

Arı Alerjisi

Bee Allergy

Öz

Arı sokmalarına bağlı reaksiyonlar; küçük lokal reaksiyonlar, geniş lokal reaksiyonlar ve sistemik (anafilaksi) reaksiyonlardır. Arı sokmalarına bağlı en sık küçük lokal reaksiyon görülür. Geniş lokal reaksiyon 10 cm çapından daha fazla genişlikte olan lezyonlardır. Bu reaksiyonlar sistemik reaksiyonların öncüsü değildir ancak tekrarlayan geniş lokal reaksiyonu olan hastalarda sistemik reaksiyon riski küçük lokal reaksiyona göre daha yüksektir. Arı alerjisinde tanı; öykü, deri testleri ve serum spesifik IgE düzeylerine bakılarak konulmaktadır. Bal arısı türleri arasında çapraz reaksiyon sınırlı iken, yaban arıları arasında sıktır. Tedavide ilk yapılması gereken arı sokmasından korunma önlemlerinin anlatılmasıdır. Arı sokmasına bağlı anafilaksinin tanı ve tedavisi diğer nedenlere bağlı anafilaksi ile aynıdır. Sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalara adrenalin otoenjeksiyonu reçete edilmeli ve kullanma eğitimi verilmelidir. Venom immünoterapisi arı sokması sonrası sistemik reaksiyon riski olan çocuklarda kullanılan ve başarı oranı yüksek bir tedavi yöntemidir.

Abstract

Reactions to bee stings include small local reactions, large local reactions, and systemic (anaphylaxis) reactions. The most of sting reactions due to bee sting are common small local reaction. The large local reactions diameter is more than 10 cm. These reactions do not predispose to systemic reactions, but the risk of systemic reactions in patients with recurrent large local reactions is higher than in small local reactions. Diagnosis of bee allergy depends on history, skin tests and serum specific IgE levels. While the cross reaction between honey bee species is limited, it is frequent between vespula. The first step of the treatment is tell about prevention to bee stings. Diagnosis and treatment of anaphylaxis due to bee sting is the same as anaphylaxis due to other causes. If patient have a systemic reaction story, adrenalin autoinjector should be prescribed and given training. Venom immunotherapy is a highly successful treatment method used in children with a systemic reaction risk after bee sting.

Giriş

Arı alerjisi, arı zehirine (venom) karşı gelişen tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşur ve uzun yıllardan beri insanoğlu tarafından bilinmektedir. Hymenopte-

Doç. Dr. Yakup CANITEZ,
Uzm. Dr. Şükrü ÇEKİÇ,
Prof. Dr. Nihat SAPAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Alerji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa

Tel/phone: +90 224 295 00 00
mail: yakupcanitez@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Arı alerjisi, anafilaksi,
immünoterapi,
venom immünoterapi.

Keywords:

Bee allergy, anaphylaxis,
Immunotherapy,
Venom immunotherapy.

Geliş Tarihi - Received
22/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
15/01/2017

ra (zar kanatlılar) takımında yer alan Apocrita'lar içinde bal arıları (Apidae), yaban arıları (Vespidae) ve karınca (Formicidae) familyaları yer alır. Apidea ailesinde apis ve bombus türleri bulunurken, vespidae ailesinde vespinæ (vespa, dolikovespula ve vespuladan oluşur) ve polistes türleri yer alır (1).

Arı sokmaları sık karşılaşılan bir durumdur, insanların %56-94'ü yaşamları boyunca en az bir kez arı sokmasına maruz kalmaktadırlar (2). Arı sokmaları sonucu çoğunlukla lokal reaksiyonlar oluşmakla birlikte, daha az sıklıkta görülse de ölümle sonuçlanabilen sistemik alerjik reaksiyonlara (anafilaksi) yol açabilmektedir (3,4). Arı sokmasına bağlı anafilaksi görülme sıklığı ise ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ve Avrupada arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon görülme sıklığı genel popülasyonda çocuklarda %0,15- 0,3 arasında olduğu bildirilmektedir (1). Ayrıca her yıl ABD'de 40, Fransa'da 16-38 kişi arı sokmasına bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmektedir (5). Ancak arı sokmalarına bağlı anafilaksi sonucu görülen ölümlerin tanımlanmasında bazı zorluklar, yanlış ve eksik tanımlamalar bulunması nedeniyle gerçek ölüm oranlarının bildirilen rakamlardan daha yüksek olabileceği düşünülmekte; özellikle ani ve açıklanamayan ölüm olgularının bir kısmının arı alerjisine bağlı olabileceği belirtilmektedir (4).

Alerjik reaksiyona neden olan arı türleri bölgelere göre değişmektedir. Arı alerjileri; Avrupa ülkelerinde sıklıkla bal arısı (*Apis mellifera-honey bee*) ve yaban arılarından *Vespula spp.* (*V.germanica*, *V.vulgaris*) (yaban arısı/eşek arısı) ile görülürken Akdeniz ülkelerinde ek olarak *Polistes spp.* (*P.gallicus*, *P.dominula*) (yaban arısı/sarıca arı) türünün görüldüğü bildirilmektedir (6-8). Türkiye'de arı sokmaları en çok bal arıları ve yaban arılarından *Vespula spp.* (*V.germanica*; *common wasp-european wasp*, *V.vulgaris*; *yellow jacket*), daha az oranda da *Polistes spp.* (*paper wasp/yaban arısı*) türleri ile görülmektedir (9-11).

