

ARI VENOMUNA BAĞLI ANAFİLAKSİ: KLİNİK DENEYİMİMİZ

HYMENOPTERA VENOM-INDUCED ANAPHYLAXIS: OUR CLİNICAL EXPERIENCE

Nurullah Yekta AKÇAM¹, Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU²

¹ Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Alerji ve Klinik İmmünoloji, Mersin, TÜRKİYE

² Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji, Mersin, TÜRKİYE

Cite this article as: Akçam NY, Kirmızıtaş Aydoğdu A. Arı Venomuna Bağlı Anafilaksi: Klinik Deneyimimiz. Med J SDU 2023; 30(3): 562-571.

Öz

Amaç

Arı alerjileri en sık anafilaksi nedenlerindedir ve şiddetli anafilaksi ile karakterizedir. Amacımız arı venomuna bağlı anafilaksi geçiren erişkin olgularda reaksiyona yol açan arı türleri ile gelişen anafilaksinin şiddeti, in-vivo ve in-vitro test sonuçları ile olguların demografik özelliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Mart 2017- Haziran 2022 tarihleri arasında kliniğimizde arı alerjisine bağlı sistemik reaksiyon nedeniyle takipli ve Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (National Institutes of Allergy and Infectious Disease, NIAID) ile Besin Alerjileri ve Anafilaksi Ağı (Food Allergy and Anaphylaxis Network, FAAN) tarafından 2006 yılında geliştirilen ölçütlere göre anafilaksi kriterlerine uyan olgular alındı. Arı türü, bazal triptaz, Total IgE ve venom spesifik IgE düzeyleri, deri testi sonuçları kaydedildi. Anafilaksi şiddeti Mueller kriterlerine göre skorlandı. Ataklarda adrenalin kullanımı, adrenalin otoenjeksiyonu bulundurma değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 102 arı ilişkili anafilaksi olgusundan %53,9'unun erkek olup ortalama yaşın 44.8 olduğu saptandı. Arı türü açısından %69,6 olguda bal arısı (Apidae), %19,6 olguda yaban arısı (Vespidae), %10,8 olguda ise her

iki türle anafilaksi geliştiği belirlendi. Anafilaksi şiddeti Mueller sınıflanmasına göre %10,7 olgu Grade I, %58,8 Grade II, %27,45 Grade III, %2,91 ise Grade IV ile uyumluydu. Atak sıklığı açısından 20 olgu tek atak, 37 olgu 2, 42 olgu ise 3 veya daha fazla anafilaksi atağı geçirdiği belirlendi. Hastaların %44,11'inde atopik durum saptandı. Yaş, cinsiyet, atopik durum, kronik hastalık birlikteliği, ek ilaç kullanımı ve kanda eosinofil, total IgE düzeyleri ile reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların %80,4'üne adrenalin otoenjeksiyon reçetelenmesine rağmen tedavide adrenalin kullanım oranı %31,4 saptandı.

Sonuç

Arı venom ilişkili anafilaksidede olguların çoğu birden fazla atak geçirmesine rağmen tedavide adrenalin kullanım oranları düşük seviyelerde kalmaktadır. En sık anafilaksi bal arısı sokmasına bağlı olarak gelişirken erkek cinsiyette riskin daha fazla olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi, Arı venom alerjisi, Epinefrin, Risk faktörleri

Abstract

Objective

Venom allergies are the most common cause of anaphylaxis in adults and are characterized by severe anaphylaxis. We aim to investigate the relationship

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.Y.A. / yekta@hotmail.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 22.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.09.2023

ORCID IDs of the authors: N.Y.A: 0000-0002-2053-4638; A.K.A: 0000-0003-4467-9652

between the bee species causing the reaction and the severity of anaphylaxis, in-vivo and in-vitro test results and demographic characteristics of the cases in adult patients who were treated in the allergy clinic for bee venom-related anaphylaxis.

Material and Method

Patients who developed systemic reaction due to bee venom allergy in the adult allergy clinic between March 2017 and June 2022 meeting the National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID) and Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) anaphylaxis criteria were included in the study. Demographic and clinical data (tryptase, total IgE, bee venom specific IgE levels and skin test) of all cases were evaluated. Anaphylaxis severity was scored according to the Mueller criteria. Adrenaline use in attacks and carrying an adrenaline auto-injector were evaluated.

Results

Among 102 cases, 53.9% were men and mean age was 44.80 years. It was determined that anaphylaxis developed with honeybee in 69.60%, wasps in 19.6%, and both species in 10.8%. The severity of

anaphylaxis, according to Mueller classification were as follows: 10.7% Grade-I, 58.8% Grade-II, 27.45% Grade-III and Grade-IV 2.91%. In terms of attack frequency, it was determined that 20 patients had a single attack; 37 patients had 2 and 42 patients had 3 or more anaphylaxis attacks. Atopy was detected in 44.11% of the patients. No significant correlation was found between age, gender, atopic status, chronic disease coexistence, additional drug use, eosinophil levels, TlgE levels and the severity of the reaction. Although 80.4% of the patients were prescribed an adrenaline autoinjector, the rate of its usage in the treatment of attacks was 31.4%.

