

TC.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL'DA HASTANELERE BAŞVURAN
HASTALAR ARASINDA ANAFİLAKSİ SIKLIĞI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

Dr. Berrin Emre Karaman

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkan'ımız Sayın; Prof. Dr. Nüvit Altinkaya olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık tezi çalışmamın konusunu tespit ederek beni yönlendiren ve her aşamasında destek ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya'ya,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım çok değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük destekçim olan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berrin EMRE KARAMAN

İstanbul 2012

İSTANBUL 2012

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
KISALTMALAR	
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anafilaksi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3-5
2.1.3. Etiyoloji	5
2.2. Patoloji	7
2.2.1. İmmünopatogenez	7-9
2.3. Klinik	10-12
2.3.1. Risk Faktörleri	13-14
2.4. Tanı	15-17
2.5. Ayırıcı Tanı	17-18
2.6. Tedavi	19-22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	24-28
5. TARTIŞMA	29-30
6. SONUÇ	31
7.ÖZET	32
8.SUMMARY	33

KISALTMALAR

WAO: Dünya Allerji Organizasyonu

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflama Kodu

NIAID: Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Birliği

FAAN: Gıda Allerjisi ve Anafilaksi Ağı

PEF: Zirve akım hızı

NSAİİ: Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar

PAF: Platelet aktive edici faktör

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

IV: İntravenöz

IM: İntramusküler

SC: Subkutan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anafilaksi, bütün dünyada giderek artan sıklıkta görülen ve yaşamı tehdit eden sistemik bir hastalıktır. Uzun yıllar anafilaksinin tanımı ve tanısı konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. 2005 yılında toplanan “İkinci anafilaksi tanım ve tedavi sempozyumu” anafilaksiyi “yaşamı tehdit eden genel veya sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu” ve “hızlı başlayan ve ölüme yol açabilecek ciddi bir allerjik reaksiyon” olarak tanımlamıştır (1,2).

Bu sempozyum anafilaksi tanı kriterlerini de şu şekilde belirlemiştir:

- 1) Ani başlangıçlı deri **VEYA** mukoza tutulumu **VE** aşağıdaki semptomlardan en az birinin varlığı:
 - A. Solunum sistemi tutulumu (dispne, vizing-bronkospazm, stridor, azalmış zirve akım hızı(PEF), hipoksemi)
 - B. Düşük kan basıncı veya ilişkili organ disfonksiyon semptomları (hipotoni, senkop, inkontinans vb.)
- 2) Olası allerjen maruziyetinden kısa bir süre sonra (dakika ila birkaç saat arası) gelişen aşağıdakilerden **EN AZ İKİSİNİN OLMASI**.
 - A. Deri ve mukozal doku tutulumu (ürtiker, kaşıntı, dil veya dudakta şişme vb.)
 - B. Solunum sistemi tutulumu (dispne, vizing-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
 - C. Düşük kan basıncı veya ilişkili organ disfonksiyon semptomları (hipotoni, senkop)
 - D. Dirençli gastrointestinal sistem semptomları (karın ağrısı, kusma)
- 3) Bir vaka için bilinen bir allerjenle maruziyetten sonra kan basıncında düşme olması(dakika ila birkaç saat içinde) (1,3).

Anafilaksinin sıklığının özellikle 1990 yılından bu yana arttığı çok çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Özellikle, gelişmiş ülkelerde yıllık görülme sıklığının her 100.000 kişide 10-60 olduğu kanıtlanmıştır (4). Mesela, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık 100.000'de 30 vaka olduğu gösterilmiştir. Ancak, ülkemizde anafilaksi sıklığına ilişkin elimizde hiçbir veri yoktur. Bu çalışmanın amacı İstanbul'da bulunan ve çok yoğun

hastanın başvurduğu yaklaşık 45 devlet hastanesinde anafilaksi tanısının konulma sıklığını ortaya koymak ve dolayısıyla bu sorunun toplumumuzdaki boyutu konusunda bir fikir edinmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ANAFİLAKSİ