Bal arıları; nispeten kısa, sarı ve kahverengi çizgileri olan tüylü arılardır. Vahşi yaban arıları genellikle ağaç kovuklarına yuva yaparlar. Arının iğnesi ve venom kesesi sokulan kişinin derisi içinde kalır ve venom kesesi kasılarak zehir boşalır. Kancalı olan arı iğnesi deriden çıkarılmazsa zehir akmaya devam eder. İğnesini ve venom kesesini kaybeden bal arısı evissereasyon sonucu ölür. Tüm arı alerjilerinin en az yarısı bal arı sokmaları ile gelişir. Apidae grubundan olan ve bal arılarına benzeyen iri tüylü arı (bumble bee) sakin bir türdür ve nadiren sokar. Bal arıları ile çapraz reaksiyon düşük orandadır. Sistemik reaksiyon fazla miktarda venoma maruz kaldığında ortaya çıkabilir (5,8,12,13-15).

Yaban arılarından *Vespula* türleri (*V.germanica*; *common wasp/european wasp*, *V.vulgaris*; *yellow jacket*) ok gibi fırlayan karakteristik bir uçuş özelliğine sahiptir. Kovanlarını ağaç, çalılık, kütükler ve toprak oyuklarına yaparlar. Ayrıca *Yellow Jacket* türleri yuvalarını, zeminde, binalardaki çatlaklarda ya da peysaj materyallerinde kurarlar (5). Yaban arıları daha ince bir iğneye sahiptir, bazı *yellow jacket* türlerinde bal arılarına benzer şekilde iğne deride bırakılsa da genellikle iğnelerini bırakmazlar ve tekrar sokabilirler (5,16). Özellikle bahçe işleri ile uğraşan ve piknik yapan kişiler sıkça karşılaşılabirler. *Polistes* türleri (*paper wasp/sarıca arı*) ise çok saldırgan değildir. Genellikle saçak veya giriş altlarına veya çalılara asılı yuvalar yaparlar. *Dolicovespula* türleri (*yellow hornet* ve *white faced hornet*) ise ağaçlarda, çatılarda asılı yuvalar yaparlar, titreşime duyarlıdır ve genellikle rahatsız edildiklerinde sokarlar (8,12-14).

Arı venomu, arı türlerine göre değişen çeşitli alerjenleri içerir. Arıların tüm vücut ekstraktları çok az ya da hiç alerjen içermediği için alerji testlerinde ve immünoterapide kullanımı uygun değildir (5). Arı venomları, başlıca peptidler ve yüksek molekül ağırlığındaki enzimatik özellikte olan alerjenleri içerirler. Arı venomu major alerjenlerinin çoğu 10-50 kDa ağırlığında 100-400 aminoasit içeren glikoproteinlerdir (17). Her bir sokmada enjekte edilen venom miktarı türden türe değişmekle birlikte bal arılarında genellikle ortalama 50-140 mcg, *Vespula* türlerinde 1,7- 3,1 mcg, *Dolichovespula* türlerinde 2,4-5 mcg ve *Polistes* türlerinde 4,2 - 17 mcg arasındadır (1,18). Bazı zehir bileşenleri, nörolojik komplikasyonlar da dahil olmak üzere toksik reaksiyonlara neden olabilir. Çok sayıda arı tarafından sokulma sonrası rabdomiyoliz ve renal yetmezlik görülebilir (5). *Apis mellifera* (bal arısı) venomundaki majör alerjen fosfolipaz A2 dir, diğer alerjik komponentler; hyaluronidaz, asit fosfataz, mellitin ve apamin şeklinde sıralanabilir (2,6). Yaban arıları (*Vespidae*) venomlarındaki majör alerjen ise antijen 5 tir, fosfolipaz A1, hyaluronidaz ve asit fosfataz diğer önemli alerjenlerdir (2,6). Yaban arısı türleri kendi aralarında benzer çapraz reaksiyona neden olabilecek alerjenler içerirler (2,6,13). *Vespidae* grubu arı türlerinin venom içerikleri %95 özdeşlik göstermesi, bu grup içindeki kuvvetli çapraz reaktivitenin nedenidir (1). Bal arısı ve yaban arısı fosfolipaz A2 komponentleri arasında çapraz reaksiyon görülmezken, her iki grubun hyalüronidazları arasında sınırlı oranda çapraz reaktivite görülür, bu çapraz reaksiyonun karbohidrat bileşenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (5, 19). Bununla birlikte, klinik uygulama-

da, hastanın duyarlı olduğu venom alerjenlerinin her biri ile immünoterapi yapılması daha yaygındır. Rekombinant alerjenleri kullanan daha yeni in vitro yöntemler, klinik ile ilişkili (spesifik) ve ilişkisiz (çapraz reaksiyona bağlı) venom duyarlılığını daha doğru şekilde ayırt edebileceği düşünülmektedir (5,20,21).

Arı sokmaları sonrasında görülen reaksiyonlar ortaya çıktığı yere göre lokal ya da sistemik, zamanına göre erken ya da geç reaksiyonlar olarak 2 grupta incelenir (5).

Lokal (Küçük Lokal veya Normal) Reaksiyon

Arı sokmaları sonrası en sık görülen reaksiyonlardır (% 96-98). Lokal reaksiyon; arı sokmasını takiben derinin sokulan bölgesinde lokal ağrı, eritem ve şişlik ile karakterize reaksiyondur. Arı alerjisi olmayan normal kişilerde arının soktuğu yerde ortaya çıkar, IgE aracılıklı (tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu) değildir. Küçük lokal reaksiyonların ortasında 2 cm'yi bulabilen lokal kabartı ve bazen kaşıntı olabilir (2,7,14,22,23). Tedavi; lokal reaksiyon genellikle birkaç saat içinde geriler, soğuk kompres ve analjezik dışında tedavi gerektirmez (13,14,22,23).