Conclusion

Most of the patients suffering from bee venom-induced anaphylaxis had a history of more than one attack. The rates of adrenaline use in emergency treatment still remain at low levels. In our study, honeybees are the most responsible type of bee; the males appear to be at a greater risk as compared to females.

Keywords: Anaphylaxis, Bee venom allergy, Epinephrine, Insect hypersensitivity, Risk factors

Giriş

Arı sokmalarına bağlı gelişen erken tip alerjik reaksiyonlar nedeniyle dünyada çok sayıda kişi hayatını kaybetmektedir. Hymenoptera venom alerjisi erişkinlerde anafilaksin en sık, çocuklarda ise en yaygın ikinci nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (1, 2). Fatal anafilaksilerin ana sebeplerinden biri yine arı sokmasına bağlı arı venom alerjileridir (3). Arı türü, coğrafi bölge, arıcılık gibi mesleki durum gibi bazı faktörlerin arı alerji sıklığını etkilediği bildirilmiştir (4). Arı venom alerjisi IgE üzerinden gelişen hipersensitivite reaksiyonlardandır (5). Arılar, böcekler (Insecta) sınıfının zar kanatlılar (Hymenoptera) takımında yer alır ve sokan böcek sınıfındadır. Hymenoptera böcek takımında; Apidae (bal arıları) ve Vespidae (yaban arıları) alt grupları ile sokma ve ısırma özelliği taşıyan Formicidae (karınca ailesi) familyası bulunur (6, 7).

Hymenoptera takımındaki Apidae (*A. mellifera*, *Bombus spp*) arı türü ve Vespidae (*Vespula spp*, *Vespa crabro*, *Dolichovespula spp* ile *Polistes spp*) türleri insanlarda alerjik reaksiyonlara (hem lokal, hem sistemik) yol açan en önemli arı türleridir (8). Arı alerjisi yaygın bir problem ve yaşam boyu maruziyet neredeyse kaçınılmaz olup %56-94 kadar çıkabilen oranlar bildirilmiştir (9). Kalyoncu ve ark. erişkinler ve

çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, ömür boyu arılar tarafından sokulma riskini %94,5 gibi yüksek oranda saptamışlar ve son bir yılda sokulma oranını %20,4 olarak bulmuşlardır (10).

Arı sokması sonrası çoğu insanda küçük lokal reaksiyonlar gelişirken; arı venom alerjisi olan bireyler ise sistemik alerjik reaksiyon riski altındadır. Genel popülasyonda arı venom alerjisine bağlı en ağır sistemik reaksiyon olan anafilaksi insidansı, yapılan çalışmalarda %0,4-%5 arasında bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran, %2,2 bulunmuştur (10). Arı ve yaban arısının neden olduğu anafilaktik reaksiyonlara bağlı ölüm insidansı, yılda bir milyon kişi başına 0,3 ila 0,48 vaka arasında değişmektedir ve bu, herhangi bir nedenden kaynaklanan ölümcül anafilaksin yaklaşık %20'sini temsil etmektedir (12). Ani ölüm gelişen bazı olguların arı alerjisine bağlı olabileceği dolayısıyla tam tanı konulamadığı için istatistiksel verilere giremediği de tahmin edilmektedir. Bu sebeple nedeni belirlenemeyen bazı ölümlerde arı gibi böcek sokmalarının araştırılması ayrıca önerilmektedir.

Arı sokmasına bağlı gelişen reaksiyonlar sokma yeri ile sınırlı küçük bir alanda hafif cilt bulguları tarzında 'lokal reaksiyon' veya 10 cm çapı aşan 'geniş lokal re-

aksiyon' şeklinde görülebileceği gibi hayati risk oluşturabilen sistemik bir alerjik reaksiyon 'anafilaksi' şeklinde de gelişebilir. Çok sayıda arının birden sokması sonucu gelişebilen 'toksik reaksiyonlar' ile geç tipte ortaya çıkan (6 saatten-10 gün sonraya kadar) serum hastalığı veya miyokardit ve nöropati gibi organ tutulumu şeklindeki reaksiyonlar da arı sokması sonucu gelişebilen diğer reaksiyon türleri olarak tanımlanmıştır (13).