2.1.1.Tanım

Anafilaksi, yaşamı ciddi biçimde tehdit eden, ani başlangıçlı, hızlı ilerleyen, jeneralize veya sistemik hipersensivite reaksiyonudur (1,2,3). Anafilaksi terminolojisini Dünya Allerji Organizasyonu (WAO) yeniden düzenlemiştir. Anafilaksi bu tanımlamaya göre, immünolojik ve immünolojik olmayanlar (non-immünolojik) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İmmünolojik anafilaksiler ise, IgE aracılı olanlar ve IgE aracılı olmayanlar (non-IgE) şeklinde iki grupta toplanmıştır. Geçmişte kullanılan anafilaktoid reaksiyon terimi yerine bu yeni terminoloji ile beraber non-immünolojik anafilaksi terimi kullanılmaya başlanmıştır (2,4,5).

2.1.2.Epidemiyoloji

Gerçek anafilaksi sıklığı tam olarak bilinmemektedir (2). Bunun nedenlerinin başında; olgular arasındaki klinik şiddetin ve semptomların çeşitliliği nedeniyle hafif kliniğe sahip olgularda tanının atlanabiliyor olması, anafilaksi tanısında farklı kriterlerin kullanılması ve hastane kayıt sistemlerinde tanı olarak farklı ICD kodların girilmesidir (2,6,7). Son dönemde yapılan geniş kapsamlı çalışmada, yıllık olarak her 100.000 kişiden 50 ile 2000’inde anafilaksi atağı geliştiği, yaşam boyu anafilaksi görülme prevalansının ise % 0,05-2 olduğu bildirilmiştir (8). Bir başka çalışmada ise ağır anafilaksi sıklığı 0,5-3/10.000 bulunurken, anafilaksiye bağlı ölüm oranını ise 1-3/1.000.000 olarak bulunmuştur (9). Son dönemde yapılan çalışma sonuçlarının çoğu anafilaksi sıklığının giderek arttığını göstermektedir. Gupta ve arkadaşları (10,11) 1990 ile 2001 yılları arasında hastane kayıtlarına göre anafilaksi tanısı konulan hasta sayısının yaklaşık 7 kat artarak her 1.000.000 kişide 6’dan 42’ye çıktığını, Sheikh ve arkadaşları ise İngiltere’de 2001 ile 2005 yılları arasında yaşam boyu anafilaksi görülme prevalansının %51 oranında arttığını bildirmişlerdir.

Herhangi bir sebeple oluşan anafilaksilerin sıklığı

Yocum ve meslektaşları (2) Minnesota Olmsted Eyaleti’ndeki 1983 ve 1987 yılları arasındaki anafilaksi epidemiyolojisini belirlemek adına bir çalışma yürütmüşlerdir. Yıllık

anafilaksi görülme oranı bu toplulukta 100.000 bireyde 30 civarında iken, yıllık insidans hızı 100.000 bireyde 21 olarak bulunmuştur.

Boros ve meslektaşları (2) 3 ile 17 yaş arası çocuklarda ailelerin bildirimine dayalı alerji ve anafilaksi olgularının yaygınlığını belirlemişlerdir. 4173 çocuk arasında, alerji oranı 100 çocukta 7,3 ve anafilaksi oranı da 100 çocukta 0.59 olarak tespit edilmiştir.

2003 yılında, Mullins(2) 1995 ile 2000 yılları arasında Avustralya’da anafilaktik reaksiyon nedeniyle bir uzman hekim değerlendirmesine başvurmuş 432 hastanın dahil edildiği bir prospektif çalışmayı bildirmiştir. Anafilaksi belirtilecek olan 2 veya daha fazla semptomun mevcut olduğu durumlar olarak tanımlanmıştır: ürtiker/anjiyoödem, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar veya hipotansiyon. Mullins yıllık 100.000 hastada 9,9’luk bir sıklık oranı (yeni vaka) ve yine yıllık 100.000 bireyde 12,6’luk bir görülme (yeni ve tekrarlayan) oranı saptamıştır.