Geniş Lokal Reaksiyon

Arı sokmaları sonrası küçük lokal reaksiyonlardan sonra ikinci sık görülen reaksiyonlardır (%5-25). Arının soktuğu bölgedeki şişlik ve kızarıklığın 10 cm veya daha büyük boyutta olması ile karakterizedir (24,25). Genellikle geç yanıt sonucu oluşur ve sokmadan 24-48 saat sonra şişlik ve kızarıklık en yüksek düzeye ulaşır, düzelmesi 1 hafta 10 güne kadar uzayabilir. Reaksiyon çapı sıklıkla 20 cm'yi aşar ve bazen bütün bir kol veya bacağı tutabilir, reaksiyon ağır ise bitkinlik ve bulantı ile birlikte olabilir (5).

Geniş lokal reaksiyonların tedavisinde; soğuk kompres, ekstremitenin yüksekte tutulması, ağrı kesici ilaçlar, oral antihistaminik, gerekli olursa kısa süreli kortikosteroid verilebilir. Kortikosteroid tedavisi özellikle geniş lokal reaksiyon özellikle baş ve boyun gibi riskli bölgelerde olduğunda ivedilikle uygulanmalıdır (5). Geniş lokal reaksiyon görülen olguların (özellikle deri testleri po-

zitif bulunan olguların) daha sonraki arı sokmalarında anafilaksi gelişme olasılığının %5-10 arasında olduğu bildirilmektedir (26). Bu nedenlerden dolayı geniş lokal reaksiyon görülen olguların mutlaka bir allerjist ile konsülte edilmelidir.

Sistemik Alerjik Reaksiyonlar

Arı sokmasına bağlı sistemik alerjik reaksiyonlar IgE aracılı (tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu) reaksiyonlardır. Arı sokmalarına bağlı sistemik alerjik reaksiyonların ağırlıklarına göre yapılmış Müller sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (27).

Hafif Sistemik Reaksiyonlar (kaşıntı, kızarıklık, ürtiker ve hafif anjiyoödem)

IgE aracılı reaksiyonlardır. İzole deri reaksiyonları orta ve ağır sistemik reaksiyonlara oranla daha sıktır, arının soktuğu alanla ilişkisiz olarak derinin başka bölgelerinde yaygın bulgular (kaşıntı, kızarıklık, ürtiker veya hafif anjiyoödem) görülür. Arı sokmalarına bağlı hafif anafilaktik reaksiyonlar olarak da tanımlanmaktadır (2,28,29). İzole deri reaksiyonları olan akut ürtiker veya anjiyoödem, tek başına bulgu olarak çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür (%60). Vasküler semptomlar ve anafilaktik şok ise erişkinlerde daha sıktır (5).

Deri reaksiyonlarının tedavisinde ilk yapılması gereken sistemik diğer bulguların (orta ve ağır sistemik reaksiyon) varlığının değerlendirilmesidir. Anafilaksi bulguları varlığında diğer nedenlere bağlı anafilaksi gibi tedavi edilmelidir. Sadece izole deri bulguları (ürtiker veya anjiyoödem vb.) varsa; H1 antihistaminikler; oral, intramusküler (İM) veya yavaş intravenöz (İV) yolla (difenhidramin 1 mg/kg/doz) ve gerekiyorsa kortikosteroid; oral, İM veya yavaş İV yolla (metilprednisolon 1 mg/kg/doz) uygulanır. Bu dozlar gereğinde yinelenir ve difenhidramin 4 mg/kg/gün, metilprednisolon 2-4 mg/kg/gün'e kadar çıkarılabilir. Tablo kontrol altına alındıktan sonra bulgular devam etme eğiliminde ise oral yolla difenhidramin 4 mg/kg/gün (5-7 gün), metilprednisolon 1-2 mg/kg/gün (2-4 gün) verilebilir. Atak tedavisi sonrası ileri tetkik ve

Tablo1. Arı sokması sonrası oluşan sistemik reaksiyon şiddetinin sınıflaması (Müller sınıflaması)

Grade 1	Yaygın ürtiker, kaşıntı, halsizlik ve anksiyete
Grade 2	Yukarıdakilerden herhangi biri ve aşağıdakilerden 2 ya da daha fazlası: anjiyoödem, nefes darlığı, mide bulantısı, kusma, diyare, karın ağrısı, baş dönmesi
Grade 3	Yukarıdakilerden herhangi biri ve aşağıdakilerden iki veya daha fazlası: dispne, hırıltılı solunum, stridor, dizatri, ses kısıklığı, halsizlik, konfüzyon, korku
Grade 4	Aşağıdakilerden herhangi biri ve aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası: hipotansiyon, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

değerlendirme için alerji konsültasyonu yapılmalıdır.

Arı sokması sonrasında akut ürtiker veya hafif anjiyoödem gibi hafif sistemik (deri reaksiyonları) tarif eden erişkin olguların bir kısmında daha sonraki arı sokmalarında daha ciddi reaksiyonlar/anafilaksi (orta ve ağır sistemik reaksiyonlar) riski belli bir oranda bulunduğu için bu hastalar dikkatle ele alınmalı, allerjist ile konsülte edilerek immünoterapi endikasyonu açısından değerlendirilmeli, hastaya eğitim verilerek korunma önlemleri anlatılmalı, epinefrin oto enjektörü taşınması vd. önlemler uygulanmalıdır (2,13,28,29).