Arı venomuna bağlı anafilakside ürtiker veya anjiyoödem olmaması şiddetli reaksiyonun göstergesi olarak bildirilmiştir (14). Tanısal testlerden Venom (epidermal) deri prick testi ve spesifik IgE düzeyleri gelişecek reaksiyonların şiddetini öngörmekten ziyade gelişebilecek alerjik reaksiyon sıklığı ile ilişkili saptanmıştır. Serum bazal triptaz düzeyi yüksekliği hem sistemik reaksiyon şiddeti için bir risk faktörü olarak ortaya konmuş hem de venom immünoterapi başarısını ve immünoterapi sürecinde sistemik reaksiyon gelişme riskini öngörmede yararlı bir parametre olarak önerilmiştir. Gözlemsel çok merkezli 962 olgunun alındığı çalışmada; şiddetli anafilaksi tablosu ile uyumlu 206 (%21,4) olguda serum bazal triptaz düzeylerinin reaksiyon şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiş kutanöz tutulum saptanmayan 109 olguda (%16,6) ise anafilaksi şiddetinin kutanöz semptom yokluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (15, 16).

İndolent sistemik mastositozlu bazı hastalarda anafilaksinin en yaygın nedeni arı venom alerjisi olarak saptanmış ve bu durum hastalık tanısının konulmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (16). Reaksiyonun hızlı olduğu ve kutanöz tutulumun eşlik etmediği hipotansiyonla şiddetli reaksiyon gelişen olgularda mast hücre aktivasyon sendromları dışlanmalıdır. Özellikle bazal triptaz değerinin 11,4 ng/ml'in üzerinde olması mast hücre aktivasyon sendromları arasında ilişki saptanmıştır (17, 18).

Arı venomu ile sistemik reaksiyon öyküsüne sahip ve duyarlanması olan bireylerde sistemik reaksiyon tekrar gelişme riski %45 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Arı sokması ile reaksiyon geçirmemiş kişiler eğer duyarlanmaya sahipse yine sistemik reaksiyon riski taşıdıkları saptanmıştır (17). Arı venom alerjilerinin doğru teşhisi, tekrarlayan reaksiyon riskini azaltabilecek bir tedavi yöntemi olan arı venom immünoterapisi (VIT) için uygun adayların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Epidemiyolojik çalışmalar arı venom alerjisinin önemini ortaya koymuştur. Akdeniz bölgesindeki Mersin; iklimi, bitki örtüsü ve coğrafi konumu açısından arı türlerinin ve arı alerjilerin yaygın görüldüğü bölgelerden

olup arıcılık önemli ek geçim kaynaklarından birini oluşturur. Bu çalışmanın amacı bölgemizde arı sokması sonrası sistemik reaksiyon nedeniyle kliniğimize başvuran; tedavi görüp tanısal testler uygulanmış erişkin yaş grubundaki olguların profilini analiz etmektir. Yüksek mortalite riski oluşturmaları sebebiyle ciddi bir halk sağlığı sorunu yaratan arı venomuna bağlı anafilaksi ile ilgili reaksiyona yol açan arı türleri ve gelişen sistemik reaksiyonun şiddeti, in-vivo ve in-vitro test sonuçları ile olguların demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Dünya Tabipler Birliği tarafından yayınlanan "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi bilimsel araştırmalar ve yayın etiği kurulundan (Numara/Tarih: 2022000001-1 /15.10.2022) onay alınmıştır. Çalışmaya Mart 2017- Haziran 2022 tarihleri arasında erişkin alerji kliniğine arı sokmasına bağlı anafilaksi nedeniyle başvuran ve tetkik edilerek tanısal testler uygulanmış erişkin olgular alındı. Sistemik değerlendirme sonrası arı alerjisi ile uyumlu olup (National Institute of Allergy and Infectious of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network) *NIAID/FAAN* (19) anafilaksi kriterlerini dolduran 18 yaş üzeri olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Sistemik reaksiyon gelişmeyen veya deri testleri ve spesifik IgE sonucu negatif gelen olgular çalışmaya alınmadı. (Hastaların arı alerjisi ile ilgili ayrıntılı öykülerine arşiv dosyaları taranarak değerlendirildi). Tüm olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet) atopik statusu, komorbidite, ek ilaç kullanımları, alerjiye sebep olan arı cinsi, bazal triptaz, total IgE ve arı venom spesifik IgE düzeyleri, deri prick testi sonuçları kaydedildi. Anafilaksi şiddeti Mueller kriterlerine (20) göre skorlanarak not edildi. Ataklarda adrenalin kullanımı, hastaneye başvuru ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış durumu, adrenalin oto-enjektörü taşıma oranları değerlendirildi.

Tanı için deri testi ve venom spesifik IgE antikor düzeyleri incelendi. Veri analizleri Yaban arısı (*Vespula*) ve Bal arısı (*Apis mellifera*) olarak iki grup içinde toplandı.

Spesifik IgE tayinleri; ELISA yöntemiyle (ThermoFisher Scientific ImmunoCAP, US) bakılan serum *Apis Mellifera*'ya özgü IgE ve *Vespula*'ya özgü IgE seviyeleri kaydedildi ve sınıf 0: < 0,35 kU/L (alerji yok), sınıf 1: 0,35–0,7 kU/L (düşük pozitif), sınıf 2: 0,70–3,5 kU/L (pozitif), sınıf 3: 3,50–17,5 kU/L (güçlü pozitif), sınıf

4: 17,5–50 kU/L (yüksek pozitif), sınıf 5: 50–100 kU/L (çok yüksek pozitif) ve sınıf 6: ≥ 100 kU/L (aşırı pozitif) göre analiz edildi (21).

