,8-28,7 arasında değişmektedir (2-4). 16-65 yaş grubunda yaşam boyu kümülatif arı sokma oranları % 61-95 arasındadır. Geniş lokal reaksiyonların oranı % 2,4-26,4, sistemik reaksiyonların oranı % 0,3-7,5 olarak bildirilmiştir. Mortalite oranları ise yapılan çeşitli çalışmalara göre 0,03-0,48/1.000.000 arasında değişmektedir (4-6).

Gönderim Tarihi: 29.06.2011

Kabul Tarihi: 04.12.2011

Yazışma adresi: Dr. Engin Şenel, Çankırı Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Aksu Mah. Öğretmenler Sokak 18200, Çankırı.

E-posta: enginsenel@enginsenel.com

Reaksiyonlar arı sokmasının olduğu bölgede (lokal) veya sokmanın dışında herhangi bir vücut bölümünde (sistemik) ortaya çıkabilir. Venom hipersensitivitesi (IgE bağımlı veya IgE bağımsız) veya nonimmünolojik mekanizmalara bağlı olabilir (7).

Reaksiyonları alerjik reaksiyonlar ve diğer nadir görülen reaksiyonlar şeklinde ikiye ayırabiliriz. Alerjik reaksiyonlar da yine kendi içinde normal lokal reaksiyonlar, geniş lokal reaksiyonlar, sistemik reaksiyonlar diye ayrılırlar (8).

### Hymenoptera Entemolojisi

Sokan Hymenoptera Aculeatae alt sırasını oluşturan Apidae, Vespidae, Formicidae ve Myrmicidae ailelerine girerler (Tablo 1 ve 2). Formicidae ve Myrmicidae yine sokma ve ısırma özelliği olan çeşitli karınca türlerini kapsamaktadır.

**Aideae:** Bu aile içinde Apis mellifera (balansı) en sık allerji nedenidir. Kahverengi renkte ve orta derecede tüylüdürler. Söktükleri sırada kenarı dikenli iğnelerini, diğer türlerin aksine, genellikle sokma

bölgesinde bırakırlar. Yine bu aileden *Bombus terrestris* seralarda pollinatör olarak kullanılır ve daha az oranda allerjik reaksiyonlara neden olur. Bunlar balarısından daha büyük, daha tüylü olup karın bölgelerinde sarı veya beyaz çizgiler taşırlar. Bal arısı venomları bakteriostatiktir. Bu nedenle sokma yerlerinde ikincil enfeksiyonlar oluşmaz. Bal arıları, çok uzun yıllardır insanlarca evcilleştirilmiş ve üretilmiştir. Pek çok bal arısı kolonisi insanlar tarafından yapılmış kovanlarda yaşarlar. Buna karşılık evcilleştirilmemiş koloniler ağaç kovukları içinde yuva yaparlar (9). *Megalobombus* türleri de bal arılarına benzer, genelde agresif değillerdir ve nadiren sokarlar. Sokma sonucu nadiren allerjik reaksiyonlar gelişir (3).

**Vespidae:** Bu aile *Vespinæ* ve *Polistinae* alt-ailelerinden oluşur. Vespidler tüysüz olup karın bölgelerinde sarı ve siyah çizgiler taşırlar. Yalnız diş arı kışı geçirdiğinden çoğalmaları ve dolayısı ile bunlara ait sokmalar genellikle yazın ve sonbaharda meydana gelir. *Vespinæ* alt-ailesinde *Vespula* ("yellow jacket", ufak yaban arısı), *Dolichovespula* ve *Vespa* (iri yaban arısı) olmak üzere 3 tür vardır. *Vespula* türleri en saldırgan olanıdır ve yerde veya tavan aralarında yaşarlar. Kışkırtma olmaksızın özellikle sonbahar ve yaz sonunda yiyecekler

azalınca sokarlar. Çöplükleri dolaştıkları için sokmaları sonucu sıklıkla selülit oluşur (10).