Arı sokması sonrası ağır anafilaksi gelişen hastaların %25'inden fazlasında bazal triptaz seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca arı sokması sonrası sistemik reaksiyon yaşayan olguların %1-2 sinin altında yatan neden mastositozdur (5,31-33). Bu nedenlerden ötürü sistemik reaksiyon yaşayan hastalarda mast hücre hastalıkları araştırılmalıdır.

Anafilaksi (Orta ve Ağır Sistemik Reaksiyonlar)

Arı sokmasına bağlı gelişen anafilaksinın klinik semptom ve bulguları diğer nedenlerle gelişen anafilaksi ile aynıdır, genellikle arı tarafından sokulmayı takiben 1-30 dk, bazen ise 1 saat içinde bulgular başlar, nadiren 72 saat içinde başlayabilir (28,34-36).

Anafilaksi tanımında yer yer görülen bazı farklılıklar nedeniyle, standart bir tanı yaklaşımının sağlanabilmesi amacıyla yayımlanan uzlaşma raporlarında anafilaksi tanısı için (anafilaksi hangi etkene bağlı olursa olsun) bazı kriterler belirlenmiştir (29). Buna göre anafilaksi tanısının konulabilmesi için klinik kriterlerin üç olası seçenektan birine uyumu gerekliliği vurgulanmaktadır. Anafilaksi tanısı için gerekli olan klinik kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir (29).

Anafilaksi, klinik tablonun ağırlığına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir, ağır anafilaksi özellikle solunum, kalp ve dolaşım sistemini tutan ciddi bulgularla birlikte görülür. Larinks veya farinks ödeme bağlı dispne, bronkospazm bağlı nefes darlığı ve hışıltı, bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar kaçırma, bilinç kaybı, kalp ve do-

laşım sisteminde hipotansiyon, taşikardi, veya ritim bozukluğu görülebilir (29,34). Anafilaksiden ölüm riski astımlı veya atopik olgularda daha yüksektir (29,34). Ayrıca reaksiyonun başlangıcıyla tıbbi tedavinin uygulanması arasındaki süre uzadıkça bu risk artmaktadır (29,34). Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir (35-38). Anafilaksi tedavisinde uyulması gerekli temel kurallar Tablo 3'de görülmektedir (29,34,35). Ürtiker ve anjiyoödem olmaksızın kardiyovasküler bulguların oluşması ağır reaksiyonla ilişkilidir ve bazen anafilaksi tanısı konulmasında zorluklara yol açmaktadır (5).

Epinefrin anafilaksi tedavisinde ilk uygulanması gereken temel ilaçtır, ilk tedavide epinefrin yerine antihistaminik veya kortikosteroid kullanımı önerilmez (34,36,37). Epinefrin 0.01 mg/kg/doz, İM yapılmalıdır (Adrenalin 1mg/1ml ampul (1/1000 lik), 0,01 ml/kg/doz). Tek enjeksiyonda en yüksek doz çocukta 0.3 mg, erişkinde ise 0.5 mg'ı geçmemelidir. Semptomları ve kan basıncını düzeltene kadar her 5 dakikada bir yinelenmelidir. En iyi ve hızlı emilim için uyluk ön yan kısmından (vastus lateralis kasına) İM uygulanmalıdır (34,36,37). Epinefrin uygulanırken olası doz ayarlamaya hatalarına karşı dikkatli olunmalıdır. İV Epinefrin uygulaması İM epinefrin tedavisine cevap vermeyenlerde, 0.01 mg/kg/doz İV (1/10.000-1/100.000 dilüsyonla SF içinde), birkaç dakika içinde verilmeli, gerektiğinde tekrar edilmelidir. Hasta mutlaka monitörize edilmeli, aritmi ve hipertansif kriz yönünden dikkatle izlenmelidir. Ayrıca arı sokmalarında arı iğne ve zehir kesesi deride kalmış ise sıkmadan penset ile dikkatle çıkarılmalı, sokma yeri ekstremitede ise proksimale turnike uygulanmalıdır (28,34).

Antihistaminikler; ürtiker, anjiyoödem, deri bulguları için etkili olması ve hipotansiyon üzerine hafif olumlu etkisi nedeniyle kullanılır (29,30,34). Difenhidramin (H1 antihistaminik) çocukta 1-2 mg/kg/doz, yavaş İV/İM yapılır (maksimum doz 300 mg/gün), erişkinde ise 50 mg yavaş İV/İM yapılır (maksimum doz 400 mg/gün). Antihistaminikler İV yolla verilirken birkaç dakika içinde yavaş verilmesi önerilir. H1 ve H2 antihistaminiklerin bir-

Tablo 2. Anafilaksinın klinik bulguları (tanı için tüm bulguların bir arada olması şart değildir)

Deri	Ürtiker, anjiyoödem, kızarıklık, kaşıntı, makülopapüler döküntü
Solunum	Burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşırık, burun akıntısı, orofarinks-larinks ödemi, öksürük, nefes darlığı, hışıltı, bronkospazm, takipne, siyanoz, solunum durması
Kardiyovasküler	Taşikardi, hipotansiyon, aritmi, göğüs ağrısı, iskemi veya enfarktüs, kalp durması
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, kramp tarzı ağrı, diyare
Nörolojik	Baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, senkop, nöbet
Psikiyatrik	Anksiyete, sinirlilik, ölüm korkusu