İstatistik Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastalar arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi arı türlerinden kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya arı alerjisine bağlı sistemik reaksiyon nedeniyle başvuran ve *NIAID/FAAN* anafilaksi kriterlerine uyan 102 hasta alındı. Olguların yaş aralığı 18 ile 76 yaş arasında olup; tüm olguların yaş ortalaması $44,80 \pm 11,48$ yıl olarak saptandı. Olguların %53,9'u erkek, %46,1'i kadındı. Hastaların atak sayıları 1 ile 30 arasında olup %39,2'si iki atak idi. Mueller sınıflamasına göre hastaların %58,8'inin atak şiddeti "grade 2" olduğu saptandı (Tablo 1).

Hastaların %23,5'inde herhangi bir komorbidite, %44,1'inde atopi varlığı, %16,7'sinde ek ilaç kullanımı saptandı. Hastalarda en fazla görülen atopi "alerjik rinit" idi. Hastalarda en fazla kullanılan ek ilaç proton pompa inhibitörleri (PPI) grubu ilaç birlikteliği idi (Tablo 1).

Hastaların %80,4'üne adrenalin (penepin) otoenjektör yazıldığı saptandı. Hastaların %40,2'sinin Apis Mellifera (Bal Arısı) deri test sonucu negatif %59,8'inin pozitif olduğu; %67,7'sinin Yaban arısı (*Vespula* deri) test sonucunun negatif, %32,4'ünün pozitif olduğu saptandı. Hastaların %6,9'unda immunoterapi oluruken reaksiyon gelişimi saptandı. Hastalarda %32'sinde Phadiatop (aeroallergen spesifik IgE paneli) pozitifliği tespit edildi (Tablo 2).

Deri prick testleri bal arısı 61 olguda (%59,8) pozitif, yaban arısı için 31 olguda (%32,4) pozitif saptandı. Bal arısı için deri prick test sonucu ortalama endurasyon negatif kontrol çapından büyük değil ise sonuç

negatif, ortalama endurasyon negatif kontrol çap farkı:1-3 mm arasında ise sonuç 1+ (grade 1), ortalama endurasyon farkı 3-6 mm ise sonuç 2+ (grade 2), ortalama endurasyon >6 mm ise sonuç 3+ (grade 3) kabul edildiğinde bal arısı duyarlılığı olan bireyler için sırasıyla grade 1'de %25,5, grade 2'de %18,6, grade 3'te %15,7 olgu saptandı. Yaban arısı için ise grade 1'de %19,6, grade 2'de %4,9, grade 3'te %7,8 olgu saptandı (Tablo 2).

Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı allerjisi olan hastaların komorbidite oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı allerjisi olan olgular arasında atopi olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastaların total IgE ve eosinofil düzeyleri arasında fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

Sonuçlar yöremizde arı venom alerjine bağlı anafilaksi ile ilgili etyolojide bal arı türü baskınlığını ve hafif düzeyde erkek cinsiyet hakimiyetini göstermektedir

Lockey RF ve ark. (22) tarafından yürütülen arı sokması ile reaksiyon tarifleyen 3236 olguyu kapsayan çalışmasında %61,5'inin erkek, Clark ve arkadaşlarıncı (23) yürütülen 617 olguyu kapsayan kohort çalışmasında ise olguların %58'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Gelincik ve ark. (24), rastgele alınan 11,816 kişi üzerinde yürüttükleri prevalans çalışmasında; telefon anket sonuçlarına göre erişkin yaş grubunda Hymenoptera arı ile ilişkili sistemik reaksiyonların prevalansını %1,58 olarak saptamışlardır. İlk aşamada sistemik reaksiyon tarifleyen olgular ile alerji uzmanları tarafından yapılan ikinci anket ile yapılan değerlendirmede sistemik reaksiyonların prevalansı %0,52 olarak tespit edilmiştir. Deri testi ve in vitro arı venom spesifik IgE düzeylerine göre sistemik reaksiyonların konfirme edilmiş prevalans değeri %0,14'e düşmüştür. Bu çalışmada yaş grupları ve cinsiyetler arası istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir (24). Çalışmamızda reaksiyon öyküsü olan 102 Hastaların %53,9'u erkek, %46,1'i kadındı. Çok merkezli büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da erkek olgular daha yüksek oranda saptandı. Erkeklerin dışarda daha fazla zaman geçirmeleri dolayısıyla arılara daha yüksek oranlarda maruz kalmaları sokma riskini artıran bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Erkekler bu nedenle duyarlılık ve şiddetli alerjik reaksiyonlar için daha yüksek risk altındadır.