*Dolichovespula*, *vespula*ya benzer ama biraz daha iridir. *Vespuladan* çene ve gözleri arasındaki genişliğin daha fazla olmasıyla ayırılır. *Vespa* diğer vespidlere göre daha büyük olması nedeniyle daha kolay ayırılır. Bu tür İngilizcede "hornet" olarak da adlandırılır ve bunlara ait sokma olayı seyrek görülür. *Polistinae* türleri ("paper wasp", sarıca arı) Akdeniz bölgesinde bulunur ve yuvalarını çatı altı ve ağaçların üzerine yaparlar. Diğer türlerin aksine yuvalarının tek gözlü olması ile tanınır. Vücutları daha ince yapılı olup griden kırmızıya kadar değişen çizgileri vardır. *Vespula* türlerine göre daha az saldırgandırlar.

Vespidler ülkemizde yaban arısı olarak adlandırılırlar. Yaklaşık 7000 türü vardır. Ağız parçaları çiğneyicidir. Yuvalarını kağıda benzeyen çiğnenmiş selülozdan yaparlar. İğnelerini, bal arılarından farklı olarak sokma sırasında kaybetmediklerinden defalarca sokabilirler. Yazın sonlarında ve sonbaharda üreyebilen erkek ve dişiler yetişir. Kıştan çıkan kraliçe arılar yeni koloni oluşturur (oğul verirler). Yeni çıkan kraliçe arı çiftleşir ve kış uykusuna girer. Kalan işçiler, erkekler ve eski kraliçe arı sonbahar sonunda ölür (11).

Tablo 1. *Hymenoptera* taksonomisi

Hymenoptera Taksonomisi					
Sıra	Hymenoptera				
Üst aile	Apoidea	Vespoidea			
Aile	Apidae	Vespidae			
Alt aile	Apinae	Polistinae	Vespinæ		
Cins	Apis	Polistes	Vespula		Vespa
Alt cins			V sensu strictu	Dolichovespula	
Tür	A mellifera	P fuscatus	V vulgaris	D arenaria	V crabro
	Africanized honeybee		V squamosa	D maculata	
	Bombus		V flavopilosa		
	Megalobombus		V germanica		
	Pyrobombus		V maculifrons		
	Apoidea-Halictidae		V pennsylvanica		
	ailesinden çok sayıda tür				
Diğer İsimler	Honeybee	(paper) Wasp	Yellow jacket	Hornet	Hornet

*Tablo 2. Arıların Özellikleri*

Özellikler	Wasp	Balarısı	Bumblebee
Vücutta kıl	-	+	++
Renk	Sarı veya siyah	Kahverengi /siyah	Siyah / turuncu
Spontan sokma	+/-	-	-
Sokma sonucu ölüm	-	+	-
Sezon	Yaz - sonbahar	İlkbahar-yaz	İlkbahar - yaz
Sokma yeri	Wasp yuvası Piknik Meyve bahçesi	Arıcılık Otluk alan Yoncalık	Seralar

## Allerjik reaksiyonlar

### Lokal reaksiyonlar

Arı soktuğu anda iğne yerinde, ani ve keskin bir ağrı duyulur. Daha sonra burası kızarıp, şişer ve kaşınır. Genelde hiçbir müdahaleye gerek kalmaksızın bir iki saatte düzelir. Lokal reaksiyonlar arı sokmalarında en sık görülen reaksiyon türüdür (4,6,12).

### Geniş lokal reaksiyonlar

On santimetreden fazla endürasyon oluşturan ve 24 saatten daha uzun süren reaksiyonlardır (13). Gecikmiş tipte reaksiyonlardır. Yani reaksiyon arı sokmasından altı saat sonra başlar ve 48 saatte maksimuma ulaşır. Birkaç gün veya bir hafta kadar sürebilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı hastalarda patogeneze, IgE bağımlı immün yanıtın ve hücrel immün yanıtların ortak rol oynadığı düşünülmektedir (14,15). Endürasyon o bölgede deri içerisine fibrin birikimi sonucu oluşur. Bir ekstremitenin büyük bölümünde eritem ve şişlik olabilir. Bazen lenfanjit yaparak lenf bezlerinde şişliğe neden olabilir. Baş ve boyun bölgesinden sokmalarda, şişlik bazen göz kapaklarına da yayılabilir. Çöplük dolaşan arıların sokmaları dışında genellikle enfeksiyon görülmez. Bu hastalarda tetanoz profilaksisine gerek yoktur (6,16).