Tablo 3. Anafilaksi tanısı için gerekli klinik kriterler (29).**Aşağıdaki 3 seçenektten en az 1'ine uyması gerekir**

- 1. Seçenek:** Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması ve aşağıdakilerden en az bir tanesi:
 - a. Solunum problemi (dispne, vizing, stridor, hipoksemi),
 - b. Tansiyon düşmesi veya bir organ disfonksiyonu (kollaps, senkop, inkontinans)
- 2. Seçenek:** Hasta için olası bir alerjene maruz kalınmasından hemen sonra aşağıdakilerden en az ikisinin oluşması:
 - a. Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması
 - b. Solunum sıkıntısı (dispne, vizing, stridor, hipoksemi),
 - c. Tansiyon düşmesi veya bir organ disfonksiyonu (kollaps, senkop, inkontinans)
 - d. Gastrointestinal semptomlar (kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)
- 3. Seçenek:** Hastanın bilinen bir alerjene maruz kalmasından hemen sonra tansiyon düşmesi:
 - a. İnfant ve çocuklar: düşük sistolik basınç veya sistolik basınçta %30'dan fazla düşme olması
 - b. Yetişkinler: 90 mmHg'dan düşük sistolik kan basıncı veya o bireyin normalinden %30 veya daha fazla düşmesi

likte kullanımının daha etkili olabileceği bildirildiği için; Ranitidin (H2 antihistaminik): çocukta 1 mg/kg İV, erişkinde 50 mg İV önerilebilir. Bronkospazm var ise; nebulize salbutamol tedaviye eklenmelidir. Metilprednizolon, 1-2 mg/kg/gün dozunda uzamış reaksiyonları veya relapsları önleme için önerilir (29,36).

Epinefrin ve sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon devam ederse; Dopamin hipotansiyonda 2-20 mg/kg/dakika (maksimum 400 mg, doz ayarı kan basıncı ve klinik seyire göre yapılır) verilmelidir (29,30,34).

Önceden β -bloker kullanan hastalarda epinefrin yeterince etkili olmayabilir, bu durumda glukagon uygulanmalıdır (20-30 mcg/kg, çocukta maksimum doz 1 mg, 5 dakikada infüzyon, ardından 5-15 mg/dakika infüzyon, erişkinde maksimum doz 1-5 mg) (30,34,35).

Toksik Reaksiyon

Aynı anda çok sayıda (> 50 arı) arı sokmasına bağlı olarak gelişir. Arı zehirinde bulunan vazoaaktif ve enzimatik maddelerin oluşturduğu alerjik olmayan reaksiyonlardır; baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, konvülsiyon, hipotansiyon, dolaşım kollapsı, renal yetmezlik, rabdomiyoliz, hemoliz, akut respiratuar distress sendromu, şok ve ölüm görülebilir. Toksik reaksiyon sonrası duyarlanma gelişebilir ve arı alerjenleri ile yapılan deri testleri pozitif ise sonraki arı sokmalarında anafilaksi görülebilir (6,12,13). Sistemik toksik reaksiyonlarla anafilaksi ayırımında reaksiyonda 1-3 saat içinde bakılan serum triptaz düzeyi faydalı olabilir. Serum triptaz düzeyi sınır değeri aşarsa da bazal düzeyine göre belirgin artış gösterdiyse anlamlı olarak kabul edilmelidir (5).

Çok sayıda arı sokması sonrası bilinmeyen mekanizmalarla; serum hastalıkları benzeri reaksiyonlar, ensefalit, nöropatiler, glomerülonefrit, miyokardit ve Guillain-Barré sendromu gibi geç tip reaksiyonlar da çok nadir de olsa görülebilmektedir (5,26).

Arı Sokmasına Bağlı Reaksiyonlarda Tanı

Arı venomu alerjisinde tanı; anamnez, fizik muayene, deri testleri (arı venom alerjenleri ile) ve serum spesifik IgE bakılması (arı venom alerjenleri ile) gibi laboratuvar yöntemleri ile elde edilen verilere dayanılarak konur.

Anamnez arı alerjisi tanısında en önemli basamaktır. Venom spesifik IgE düzeyinin sağlıklı bireylerde de yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Öykü alınırken daha önceki arı sokmaları, arı türleri ve gelişen reaksiyonların özellikleri saptanmaya çalışılmalıdır. Arı türünü belirlemek için önemli ayırt edici özellik böceğin rengi ve sokulan yerde iğne bulunmasıdır. Bal arıları çoğunlukla iğnelerini kaybederken, yaban arıları iğnelerini bırakmazlar. Arının türünü tanımlamak için arı resimleri yardımcı olabilir (13,39,40). Anafilaksiye neden olan arı türü bilinmiyorsa klinik pratikte kullanılan arı venom alerjenleri ile deri testleri ve spesifik IgE tayini yol gösterici olabilir. Arı sokması sonrasında gelişen reaksiyonun türünü çok iyi tanımlamak tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel noktadır. Deri ve diğer sistemlere ait bulgular çok iyi tanımlanmalı, lokal, geniş lokal, sistemik deri reaksiyonları ve anafilaksi ayırımı net yapılmalıdır. Ayrıca anafilaksi gelişen hastalarda tedaviyi etkileyeceği için kullanmakta olduğu ilaçlar (β -bloker, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri vb.) sorgulanmalıdır. Acil başvurularda fizik muayenede, çeşitli deri reaksiyonları, anafilaksi tanı ve ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Anafilaksi tablosuna ait deri, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve psikiyatrik bulgular ayrıntılı sorgulanmalıdır (13,28,41).