Besinlerle oluşan reaksiyonlar

2003 yılında Sicherer ve meslektaşları (2) yerkıstığı ve çam fıstığı alerjisi yaygınlık verilerini yeniden değerlendirmek için 5 yıllık bir takip çalışması bildirdi. İki veya daha fazla organ tutulumu ile seyreden bir anafilaktik reaksiyon tarif eden bireylerden kaynaklanan yerkıstığı ve çam fıstığı anafilaksi yaygınlık oranı %0.95 (hesaplanmış) olarak belirtildi.

Sicherer ve meslektaşları (2) ABD’de deniz ürünlerine bağı alerjik reaksiyonların yaygınlığını belirleyen “rastgele telefonla ulaşım” aracılığıyla katılım sağlanan başka bir çalışma daha yürüttü. 5529 katılımcı hane arasında (67,3%), toplamda 14.948 birey içinden, balık veya deniz ürünleri alerjisi öyküsü bildirilen 2,3%’lük bir dilimdi.

Böcek sokmasından kaynaklanan reaksiyonlar

Incorvaia ve çalışma arkadaşları (2) Himenopterlere karşı alerjik reaksiyonların prevalansını değerlendirmek için kuzey İtalya’daki fabrika işçileri ile ormancılar üzerinde araştırma yapmışlardır. 462 fabrika işçisinden 13’ü (%2,8) sistemik reaksiyonla ilgili pozitif öykü verdiler. On reaksiyon yaşamı tehdit etmeyen ve üçü (%0,6) yaşamı tehdit eden reaksiyon olarak tanımlandı. Ormancılar yüksek risk grubu kabul edildiler ve 112 reaksiyon içinde 5 (%4,5) sistemik reaksiyon bildirdiler ve bunların üçü (%2,7) yaşamı tehdit etmeyen ve ikisi (%1,8) yaşamı tehdit eden reaksiyon olarak tanımlandı.

İlaç ve aşı nedenli reaksiyonlar

Kelso ve meslektaşları (2) 1990 ile 1997 yılı arasında Aşı Yan Etkileri Kayıt Sistemi'ni kullanarak sarı humma aşısı nedeniyle gerçekleşen anafilaksi olgularını değerlendirmiştir. İncelenen 243 kayıttan, 40'ı olası anafilaksi olgusu olarak sınıflandırılmıştır. Bu 40 vaka sonucunda 5.236.820 aşı dozunda 40 anafilaksi oranı elde edilmekte, yani 131.000 aşıda 1 oranına karşılık gelmektedir.

2.1.3.Etiyoloji

Çocukluk çağında anafilaksinin en sık görülen sebebi besin alerjileridir (1,4). İkinci ve üçüncü sırada ise ilaçlar ve böcek sokmaları gelmektedir (1,4,7). Sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte yer fıstığı ve diğer kabuklu kuruyemişler, süt, yumurta, susam, balık ve diğer deniz ürünleri anafilaksiye en sık neden olan besinlerdir (1,6,7). Etiyolojide ikinci sıklıkla suçlanan tetikleyiciler ise ilaçlardır. Özellikle penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotikler ilaçlara bağlı gelişen anafilaksilerin en sık nedenidir. İlaç ilişkili reaksiyonların yaklaşık olarak %22'sini oluştururlar. Antibiyotiklerden sonra en sık sorumlu tutulan ilaçlar ise aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dir (1). Bu ilaçlara bağlı anafilaksi gelişme riski astımı olan kişilerde daha yüksektir. Kas gevşeticiler, perioperatif gelişen anafilaksilerin en sık nedenidir (1,12,13). Ayrıca son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlayan monoklonal antikorlar (infiximab, cetuximab), radyokontrast maddeler, opiyatlar, vankomisin, hemodiyaliz preparatları, intravenöz immünglobülin, kan ve kan ürünlerinin tranfüzyonu, immünoterapide kullanılan alerjenler de daha nadir olarak görülen ilaç ile ilişkili nedenlerdir (7,12). Aşılar da anafilaksi gelişimine neden olabilir. Aşı sonrası gelişen anafilaksi daha çok içlerinde bulunan yumurta, antibiyotik ve jelatin gibi maddelere bağlıdır (14). Başta arı sokmaları olmak üzere sivrisinek, ateş karıncası gibi diğer hayvan ısırıkları sonrasında da anafilaksi gelişmektedir. Daha nadir olarak fiziksel faktörler (soğuk, sıcak, egzersiz, güneş ışığı) de anafilaksi gelişimine neden olabilmektedir. Anafilaksilerin yaklaşık üçte ikisinde herhangi bir neden bulunamaz ve bunlar idiopatik anafilaksi olarak tanımlanmaktadır (1,15). Tablo 1'de anafilaksi nedenleri altta yatan immünopatogeneze göre gösterilmiştir (7,12).