### Sistemik reaksiyonlar

Ürtikerden, ağır anafilaksiye kadar giden reaksiyonlardır. Arı sokmalarına bağlı anafilaksi ile diğer nedenlere bağlı olarak gelişen anafilaksin klinik özellikleri aynıdır. Sistemik IgE bağımlı reaksiyonlar yaygındır. Bazı durumlarda IgG'ye bağlı olarak komplemanın aktive olması sonucunda da meydana gelebilir. Deri üzerinde oluşan ve sokma yeri ile alakası olmayan reaksiyonlar da sistemik

reaksiyon olarak kabul edilir (4). Sistemik reaksiyonlar deri (jeneralize ürtiker, anjioödem, kızarıklık ve kaşıntı), solunum sistemi (göğüs ağrısı, stridor ve disfoni, wheezing veya dispne) ve kardiyovasküler sistemi (taşikardi, hipotansiyon, şok) etkileyebilir. Nadir olarak gastrointestinal sistem komplikasyonları (kramplar, ishal, bulantı, disfaji, kusma) ve uterin kasılma olabilir. Arı sokması sonrası koroner vazospazm, taşiaritmi gibi kardiyak bozukluklar görülebilir. Bu nedenle sistemik reaksiyonlar şiddetine göre sınıflandırılmıştır. En sık Mueller ve Ring-Meismmer sınıflandırılması kullanılır (6) (Tablo 3 ve 4).

Cilt lezyonları izole olarak yetişkinlerde % 16 oranında, çocuklarda % 60 oranında görülür. Vasküler semptomlar ve anafilaktik şok ise yetişkinlerde daha sıktır (6). Anafilaktik reaksiyonlarda, antijene spesifik olarak oluşan IgE antikorları tarafından oluşturulan mast ve bazofil hücre degranülasyonu meydana gelir. Arı venomuna karşı duyarlı hale gelen kişilerde spesifik IgE antikorları mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli (FcεRI) IgE reseptörlerine bağlanmış durumdadır. Divalan veya polivalan antijenle karşılaşan bu yüzey antikorları köprüleşme ("bridging") oluşturmak suretiyle sinyal iletimini başlatırlar.

*Tablo 3. Mueller'e göre arı sokması sonucu meydana gelen sistemik reaksiyonların sınıflandırılması.*

Grade 1	Jeneralize Ürtiker, kaşıntı, kırgınlık, anksiyete
Grade 2	Yukarıdakilerden herhangi biri + en az iki ve üzeri semptom: Anjioödem, göğüs sıkışması, bulantı, kusma, ishal abdominal ağrı, baş dönmesi
Grade 3	Yukarıdakilerden herhangi biri + en az iki ve üzeri semptom: dispne, wheezing, stridor, disartri, ses kısıklığı konfüzyon
Grade 4	Yukarıdakilerden herhangi biri + en az iki ve üzeri semptom: hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

*Tablo 4. Arı sokması sonucu gelişen sistemik reaksiyonlarla ilgili Ring-Meismmer'in sınıflandırması.*

Evre 1	Jeneralize deri semptomları (kızarıklık, jeneralize ürtiker, anjioödem)
Evre 2	Orta derecede pulmoner, kardiyovasküler ve/veya gastrointestinal semptomlar
Evre 3	Anafilaktik şok, bilinç kaybı
Evre 4	Kardiyak arrest, apne

Kalsiyum hücre içine alınır, proteazlar aktive olur ve sitoplazmik mikroflamanlar kasılır. Mikroflamanlar, granülleri mikrotubuluslara veya plazma membranına doğru hareket ettirir. cGMP aktivitesi artarak bu mekanizmanın işlemesi sağlanır. Bu granüller, ekzositoz yolu ile hücre dışına salınır. Mast hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak değişik zamanlarda değişik mediatörler ve sitokinler salınır. Salınmaya hazır mediatörler histamin, serin proteazlar (triptaz, kimaz, katepsin G, karboksipeptidaz), asit hidrolazlar ve proteoglikanlardır (heparin). Lipid mediatörler, lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), Platelet-aktive-edici faktör (PAF), Tromboksan B<sub>2</sub>, adenozin erken ve geç dönemde salınırlar. Sitokinler ise geç dönemde salınır (İnterlökinler; “Tumor necrosis factor alpha”, TNF- $\alpha$ ; “transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ ”, “granulocyte-monocyte colony stimulating factor”, GM-CSF). Bu ürünler arasında ilk birkaç dakikada, başta histamin olmak üzere triptaz, heparin, kimaz gibi önceden sentezlenmiş mediatörler ile sisteinil lökotrienler, prostaglandinler, PAF gibi yeni oluşturulan mediatörler; üçüncü saatte IL-4 ve daha geç dönemde de IL-13 salınır. Erken dönemde salınan maddeler anafilaksin vasküler belirtilerinden, geç dönemde salınan maddeler ise inflamatuvar belirtilerinden sorumludur (17).