Deri testleri ve spesifik IgE testleri ile bireyin hangi arı türüne karşı alerjik duyarlılığı bulunduğu saptanmakta ve immünoterapi uygulanması gerekli ise hangi arı türlerine (bal arısı veya vespula spp.) ait alerjenlerin kullanılması gerektiği belirlenmektedir (2,6,30,42).

Hymenoptera venomları ile intradermal test standart

tanı testidir. Özellikle ağır anafilaksi gelişen hastalarda intradermal test öncesi epidermal prik testi yapılması önerilmektedir. Epidermal prik testi negatif bulunan hastalarda sonraki aşama olarak intradermal test de uygulanmalıdır (5). Deri testi konsantrasyonları intradermal test için 0.001 - 1.0 µg/mL, epidermal prik testi için 1 - 100 µg/mL olarak önerilmektedir (5). Öyküsü kuvvetle inandırıcı olsa da deri testleri bazen negatif olabilir. Bu durum arı sokması sonrası 4-6 hafta süren anergi durumunda görülebileceği için bu süre sonunda deri testleri tekrarlanmalıdır (5). Negatif deri testi sonuçlarına sahip hastaların % 10'unda serum spesifik IgE testi pozitif olarak bildirilmektedir ve ayrıca daha öncesinde deri testi negatif olan bir hastanın daha sonra yapılan deri testi pozitif bulunabilmektedir. Pozitif deri testinde ortaya çıkan reaksiyonun derecesi ile alerjik reaksiyonun şiddeti her zaman korele değildir ve şiddetli deri testi yanıtı en çok geniş lokal reaksiyonu olan olgularda ortaya çıkar (5).

Daha önce anafilaksi öyküsü olmasa bile arı alerjenleri ile deri testi pozitif olan hastalar için bir sonraki arı sokmasında %10'a varan oranlarda anafilaksi riski bulunduğu bildiren çalışma sonuçları mevcuttur. Anafilaksi öyküsü olan bireylerde ise deri testleri pozitif olanlar için bu oran %40-70 arasında bildirilmektedir (2,6,14,28).

Venom deri testleri ile spesifik IgE düzeyleri her zaman korele olmamaktadır. Bu nedenle tanı için her ikisinin birlikte kullanımı önerilmektedir (5,26).

Hymenoptera venomlarının moleküler yapılarının belirlenmesinin, yeni, güvenli ve daha etkin tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli rol oynayacağına inanılmaktadır. Genellikle düşük molekül ağırlıklı yapılar lokal reaksiyonlardan sorumlu tutulurken, yüksek molekül ağırlıklı yapıların alerjik reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülür (43). Bileşene dayalı tanı yöntemi ile klasik spesifik IgE ölçümünün aksine alerjen yapının tümünün tespiti değil, doğal yollarla ya da rekombinan yollarla elde edilmiş tek protein yapılara (epitop) karşı oluşan antikorlar ölçülür (44). Çapraz reaksiyona neden olan karbohidrat determinanti içermeyen Api m 1 (fosfolipaz), Ves v 1 (fosfolipaz), Ves v 5 (antijen 5) ve Pol 5 alerjenleri klinik kullanıma sunulmuş rekombinan alerjenlerdir (44). Bu yöntemler özellikle çapraz reaksiyonlara bağlı belirsizliklerin giderilmesi ve immünoterapi seçimlerinde ön plana çıkmaktadır.

Bazofil aktivasyon testleri özellikle deri ve serum spesifik IgE testleri negatif bireylerde tanı için ayrıca venom immünoterapi (VİT) başarısızlığını, VİT'e bağlı sistemik reaksiyonları, VİT'i bittikten sonra nüks olasılığını ve ço-

culklar için sonuçları önceden tahmin etmek için kullanılabilenliği bildirilmektedir (5,45-47).

Anafilaksi tanısı için kesin tanı koydurucu test yoktur. Serum triptaz düzeyi tanıda yardımcı olabilir. Triptaz düzeyi anafilaksinın başlangıcından 60-90 dakika sonra pik düzeye ulaşır, 6 saat kadar yüksek bulunabilir. Bu nedenle semptom başlangıcından 1-2 saat sonra örnek alınmalıdır. Normal değerler anafilaksiyi dışlamaz, ayrıca triptaz; astım, non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı, mastositoz durumlarında da yüksek bulunabilir (38).

Sonraki Arı Sokmalarında Anafilaksi Ataklarını Önleme

Arı sokmasına bağlı anafilaksi atağı geçiren olgularda daha sonraki dönemlerde arı sokmalarını ve anafilaksi ataklarını önlemek için alınması gereken önlemler; hasta eğitimi, arı sokmalarından korunma, tıbbi tedavi ve uygun endikasyonlarda immünoterapi olarak başlıca dört başlık altında toplanabilir.

Hastaya arı sokmalarından korunma ve sağlık kuruluşları dışında acil durumlarda ilk tedavi konusunda eğitim verilmelidir. Bireye özgü "anafilaksi hareket planı" hazırlanmalıdır. Hastaya arı sokmasına bağlı anafilaksi riski taşıdığına dair kart, kolye, bileklik taşınması önerilmelidir. Ek olarak olası bir anafilaksi atağında tedaviyi güçleştirebileceği için β bloker, ACE inhibitörü, anjiyotensin-II reseptör blokleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresan kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır (28,29,33).