Çalışmamız 71 olguda (%69,60) bal arısı, 20 olguda (%19,6) yaban arısı, 11 olguda (%10,8) ise her iki

Tablo 1 Hastaların klinik ve demografik bilgileri

	n=102	Mean± SD Median (Min-Max)	
		N	%
	Yaş (yıl)	44.80±11.48 45 (18-76)	
	Anafilaksi atak sayısı	2 (1-30)	
Cinsiyet	Erkek	55	53.9
	Kadın	47	46.1
Arı türü	Bal arısı (<i>Apis mellifera</i>)	71	69.6
	Yaban arısı (<i>Vespula</i>)	16	15.7
	Bal arısı+Yaban arısı	11	10.8
	Bilinmeyen	4	3.9
Atak sayısı (Anafilaksi)	1 atak	20	19.6
	2 atak	40	39.2
	3 atak	16	15.7
	≥4 atak	26	25.5
Atak şiddeti (Mueller severity score)	Grade 1	11	10.8
	Grade 2	60	58.8
	Grade 3	28	27.5
	Grade 4	3	2.9
Adrenalin kullanımı	Evet	32	31.4
	Hayır	52	51.0
	Bilinmiyor	18	17.6
Yoğun Bakım Yatış	Evet	21	20.6
	Hayır	76	74.5
	Bilinmiyor	5	4.9
Komorbidite	Yok	78	76.5
	Var	24	23.5
Atopi	Yok	57	55.9
	Var	45	44.1
Atopi öyküsü (n=45)	Allerjik Rinit	21	46.7
	Astım	6	13.3
	Gıda alerjisi	1	2.2
	İlaç alerjisi	4	8.9
	Kronik Ürtiker	7	15.6
	Dermatit	1	2.2
	Astım+Rinit	5	11.1
Ek ilaçlar (n=17)	ACE inhibitörü	1	5.9
	ARB	5	29.4
	B-bloker	1	5.9
	PPI	4	23.5
	Diğer	2	11.8
	Beta bloker+PPI	4	23.5
Venom immünoterapi uygulanan	Hayır	70	68.6
	Evet	32	31.4

ACE:Anjiotensin konverting enzim , ARB:Anjiotensin reseptör blokeri, DM:Diyabetes melitus

Tablo 2

Hastaların adrenalin oto-enjektör taşıma, Bal ve Yaban arısı deri testi ve spesifik IgE pozitifliği dağılımları

	N	%
Adrenalin oto-enjektör taşıma		
Hayır	20	19.6
Evet	82	80.4
Apis Mellifera/Bal Arısı deri testi		
Negatif	41	40.2
1+	26	25.5
2+	19	18.6
3+	16	15.7
Yaban Arısı/Vespula deri testi		
Negatif	69	67.7
1+	20	19.6
2+	5	4.9
3+	8	7.8
Phadiatop (n=25)		
Negatif	17	68
Pozitif	8	32
Triptaz	10	9.8
Arı Venom Spesifik IgE sonuçların dağılımı		
	Bal arısı	Vespula arısı
Class Z: ≤ 0.10 kU/L	4 (%3.92)	6 (%5.8)
Class X: > 0.10 -0.35	21 (%20.3)	25 (%24.5)
Class 0: negatif (< 0.35 kU/L)	25 (%24.5)	31 (%30.3)
Class 1: (0.35-0.70 kU/L)	8 (% 7.8)	7 (%6.86)
Class 2: Hafif pozitif (0.70-3.5 kU/L)	24(% 23.5)	16 (%15.68)
Class 3: Pozitif (3.5- 17.5 kU/L)	19 (%18.6)	6 (%6.86)
Class 4: Güçlü pozitif (17.5-50 kU/L)	4 (%3.9)	2 (%1.9)
Class 5: Güçlü pozitif (50-100 kU/L)	1 (%0.9)	0
Class 6: Güçlü pozitif (> 100 kU/L)	3 (%2.9)	0

grup arı türü ile anafilaksi geliştiği tespit edildi. Bu sonuçlar etyolojide bal arısı türü baskınlığını ortaya koymaktadır. Şimşek ve ark. (25) arıcılığın yaygın olduğu Sivas ilinin Zara yöresinde 757 olguyla yürüttükleri çalışmada kişilerin en sık (%75,4) bal arısı ile reaksiyon tarif ettiklerini bildirmişlerdir. Literatürde vespida venom alerjisi ile sistemik reaksiyon sıklığı daha yaygın bildiren yayınlar da vardır. Avrupa verilerine (NORA 2014) (26) göre, belgelenmiş anafilaksinin çocuk yaş grubunda %20,2'si, erişkin yaş grubunda ise %48,2'si

venom alerjisine bağlı saptanmıştır. Bu reaksiyonların %70,6'sına yaban arısı, %23,4'üne bal arısının sebep olduğu tespit edilmiştir (26). Arıcılık yapan popülasyonda sistemik reaksiyon ortaya çıkma prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek saptanmış olup %14-42 arasında oranlar bildirilmiştir (26-27).