Anafilakside gelişen hava yolu direnç artışı ve oksijen parsiyel basıncının düşmesi, histaminin ve diğer aracı maddelerin bronkokonstriksiyon yapmasına bağlıdır. Kardiyak olaylar ise vazodilatasyon sonucu oluşan permeabilite artışına bağlı damar içi sıvı kaybı sonucu oluşur (6,18).

## **Allerjik olmayan reaksiyonlar**

### **Toksik reaksiyonlar**

Bunlar immünolojik olmayan reaksiyonlardır. Genelde kısa sürede ve çok sayıda sokma ile (50-100 arı) gelişen arının venomundaki vazoaktif aminler aracılığıyla ortaya çıkan reaksiyonlardır. Özellikle Afrika balarısı (Africanized killer bee) ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (9,17,19). Hymenoptera venomlarının fosfolipaz ve hyalüronidaz gibi bazı komponentleri toksik etkilidir. Tipik olarak bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, vertigo, senkop, konfüzyon, ve ateşle başlar. Bazen allerjik reaksiyonları taklit ederek kaşıntı, eritem ve ürtiker

görülebilir. Rabdomyoliz, miyokard zararlanması, hepatik disfonksiyon, intravasküler hemoliz, akut böbrek yetmezliği, koagülasyon bozukluğuna bağlı kanamalar ve disemine intravasküler koagülasyon tablosu görülebilir. Fatal reaksiyonlar 200 ile 1000 arının sokması sonucu oluşabilir.

### **Diğer nadir görülen reaksiyonlar**

Arı sokmalarından 7- 10 gün sonra ürtiker, eklem ağrısı, ateş, bulantı ve lenfadenopati ile seyreden serum hastalığı görülebilir. Bu hastaların serumlarında venoma özgü IgG bulunmuştur (17,19). Ayrıca arı sokması hipersensitivite vaskülit, periferik nöropati, Guillein-Barre benzeri poliradikülomyelit, ekstrapiramidal semptomlar, akut disemine ensefalomyelit rapor edilmiştir (20,21). Ayrıca glomerülonefrit (22), akut allerjik intersitisyel nefrit (23), hemolitik anemi ve trombositopeni (20) yapabileceği rapor edilmiştir.

### **Arı venom allerjilerinde risk faktörleri**

Bazı durumlarda arıların sokma riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Örneğin bahçede çalışanlar, çiftçiler, arıcılar risk altındaki meslek gruplarıdır. Risk faktörleri anafilaktik reaksiyonlara etki eder. Bu risk faktörlerini şu şekilde sıralayabiliriz:

*İki arı sokması arasındaki zaman:* Sistemik anafilaktik reaksiyonları takip eden 2-3 hafta boyunca, mediatörlerini tüketmiş ve yeniden sentezlemekte olan Mast hücreleri duyarsızdır. Bu nedenle ilk üç haftada reaksiyon görülmeyebilir (24). Arı sokmasından iki üç hafta sonra mast hücrelerindeki tükenmiş olan medyatörler tekrar yapılır ve reaksiyon gelişme riski tekrar artar.

*Venom sensitizasyonu:* Serumda arı venom spesifik IgE düzeyi ne kadar yüksek ise (>1.0 kU/L) sistemik reaksiyon oluşma riski o derecede artar. Geniş lokal reaksiyon öyküsü olan hastalarda sonraki sokma sonucu sistemik reaksiyon gelişme oranı % 5-15 arasındadır (25). Arı sokması sonucu orta derecede sistemik reaksiyon geçiren çocuklarda sonraki arı sokmasında sistemik reaksiyon riski % 18, yetişkinlerde ise % 14-20 arasındadır (26).