Arı ile karşılaşma olasılığını azaltmak için; bahçe işleri ve çim biçme işlerinden kaçınılmalı, bahçe işlerinde eldiven, uzun çorap, ayakkabı giyilmelidir. Çalılıklar, hendekler, balkonlar, terk edilmiş evler ve eski tavan aralarında çalışmaktan kaçınılmalıdır. Parlak, açık renkli, çiçekli giysilerden kaçınılması ve yerine arıları daha az çekeceği için beyaz, yeşil ve kahverengi renkli kıyafetler tercih edilmelidir. Sulu meyveler, çöp kutuları ve çöp yığınları yaban arılarını çekeceği için açıkta çöp, gıda, şekerli gıda ve içeceklerin bulundurulmaması gerekir. Parfümler, kokulu deodorantlar, losyonlar, saç kremleri, güneş kremleri kullanımından ve sıcak havada zorlu fiziksel aktivitelerden kaçınılmalıdır. Arı bir bireye yaklaştığında; sakın olunmalı, ani hareketlerden kaçınılmalıdır, çoğu arı kendiliğinden sokmaz ve rahatsız edilmedikçe bir süre sonra uzaklaşır. Arılar kendilerini tehlike de hissedince diğer arıları oraya çekip sokmaya teşvik eden uçucu maddeler salgırlar bu nedenle arılar asla yuvasının yakınında öldürülmemelidir (13,41).

Epinefrin oto enjektörleri daha önce arı sokmasına bağlı anafilaksi öyküsü varlığında ve tekrar aynı tür arı ile sokulma sonrasında ya da anafilaksi tablosuna ait belirtiler görüldüğünde gecikmeden uygulanması gereken ilaçlardır (5).

Epinefrin oto enjektörleri sağlık kuruluşları dışında gelebilecek bir anafilaksi durumunda ilk tedavi amacıyla bireylerce yanlarında taşınmalı, bireylere kullanma eğitimi verilmeli, kendi kendine epinefrin yapılabilmesi öğretilmelidir (36,37). Çocuklar (15-25 kg çocuklar için 0,15 mg) ve erişkinler (25 kg üstündeki çocuklar ve erişkinler için 0,3 mg) için ayrı ayrı üretilmiş epinefrin oto enjektörleri bulunmaktadır (5). Epinefrin oto enjektörleri tek kullanımlıdır ve uyluk ön dış kısmına (vastus lateralis kasına) bastırma hareketiyle cihaz bir doz İM enjeksiyonu otomatik olarak kendisi gerçekleştirmektedir. Uygulama hastanın kendisi tarafından dışarıdan yardım almadan kolayca yapılabilir. Tek veya iki oto enjektör içeren paketler halinde üretilmiş epinefrin oto enjektörleri mevcuttur (2,28,36,37).

Arı sokması durumunda öncelikle sakin olunmalı ve eğer arının iğnesi deride kalmışsa zehir kesesi sıkılmadan çıkarılmalı ve sokma yerine soğuk kompres uygulanmalıdır. Ayrıca sokma yeri kol veya bacaklarda ise sokulan yerin üst kısmına turnike uygulaması faydalı olabilir. Daha önce arı sokması sonucu anafilaksi atağı geçirme öyküsü var ise ve tekrar arı sokmasına maruz kalmışsa (arı türü anlaşılmasa bile) gecikmeden epinefrin oto enjektörü ile ilk enjeksiyon uygulanmalı ve en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Anafilaksi bulguları başlamış ve ağır olma olasılığı var ise 5 dakika sonra ikinci doz yapılabilir, bu amaçla ikili paketler halinde üretilmiş epinefrin oto enjektörleri mevcuttur. Epinefrin ve oto enjektörleri kullanımında, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, periferik damar hastalığı, hipertiroidizmi olan özellikle yaşlı bireylerde dikkatli olunmalı, kardiyovasküler sistemle ilgili bir kontrendikasyon var ise özellikle bu durum dikkate alınmalıdır (34,35).

Venom İmmünoterapi; Arı venom alerjenleri ile immünoterapi, immünoterapinin en etkili sonuç verdiği alandır ve tedavi sonrasında %95-100 oranında arı sokması sonrası sistemik reaksiyon gelişimini önlemektedir (5). Arı VİT; daha önce arı ile sistemik reaksiyon olan erişkin ve çocuklarda, deri testleri ya da spesifik IgE düzeyleri ile alerjik duyarlılığı ispatlanmış bireylerde gündeme gelmelidir (5). Şiddetli ya da sık geniş lokal reaksiyonu olan olgularda VİT'in olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir (5). Bunun sonucunda son yıllarda hymenoptera sokmalarına bağlı geniş lokal reaksiyonu olan erişkinlerde

de VİT uygulanabileceği bildirilmiştir (48). Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon yaşayan yüksek riskli grupta bir sonraki arı sokması sonrası anafilaksi riski %40-70, geniş lokal reaksiyonda ise %10 dur. Sadece deride lokalize sistemik reaksiyon varlığında sonraki sokmada anafilaksi riski çocuklarda %5-10, erişkinlerde %10-20 arasındadır (5). Anafilaksinın ağırlığı arttıkça, bir sonraki arı sokmasında daha da ağır anafilaksi gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle hayatı tehdit eden bir anafilaktik reaksiyon, arı venom immünoterapisi için mutlak bir endikasyondur (2,7,28).