Karakaya ve ark. (2012) (28) Ankara'da gerçekleştirdiği çalışmada, arı venom ilişkili reaksiyon öyküsü olan olgularda %52,3'ünde yaban arısı, %27,7'sinde

Tablo 3

Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastaların komorbidite atopi oranları ve total IgE ve eosinofil değerlerinin karşılaştırılması

	Bal arısı		Yaban arısı		Bal+yaban arısı		p *
	N	%	N	%	N	%	
Komorbidite							
Yok	53	74.6	13	81.2	9	81.8	0.775
Var	18	25.4	3	18.8	2	18.2	
Atopi							
Yok	37	52.1	9	56.2	8	72.7	0.439
Var	34	47.9	7	43.8	3	27.3	

*Ki-kare test

	Bal arısı	Yaban arısı	Bal+yaban arısı	P
	Mean±SD Median (min max)	Mean±SD Median (min max)	Mean±SD Median (min max)	
T.IgE	156.70±189.12 78 (17-986)	313.50±455.09 120 (17-1561)	203.44±150.40 139 (39-463)	0.269**
Eosinofil	203.94±26.56 180 (10-540)	173.13±76.65 175 (70-310)	210.91±159.46 180 (40-580)	0.826**

** Kruskal Wallis Varyans Analizi

bal arısı, %9,2'sinde hem bal arısı hem de yaban arısı sorumlu arı türü olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada %10,8 olguda Hymenoptera tipi saptanamamıştır (28).

Kalyoncu ve ark. (1997) (29) yaptıkları çalışmada Hymenoptera türlerinin sokması ile reaksiyon gelişen olguların %17,7'si bal arısı, %38,5' i yaban arısı, %8,9'u ise her iki türü ile maruziyet sonrası reaksiyon öyküsü tariflediği bildirilmiştir. Çalışmada bireylerin daha büyük kısmında (319 kişi) %42,9 etyolojik tür belirlenmemiştir. Reaksiyon öyküsü olan kişilerde şiddetli sistemik reaksiyon oranını %2,2 hafif sistemik reaksiyon oranını %5,3 olarak tespit etmişlerdir (29). Burada çalışmamızdan farklı olarak tüm reaksiyon tiplerine (lokal ve sistemik) göre değerlendirme yapılmıştır. Sistemik reaksiyon gelişen olguların oranı %7,5 ve ayrıca %42,9 olguda etyolojik arı türü tespit edilememiştir. Sistemik reaksiyon temel alındığında oranlar değişiklik gösterebilir ve bal arısı oranı daha yüksek çıkabilir. Geçim kaynağı olarak arıcılığın yöremizde yaygın olarak benimsenmesi, bal arısı sokmasına bağlı alerji ile sistemik reaksiyonların daha yaygın olarak gelişmesinin bir nedeni olabilir. Arı sokması prevalansı ve alerjik reaksiyon oranları; bölgesel farklılıklar, maruz kalma oranları, çalışma popülasyonunun özelliklerin-

deki farklılıklar ve ayrıca farklı çalışmaların farklı veri toplama yöntemleri gibi birçok değişken nedeniyle farklılık gösterebildiği de bildirilmiştir (30-32).

Mueller sınıflamasına göre anafilaksi şiddet skoru çalışmamızda hastaların %58,8'inde grade 2, %10,8'inde grade 1, %27,5'inde grade 3, %2,9'unda grade 4 ile uyumlu tespit edildi. Bu veriler çalışmamızda ağır anafilaksi olgularının daha düşük seviyede olduğunu ortaya koymaktadır. Karakaya ve ark. (28) ise çalışmamızın aksine en fazla grade 4 hasta (%47,7) tespit etmişlerdir. Bu çalışmada şiddetli anafilaksi olguları yüksek oranlarda tespit edilmiş olup ayrıca hafif de olsa kadın baskınlığı saptanmıştır. Ruëff F ve ark. (16) yaptıkları çok merkezli çalışmada; olguların %15,2'sinde grade 1, %63,4'ünde grade 2, %21,0'ında grade 3, %0,4'ünde grade 4 reaksiyon görüldüğü saptanmış olup erkek cinsiyet şiddetli sistemik reaksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar; bal arı türü baskınlığı ve düşük anafilaksi şiddet skorları açısından çalışmamıza benzer sonuçlar vermiştir. Pérez Pimiento ve ark. (33) yaban arısı ile ilişkili sistemik reaksiyon öyküsüne sahip 115 olgu ile yaptıkları çalışmada Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddetini grade 1 de %10,4 olgu, grade 2 de %29,6 olgu, grade 3 de

%49,6 olgu, grade 4 de ise %10,4 olgu tespit etmişlerdir (33). Bu çalışmada yaban arı türü baskınlığı ve daha yüksek anafilaksi şiddet skorları saptanmıştır.