Tablo 1. Anafilakside etiyolojik faktörler

1. IgE aracılığı ile olanlar

- Antibiyotikler (Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, nitrofurantoin, vankomisin).
- Yabancı protein içerenler (ACTH, heterolog serumlar, insülin, paratiroid hormon, asparaginaz, böcek sokması).
- Terapötik ajanlar (Alerjen ekstraktları, kas gevşeticiler, etilen dioksit, aşılarda)
- Besinler (Süt, yumurta, fındık, fıstık, ceviz, deniz ürünleri, baklagiller, turunçgiller, muz, ayçiçeği, çikolata, mısır, pancar).

2. İmmün kompleks veya kompleman aracılığı ile olanlar

- Tam kan
- Kriyopresipitat
- İmmünglobulinler
- Plazma

3. Direkt histamin salınımına yol açanlar

- Opiatlar
- Kürar, d-tubokürarin
- Radyokontrast madde
- Dextran , mannitol
- Pentamidin
- Polimiksin B
- Fluorescein

4. Mekanizması tam açıklanamayanlar

- Egzersiz
- Benzoat

2.2.Patoloji

Patolojik bulgular anafilakside sıklıkla otopsilerden elde edilir. Hiçbir patolojik bulgu anafilaksiye özgü değildir. Anafilakside ölümlerin çoğu solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya kardiyovasküler sistem tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir (16). Ancak, anafilaksiye bağlı ölümler çok hızlı gelişebileceğinden hiçbir patolojik makroskopik bulgu saptanmayabilir (17).

2.2.1.İmmünopatogeneze

Semptomların ortaya çıkmasından, mast hücreleri ve bazofilin parçalanması sonucu ortaya çıkan mediyatörler sorumludur. Histamin dışında pek azı aktif olarak dolaşıma katılır. Birçoğu lokal olarak etki gösterir. Bundan dolayı semptomların çoğu, mast hücrelerinden salınan birçok mediyatörün lokal etkileriyle birlikte histaminin dolaşımdaki etkisine bağlıdır (7,18).

Temel olarak, anafilakside ortaya çıkan değişiklikler, histamin, prostaglandinler, lökotrienler ve platelet aktive edici faktöre bağlıdır. Histamin bazofillerin ve mast hücrelerinin başlıca sekretuar ürünü olup venüler ve arteriyel vazodilatasyon, bronkokonstriksiyon, müküs sekresyonunda artışa neden olur. Vasküler geçirgenliği artırır. Histamin, kalp kasına doğrudan verildiğinde inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir ancak belli bir kan düzeyinin üstünde diastolik basıncı azaltır. Bu etkiler H1 ve H2 reseptör antagonistleriyle önlenir (7,18).