Venom IT'nin yan etkileri diğer endikasyonlarla uygulanan immünoterapilerle benzerdir (5). Klasik şemada yükleme döneminde sistemik reaksiyon sıklığı %5-15 arasında değişmektedir (5). İmmünoterapi öncesi profilaktik antihistaminik alımının lokal ve sistemik reaksiyon sıklığını azalttığı düşünülmektedir (5,48). Venoma spesifik IgG antikorlarının serum seviyesi VİT'nin etkinliğinin bir göstergesi olarak önerilmektedir, ancak bu yöntemin pozitif prediktif değeri iyi iken negatif prediktif değeri düşüktür (5).

Arı sokması sonrasında hafif sistemik alerjik reaksiyon (akut ürtiker veya akut anjiödem gibi) tarif eden erişkin olguların bir kısmında daha sonraki arı sokmalarında daha ciddi reaksiyon (anafilaksi) riski belli bir oranda bulunduğu için bu reaksiyonların görüldüğü erişkinlerin immünoterapi başlanması açısından değerlendirilmesi gerekir. Çocuklarda ise bu risk yok denilecek kadar düşük olduğu için sadece hafif sistemik reaksiyonların varlığında genellikle immünoterapi önerilmez (2,13,28). Ancak arılarla yoğun karşılaşma olasılığı olan örneğin arıcıların çocukları ve benzer reaksiyonların tekrarladığı çocuklarda sorumlu olan arı alerjenleri ile immünoterapi önerilebilir (2,13,28).

Kaynaklar

1. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAA-CI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy* 2005;60(11):1339-49.
2. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. *British Society for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1201-20.
3. Mosbech H. *Death caused by wasp and bee stings in Denmark, 1960-80. Allergy* 1983; 38:195-200.
4. Harvey P, Sperber S, Kette F, Heddle RJ, Roberts-Thompson PJ. *Bee-sting mortality in Australia. Med J Aust* 1984; 140:209-11.
5. Golden DBK. *Insect allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks W, Busse WW, Holgate TS. et al., editors. Middleton's allergy: principles and practice. 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2013. p. 1260-73.*

6. Yunginger JW. Insect Allergy. In: Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW et al (eds). *Allergy, Principles & Practice*. St Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1998. 1063-72.
7. Müller U, Mosbech H. Position Paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. In: *The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Position papers*. Allergy 1993; 48: 37-46.
8. Bousquet J, Menardo JL, Michel F. Allergies aux Hyménoptères. Joinville-le-pont: Institut Français de Recherche en Allergologie, 1985.
9. <http://mark-lawton.com/beekeeping-royal-jelly> (web erişim tarihi 25.04.2012).
10. <http://en.wikipedia.org/wiki/Yellowjacket> (web erişim tarihi 25.04.2012).
11. http://en.wikipedia.org/wiki/Polistes_dominula (web erişim tarihi 25.04.2012).
12. Müller UR (ed). *Insect sting allergy. Clinical Picture, diagnosis and treatment*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag; 1990.
13. Kalpaklıoğlu AF. Böcek Alerjisi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2003;1(1):44-53.
14. Reisman RE. Stinging Insect Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1992; 76:883-94.
15. deGroot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:294-7.
16. Greene A, Breisch NL, Golden DB, Kelly D, Douglass LW. Sting embedment and avulsion in yellowjackets (Hymenoptera: Vespidae): a functional equivalent to autotomy. *Am Entomologist* 2012;58:50-7.
17. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106.
18. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom: XII. How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276-278.
19. 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-reacting carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006;61:1220-9.
20. Mitterman I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W. Recombinant allergen based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 1300-7.
21. Muller 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* 2008;64: 543-8.
22. Yunginger JW. Insect allergy (Adults and Children). In: Bierman CW, Pearlman DS (eds). *Allergic diseases from infancy to adulthood*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1988. 678-83.
23. Reisman RE. Allergy to stinging insects. In: Paterson R, Grammer LC, Greenberger PA (eds). *Allergic diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ.; 1997. 253-64.
24. Fischer TJ, Lawlor GJ Jr. Insect Allergy. In: Jr Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC (eds). *Manual of Allergy and Immunology (Third Edition)*. Boston: Little, Brown and Company; 1995. 253-61.
25. Graft DF, Valentine MD. Insect sting allergy. In: Kaplan AP (ed): *Allergy*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1997, 652-63.
26. Golden DBK. Insect allergy. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al., editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 1475-86.
27. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3 :331-333.
28. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60(12):1459-70.
29. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report, National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
30. Tracy JM. Insect allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):773-83.
31. Muller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:620-2.
32. Niedoszytko M, deMonchy J, vanDoormaal JJ, Jassem E, Oude-Elberink JNG. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237-45.
33. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
34. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):587-93.
35. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-80.
36. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62(8):857-71.
37. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63(8):1061-70.
38. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:483-523.
39. Doğru M, Duman H, Bostancı İ. Böcek ısırma ve sokmaları. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği Özel Dergisi* 2012;3(3):55-61.
40. Razi CH, Bakırtaş A. Arı Duyarlılığı (Hymenoptera alerjisi). *Klinik Pediatri*, 2005;4(3):84-89.
41. Sin B. Böcek alerjisi. In: Aydılek R (ed). *Allerjik hastalıklar ve bronşial astma*. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 1:179-204.
42. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.
43. Perez-Riverol A, Justo-Jacomini DL, Zollner Rde L, Brochetto-Braga MR. Facing Hymenoptera Venom Allergy: From Natural to Recombinant Allergens. *Toxins* 2015;7:2551-70.
44. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014;4:28.
45. 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. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730-7.
46. Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pacht J. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Immunol* 2010;20:110-16.
47. Žitnik SE, Vesel T, Avčin T, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;23:166-72.
48. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1-55.