Çalışmamızda *Apis* ve *Vespula* arasında reaksiyon derecesi, spesifik IgE ve deri prick test sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Spesifik IgE venom düzeylerin dağılımına bakıldığında hem bal arısı hem de yaban arısı olgularda en çok class 2 düzeylerinde pozitiflik saptandı. IgE antikor seviyesi ile duyarlılık derecesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Olgularımızda total IgE ortalaması $186,25 \pm 254,07$ kU/L saptanırken bal arısı total IgE $156,70 \pm 189,12$ kU/L yaban arısı $313,50 \pm 455,09$ kU/L yaban arısı+Bal arısı $203,44 \pm 150,40$ kU/L tespit edildi. Yaban arısı ile reaksiyon geçiren olgularda total IgE yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Przybilla ve ark (34) 1991 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, Hymenoptera arı venom alerjisi olan hastalarda total IgE değeri 100 kU / L ve üzeri olanların total IgE 100 kU / L düşük olan olgularla karşılaştırıldığında daha az şiddetli reaksiyon gösterdikleri ortaya koyarken Sturm ve ark (35) yürüttükleri çalışmada ise şiddetli anafilaktik reaksiyonların büyük kısmının, total IgE seviyeleri düşük olan olgularda geliştiğini bildirmiştir. Total IgE değeri spesifik olmayan bir parametredir ve bu sonuçlar total IgE'nin arı venom alerjisinde risk faktörü olup olmadığını saptamada daha geniş hasta grupları ile yürütülecek kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların %23,5'inde komorbid hastalık, %44,1'inde atopi varlığı saptandı (21 olguda alerjik rinit, 7 olguda kronik ürtiker, 6 olguda astım, 5 olguda astım+rinit, 4 olguda ilaç alerjisi öyküsü vardı). Hastalarda en fazla görülen atopi alerjik rinit idi. Çalışmamızda atopiyi tespit etmek için atopik hastalık öyküsü ile birlikte aeroalerjenlere (inhaler) karşı pozitif deri testi ve Alerjen spesifik IgE testleri pozitifliği temel alındı. Kalyoncu ve ark. (1997) (29), çalışmasında atopi oranı, deri prick test temel alınarak yaptıkları değerlendirmede 212 olgunun 43'ünde (20,3%) tespit etmişlerdir. Karakaya çalışmasında 35 (%53,8) hastada eşlik eden atopik hastalık vardı, bunların 14'ü rinit, dokuzu astım ve rinit, yedisi rinit, üçü aspirinle şiddetlenen solunum yolu hastalığı ve ikisi ilaca karşı aşırı duyarlılık vardı (28). Arı alerjisi sonrası gelişen anafilaksi için atopik durumun rolü net değildir.

Çalışmamızda olguların %16,7'si ek ilaç kullanmaktaydı. Hastalarda en fazla kullanılan ek ilaç PPI birlikteliği idi. Klinik çalışmalarda anafilaksi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır; bunlar şiddetli astım, bazı ilaçların [beta-bloker, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerin] kullanımınıdır. İleri yaş, ağır anafilaksi için bir risk faktörü olup özellikle 55 yaş üze-

ri grupta ölüm riski daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum yaşlı grupta ek hastalıklar ve ilaç kullanımının yüksekliğine bağlanmıştır (36, 37). Bir çalışmada hastanede yatan hastalarda PPI ilaç ilişkili anafilaksi için bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (38). PPI arı venom ilişkili anafilakside riski artırdığına dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum bazal triptaz düzeyindeki yüksekliğin besin ve arı venom alerjisi için risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (39, 40). Çalışmamızda triptaz düzeyi ile anafilaksi şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı.

Hastaların %80,4'üne adrenalin (penepin®) otoenjektör reçetelendirildiği tespit edilmesine rağmen ataklarda adrenalin kullanım oranı %31 gibi çok düşük değerde saptanmıştır. Anafilakside ilk uygulaması gereken temel ilaç olan adrenalin için mutlak bir kontredikasyon yoktur ve hayat kurtarıcı etki için ivedilikle uygulanmalıdır. Bu veri acil müdahale yaklaşımı ve tedavi algoritmalarına yönelik eğitim ihtiyacını göstermektedir. Adrenalin oto-enjektör taşıma oranı kabul edilebilir düzeylerde olmasına rağmen acil müdahalede adrenalin kullanımına karşı isteksizliğin devam ettiğini teyit etmiştir.

Çalışma dizaynının retrospektif olmasının bir özelliği olarak anafilaksi şiddetinin, olguların klinik öyküsüne ve başvurduğu kliniklerdeki acil tıp hekiminin değerlendirme verilerine göre hesaplanması, sonuçlarımızı kısmen de olsa etkilemiş olabilir. Bu durum çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birini oluşturur. Bunun yanında birden fazla atak geçiren olguların alerji kliniğindeki takiplerinde bilgilendirilmeleri, adrenalin oto-enjektör reçetelenmesi ve acil eylem planı oluşturularak olguların tekrarlayan ataklarda hızlı ve etkin tedavi almalarının sağlanması sonraki reaksiyonların şiddetini kısmen etkilemiş olabilir.