*Yaş:* Çocuklarda risk daha düşüktür (27). Çocuklarda arı sokması sonucu sistemik reaksiyon prognozu yetişkinlere göre daha iyidir (28).

**Kardiyovasküler hastalık:** Bu grup hastalarla yapılan çalışmalarda daha şiddetli reaksiyon görüldüğü gösterilmiştir (29).

**Arı türleri:** Vespidae venom alerjileri, diğer arılardan daha fazla sistemik reaksiyona neden olur (30). Mastositozise bağlı serum triptaz düzeyi yüksek olan bireylerde anafilaktik reaksiyon riski yüksek bulunmuştur (31).

## Tanı

### Öykü

Arı alerjilerinin tanısını koyarken ilk önce mutlaka dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Arı sokmasındaki akut allerjik reaksiyonlarda tanı açıktır. Ancak arı sokması ile semptomların görülmesine kadar geçen süre uzarsa, allerjik reaksiyonlar gözden kaçabilir. Bal arısı soktuğu yerde iğnesini bıraktığı için kolay tanınır. Daha çok balarısı, çocukları ve çıplak ayakla gezenleri sokar. Kese halen duruyorsa dikkatlice çıkarılmalıdır. Venom kesesi çıkartılırken sıkılarak venomun deriye boşaltılmaması için, pens veya penset kullanılması yerine bir bıçağın sırt tarafıyla hafifçe kazınarak çıkartılması uygundur. Yuvanın bulunduğu yer bize arının cinsi konusunda bilgi verebilir. Klinik reaksiyonun tanımı, patogenezin allerjik olup olmadığına karar vermek için önemlidir. Belirtiler bazen korku, panik, egzersiz, sıcak, alkol ya da alttaki kardiyovasküler bir hastalık ile bazen alevlenebilir. Belirtiler bazı bireylerde hafif seyirli olabilir (3,14,32).

### Deri Testleri

Arı alerjisinde altın standarttır. sonuç ilk muayene sırasında çabuk alınabilir. Bal arısı, vespidae ve "yellow jacket"lar için ticari test solüsyonları mevcuttur. Deri testleri arı sokmasından en az iki üç hafta sonra yapılmalıdır. Bu süreden önce yapılırsa yalancı negatif çıkma olasılığı yüksektir (20). Bu, mast hücrelerinin hazır medyatörlerinin yerine konmaması sebebiyle olur. Epidermal testler daha spesifik, intradermal testler daha duyarlıdır (14,32).

### İn vivo Testler

İn vivo testlerin deri testlerinden özgülüğü ve duyarlılığı daha azdır. İn vivo testler; alerjen spesifik IgE, bazofil aktivasyon testi, LTC4 salınım testi, histamin salınım testi gibi testler kullanılmaktadır.

Serum spesifik IgE test sonuçları hastanın hikayesi ile birlikte değerlendirilmelidir. Serum spesifik IgE deri testlerine yardımcı olmak için kullanılır. Özellikle deri testi negatif veya tanımlayıcı değilse yardımcı olur. Arı alerjisine bağlı anafilaksi geçiren hastalar yüksek kan triptaz seviyesine sahiptir. Bu nedenle sistemik reaksiyon geçiren hastalarda mutlaka bazal triptaz seviyesine bakılmalıdır.

## Akut reaksiyonlarda tedavi

**Lokal reaksiyonlar:** Lokal reaksiyonlarda öncelikle arının soktuğu yer temizlenir ve sokma alanına buz konur. Lokal kaşıntı ve kızarıklık için antihistaminikler kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler inflamasyonu azaltmada yardımcı olurlar. Eğer sokma yerinde sekonder enfeksiyon gelişmişse antibiyotik kullanılır (2). Geniş lokal reaksiyonlarda, özellikle baş boyun bölgesindeki arı sokmalarında en iyi tedavi kısa süreli oral kortikosteroid tedavisidir (Prednisone 40-60 mg başlangıç dozu ve 5 günde kesilir) (4).

**Anafilaksi:** Anafilaksiden ölümler arı sokmasını takiben en sık 30-60 dakika içinde olduğu rapor edilmiştir. Anafilaksi tedavisi çok acil bir durumdur. Adrenalin tedavinin primer ilacıdır. Orta seviyedeki anafilakside intramusküler ve subkutan uygulanır. Adrenalin kan basıncını artırır, hava yolu direncini azaltır ve anjioödem ilerlemesini durdurur.