Bradikinin dokuz amino asitli bir peptid olup, anafilaksi semptomlarına katkıda bulunur. Kallikreinler olarak bilinen enzimler tarafından kininojenin parçalanması sonucu oluşur. Kininler vazodilatasyona, hipotansiyona neden olur ve koroner damarları daraltır. Mast hücreleri ve bazofiller kallikrein benzeri enzimler içerirler ve kinin oluşumunda rol alırlar. Plazma kinini Hageman faktörünün aktivasyonuna neden olur (7,18).

Anafilakside rolü olan prostaglandin D2 mast hücrelerinde sentezlendiği halde bazofillerde yapılamaz. Periferik vazodilatasyona neden olur. Anafilaktik reaksiyondan sorumlu lökotrien C4 ve D4 hem mast hücrelerinde, hem de bazofillerde üretilir. Şiddetli vazokonstriksiyon yapar. Koroner damarlarda da vazospazma yol açar. Bronkokonstriksiyona ve akciğer kompliyansında azalmaya neden olur. Venüler dilatasyon ve damar geçirgenliğinde artışa neden olur (1,7,18).

Platelet aktive edici faktör (PAF), tıpkı prostaglandin D2 gibi mast hücrelerinde sentezlenir, ancak bazofillerde sentezlenemez. Venüler dilatasyon yapma yeteneği, damar geçirgenliğini artırma ve bronkokonstriksiyon etkisi histaminden daha güçlüdür. Tüm bunların dışında, eozinofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür ve kronik bir allerjik reaksiyonda eozinofiliden sorumludur (1,7,18).

Anafilaksi, koagülasyon faktörleri V, VII ve fibrinojenin azalması, komplemanın aktivasyonu ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin azalması sonucu ortaya çıkan akut intravasküler koagülasyonla birliktedir. Parsiyel tromboplastin zamanının uzaması gibi pıhtılaşma defektleri sıklıkla görülür. Bu proteinlerin aktivasyonu ya da azalması; yalnızca mast hücreleri ve bazofillerden değil, makrofaj, monosit, eozinofil ve trombositlerden salınan enzimlere de bağlı görünmektedir. Çünkü bu hücreler IgE için düşük afiniteli reseptörlere (CD23) sahiptir ve antijenle temas sonucu hücreden sekresyon oluşur. Anafilakside salınan kimyasal mediyatörlerin neden olduğu patofizyolojik olaylar ve oluşan klinik belirtiler Tablo 2’de gösterilmektedir (7,18).

Tablo 2. Anafilaksi immünopatogenezinde mediyatörlerin rolü

Mediyatörler	Patofizyolojik Olay	Klinik bulgu
Histamin Araşidonik asit metabolitleri <ul style="list-style-type: none">• Lökotrienler,• Prostaglandinler• PAF	Düz kas spazmı, Mukus sekresyonu, Vazodilatasyon, Mukus geçirgenliğinde artış, Trombosit aktivasyonu ve bağlanması, Eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisi	Ürtiker, anjioödem, flushing, kaşıntı, rinore, laringeal ödem, bronkospazm, hışıltı, hipotansiyon, şok, karın ağrısı, ishal
Nötral proteazlar <ul style="list-style-type: none">• Triptaz• Karboksipeptidaz• Kimaz• Katepsin G	Eozinofil ve nötrofil kemotaksisi, Mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu, Kompleman parçalarının aktivasyonu, Nöropeptidlerin ayrılması, Anjiotensin I'ın II'ye dönüştürülmesi, Kallikrein aktivasyonu	C3'ü ayırarak kompleman birikmesine neden olabilir, anjiotensin I'ı II'ye dönüştürerek hipertansiyon cevabını geliştirip semptomların azalmasına ve nöropeptidleri inaktive ederek daha fazla mast hücre aktivasyonunun neden olacağı cevabın artmasına neden olabilirler.
Proteoglikanlar <ul style="list-style-type: none">• Heparin• Kondroitin sülfat	Antikoagülasyon, Kinin yolunun aktivasyonu, Eozinofil kemotaksisi, Sitokin inhibisyonu	İntravasküler koagülasyonu ve komplemanların yenilenmesini önleyip, kininleri yenileyerek reaksiyonun şiddetini artırabilirler.
Kemotraktanlar <ul style="list-style-type: none">• Kemokinler• Sitokinler• Eozinofil kemotaktik faktör	İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanına gelmesini sağlarlar.	Semptomların geç fazda tekrarlamasına veya reaksiyonun uzamasına neden olabilirler.