Sonuç

Arı venom ilişkili anafilaksi gelişmesinde erkek cinsiyet, atopik bir hastalığın eşlik etmesi ve bal arısı sokması ile riskin arttığı görülmüştür. Anafilaksi gelişmesi halinde uygulanması gereken adrenalin kullanımında hastaların çekincelerinin olduğu görüldü. Bu konuda cesaretlendirilmeleri gerektiği sonucuna varıldı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dünya Tabipler Birliği tarafından yayınlanan "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisine ile Helsinki Deklarasyonu uyarınca gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi bi-

limsel araştırmalar ve yayın etiği kurulundan (Numara/Tarih:2022000001-1 /15.10.2022) onay alınmıştır.

Bilgilendirilmiř Onam

Tüm hastalardan alerji testi öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulařılabilirliđi

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

NYA: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Proje Yönetimi; Makalenin Yazımı.

AKA: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Verilerin işlenmesi; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1001-1006. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009
- Simons FE, Chad ZH, Gold M. Anaphylaxis in children: Real-time reporting from a national network. *Allergy Clinical Immunology.* 2004;1:242
- Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169-1178. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.031
- Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy.* 1997;52(1):51-57. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb02545.x
- Golden DBK, O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A. *Insect Allergy.* In: Middleton's Allergy Essentials. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 377-393
- Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:35-37. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x
- Graham DM, McPherson H, Lieberman P. Skin Testing in the Evaluation of Hymenoptera Allergy and Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2001; 21:301-20.
- Bilò BM, Rueff F, Mosbeck H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339-1349. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x
- Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):341-346. doi:10.1097/00130832-200208000-00008
- Kalyoncu AF. The prevalence of Hymenoptera stings in primary school children in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol.* 1998;4:136-144
- Müller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(1):4-6. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00177.x
- Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):330-337. doi:10.1097/ACI.0b013e32830638c5
- Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int.* 2017;26(3):93-105. doi:10.1007/s40629-017-0014-2
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, G Roberts, K Beyer, C Bindslev-Jensen et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-1025. doi:10.1111/all.12429
- Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):698-704.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.024
- Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047-1054. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.027
- Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig T J, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):670-675. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1313
- Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:680-686
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, 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):391-397. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Mueller HI. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med.* 1959;261:374-377. doi:10.1056/NEJM195908202610803
- Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of Singleplex Specific IgE Detection Immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. *Ann Lab Med.* 2018;38(1):23-31. doi:10.3343/alm.2018.38.1.23
- Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(3 Pt 1):370-381. doi:10.1016/0091-6749(88)90008-5
- Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):643-649. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.026
- Gelincik A, İřsever H, Unal D, Isik E, Demirturk M, Gul H, et al. The prevalence of Hymenoptera venom allergy in adults: the results of a very crowded city in Euroasia. *Allergol Int.* 2015;64(1):35-40. doi:10.1016/j.alit.2014.10.001
- Şimşek M, Seyfikli Z, Akkurt İ, Abadođlu Ö, et al. Prevalance of venom allergy in Zara district at Sivas. *T Klin Allerji Astim.* 2000;2:127-132
- Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69(10):1397-1404. doi:10.1111/all.12475
- Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(3):332-340. doi:10.1016/0091-6749(84)90405-6

28. Karakaya G, Celebioglu E, Demir AU, Kalyoncu AF. The analysis of Hymenoptera hypersensitive patients in Ankara, Turkey. *Allergol Immunopathol.* 2012;40(1):9-13. doi:10.1016/j.aller.2010.11.002
29. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Barış YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(4):408-412. doi:10.1016/S1081-1206(10)63203-6
30. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77(5):423-427. doi:10.1016/S1081-1206(10)63342-X
31. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1069-1074. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00614.x
32. Navarro LA, Peláez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megías J, Martínez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):134-141.
33. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabreros MI, Vásquez Bautista AA, García Cubero A, Calvo Manuel E. Systemic reactions to wasp sting: is the clinical pattern related to age, sex and atopy? *Allergol Immunopathol.* 2007;35(1):10-14. doi:10.1157/13099089
34. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 1991;46(8):570-576. doi:10.1111/j.1398-9995.1991.tb00625.x
35. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2007;62(8):884-889. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01413.x
36. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-442. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.049
37. 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):341-384. doi:10.1016/j.anai.2015.07.019
38. Ramírez E, Cabañas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(3):344-352. doi:10.1111/cea.12034
39. Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy.* 2013;68(3):386-391. doi:10.1111/all.12098
40. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy.* 2014;69(2):265-268. doi:10.1111/all.1231.