Adrenalin anafilakside 0.5 ml 1:1000 solüsyonda intramusküler veya 3-5 ml 1:10000 solüsyonda intramusküler ve yavaş intravenöz verilir. Çocuklarda 0.01ml/kg 1:1000 solüsyondan intramusküler veya 0.1 ml/kg 1:10000 solüsyondan intravenöz yavaş infüzyon verilebilir.

Öncelikle hastanın hava yolu açılır ve oksijen tedavisi verilir. Kardiyopulmoner kollaps varsa entübe edilir, larinks ödemi var ve entübe edilemiyorsa trakeostomi açılır. Şok tablosu varsa trandelenburg pozisyonuna getirilir. Sıvı gereksinimine göre 25-50 ml/kg veya daha fazla kolloid solüsyonla volüm replasmanı yapılmalıdır (17).

Hastada anjioödem var ama hipotansiyon yoksa adrenalin subkutan yapılır. Gerekirse 15-30 dakika sonra doz tekrarlanabilir. Pulmoner ödemin ana nedeni membranda meydana gelen ödemi ve völüm defisitidir. Esas tedavisi kolloid infüzyonudur.

Diüretikler kontriendikedir. Bronkospazmda adrenalin ve steroid tedavisi verilebilir. İntrevenöz aminofilin ve nebülizatörle salbutamol verilebilir. Bu ilaçlara rağmen düzelme olmuyorsa intravenöz salbutamol, aminofilin, isoflurane ve ketamin kullanılabilir.

## **Koruyucu tedavi**

### **Genel Önlemler**

Tedavide temel kural önce korunma önlemlerinin alınmasıdır. Arı sokması sonucu reaksiyon görülen kişiler arı ile karşılaşma olasılığını azalmak için önlemler almalıdır. Piknik alanları ve kırsal alanlardan uzak durmak, renkli kıyafetlerden ve parfümlerde kaçınmak, uzun kollu kıyafetler giymek, çıplak ayakla dışarıda dolaşmamak gibi koruyucu önlemler alınabilir.

### **Venom İmmünoterapi**

Spesifik immünoterapi alerjen dozunun çok küçük konsantrasyondan başlayarak giderek artan konsantrasyonlarda belli aralıklarla verilmesiyle oluşturulan tolerans durumudur. İmmünoterapinin faydalı etkisinin gerçek mekanizması konusunda bugün için çok çalışma yapılmakta olup konu henüz net değildir (33-35). Venom immunoterapide temel mekanizmayı regülatuar T hücrelerinden erken dönemde salınan IL10'un neden olduğu periferik T hücre anerjisinin oluşturduğuna dair deliller vardır (36,37). Venom immunoterapi venoma spesifik olan T helper 2 yanıtını baskılar ve T helper 2 tipi yanıtın T helper 1 tipine dönüşmesine neden olur. Bilindiği gibi T helper 1 yanıtlarında interferon gama, T helper 2 yanıtlarında ise IL4 ve IL5 önemli sitokinlerdir. Bu değişen sitokin oranları IgE sentezinde baskılanmaya uzun vadede de toleransa neden olacaktır. İmmünoterapi, sistemik reaksiyon hikâyesi olan hastalarda efektif ve güvenli bir tedavi yöntemidir (38). IL10 ve muhtemelen başka sitokinlere bağlı olarak bazofil ve mast hücreleri gibi efektör hücrelerin salgılandığı azalmanın burada rolü olduğu gösterilmiştir (37). IL 10 çok sayıda potansiyel antialerjik özelliğe sahip bir moleküldür; bunlar arasında mast hücrelerinin, eozinofillerin baskılanması ve B hücrelerinde IGG4 klas dönüşümünü de artırıcı özelliği de vardır. Bu IL10 yapan hücreler regülatuar T hücreleri olabilir ve CD4 ve CD25 pozitif yüzey belirteçleri ile

tanınabilir. Yapılan çalışmalar dendritik hücrelerin regülatuar T hücrelerinin uyarılmasında merkezi bir rolünün olduğunu göstermiştir (39).

Yetişkinlerde öyküsünde sistemik reaksiyon pozitif ve venom spesifik IgE antikorları tanımlanmışsa (Deri testi veya immünassay) venom immunoterapi yapılır. Bu hastalara immünoterapi yapılmazsa arı sokmasında % 30-70 oranında sistemik reaksiyon görülebilir. İmmünoterapi yapılanlarda bu risk % 5'in altındadır (40). Venom immünoterapinin çocuk ve yetişkinlerde sistemik reaksiyonlardan koruyuculuğu yaklaşık % 70-100 arasındadır. Bu koruyuculuk vespid alerjisinde, bal arısı alerjisinden daha yüksektir (41). Venom immünoterapi çoğu hastada 3-5 yıl devam edilir ve uzun süreli koruyuculuk sağlar (42). Geniş lokal reaksiyon gelişen hastalarda sonraki arı sokmasında sistemik reaksiyon riski düşük olduğu için bu hastalarda venom immünoterapi önerilmez.

İmmünoterapi yan etki olarak, geniş lokal ve sistemik reaksiyon, anafilaksiye neden olabilir. Ciddi sistemik reaksiyon riski % 0,25'in altındadır. Şu ana kadar ölüm olayı bildirilmemiştir. Gebelikte yeni immünoterapi başlanmaz. İmmünoterapi devam ederken hamile kalan hastalarda ise, önceki sistemik aşı reaksiyonu öyküsü yok ise doz azaltılarak immünoterapiye devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak pratikte çoğu merkez immünoterapiyi gebelik sonrasında tekrar başlamak üzere kesmeyi tercih etmektedir. Çünkü gelişebilecek bir sistemik reaksiyonun tedavisi sırasında, öncelikle ve özellikle fetüsün hayatı riske atılacaktır (6).

## **Kaynaklar**

1. Schwartz MW, Pool WR, Bieber AL. Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus scutulatus*) venom: enzyme activities and purification of arginine ester hydrolases. *Toxicon* 1984;22:327-38.
2. Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martinez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:134-41.
3. 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;29:1069-74.
4. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
5. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4.

6. Ebo DG, Hagendorens MM, Stevens WJ. Hymenoptera venom allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1:169-75.
7. Johansson S G, Hourihane J O, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56: 813-24.
8. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello E A. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997;52:680-1.
9. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259-64.
10. Sin B. *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma. İstanbul: Özlem Grafik: 1998.*
11. Aytekin AM. Arılar ve yaban arıları. *Astım Allerji İmmünol* 2006;4:5-9.
12. Kalyoncu AF. Honey allergy and rhinitis in Ankara, Turkey. *Allergy* 1997;52:876-7.
13. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:334-7.
14. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink J N. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
15. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-6.
16. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.
17. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:261-72.
18. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods* 1997;13:43-52.
19. Reisman RE. Insect stings. *N Engl J Med* 1994;331:523-7.
20. Muller U. Insect sting allergy-clinical aspects, diagnosis and therapy. *Wien Med Wochenschr* 1989;139:150-6.
21. Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1887-94.
22. Kettner A, Hughes G J, Frutiger S, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:914-20.
23. Zhang R, Meleg-Smith S, Batuman V. Acute tubulointerstitial nephritis after wasp stings. *Am J Kidney Dis* 2001;38:33.
24. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49: 894-6.
25. Valentine M D, Schubert K C, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601-3.
26. Engel T, Heinig J H, Weeke E R. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy* 1988; 43: 289-293.
27. Annala IT, Annala PA, Morsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:473-7.
28. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: Demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-81.
29. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:900-6.
30. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amadio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
31. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schopf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-2.
32. Muller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity: An update. *Clin Exp Allergy* 1998;28:4-6.
33. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35.
34. Chiang BL. Molecular mechanisms of allergen-specific immunotherapy for atopic diseases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39:293-6.
35. Kowalski ML, Jutel M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998;53:485-92.
36. 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. *Eur J Immunol* 1997;27:1131-9.
37. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
38. Yang X. Does allergen immunotherapy alter the natural course of allergic disorders? *Drugs* 2001;61:365-74.
39. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
40. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106.
41. Muller UR. Epidemiology of insect sting allergy. *Monogr Allergy* 1993;31:131-46.
42. Moffitt JE, Golden D B, Reisman R E, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.