2.3.Klinik

Anafilaksi birçok sistemi etkileyerek çeşitli bulgular oluşturur. Anafilaksiye özgün olmayan bu bulgular hastalığın tanınmasını zorlaştırmakta ve uygun tedavi almalarına engel olmaktadır (7). En sık deri ve mukozal tutulum ile ilişkili kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, anjiödem gibi semptomlar görülmektedir. Avuç içi, ayak ve baş bölgesinden başlayan kaşıntı anafilaksin en erken bulgusu olabilir (19). Özellikle çocukluk çağında daha sık görülen bu bulgular olmaksızın da anafilaksi gelişeceği hiçbir zaman unutulmamalıdır. Tablo 3’de anafilaksi semptomlarının organ veya sistemlere göre dağılımı ve görülme sıklıkları gösterilmektedir (18).

Çocukluk çağında anafilaksiye bağlı ölümlerin en sık nedeni solunum sistemi tutulumudur (16). Anafilaksin şiddetine bağlı olarak klinik, hapşırma, burun akıntısı, genizde kaşıntı hissinden hışıltı, stridor, solunum güçlüğü, siyanoz ve solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir (18). Erişkinlerde kardiyak tutulum ve bulgular en sık ölüm nedeniyken çocukluk çağında daha nadir görülmektedir (16). Kardiyak tutulumla ilgili olarak, taşikardi, hipotansiyon, koroner vazospazma bağlı olarak miyokard iskemisi ve bradikardi, ritim bozukluğu ve kardiyak arrest gelişebilir (18).

Ani başlayan, kramp tarzında karın ağrısı, genellikle buna eşlik eden tekrarlayıcı ve fişkıncı tarzda kusma ve şiddetli ishal, gastrointestinal sisteme ait bulguları oluşturmaktadır (19). Diğer semptomlara oranla daha nadir görülmekle birlikte, santral sinir sisteminin tutulumuna veya şiddetli hipotansiyona bağlı baş ağrısı, konvulsiyon, bilinç bulanıklığı, bayılma gelişebilmektedir. Anafilaksi atağı sırasında adrenal kanama ve yaygın damar içi kanama bozukluğu da oluşabilmektedir (18). Bu nedenle klinik bulguların kontrol altına alındığı hastalarda tedaviye rağmen dirençli hipotansiyon varlığında adrenal kanama gelişme olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Özellikle IgE aracılı reaksiyonlarda semptom ve bulgular alerjen oral yolla alınmış ise iki saat içinde, parenteral yolla verilmiş ise 5-30 dakika sonra ortaya çıkmaktadır. Besin alerjisine bağlı oluşan reaksiyonlarda semptomlar çok daha kısa sürede gelişebilir. Reaksiyon ne kadar hızlıysa atağın şiddetinin de o kadar fazla olacağı unutulmamalıdır (18). Bazı olgularda atak tamamen düzeldikten sonra semptomlar yeniden başlayabilir, bu duruma bifazik anafilaksi denilmektedir. Bifazik reaksiyon ataktan sonraki ilk 72 saatte gelişmekte ve % 1-20 oranında görülmektedir. Ancak, bifazik reaksiyonların yaklaşık %90’ı ilk 4-12 saat içinde gelişir. Bifazik reaksiyonların gelişmesindeki mekanizma tam olarak ortaya konamamıştır. Bilinen en

önemli faktör adrenalin tedavisindeki gecikme ya da uygulanmamadır (20). Bazen de uygun tedaviye rağmen günlerce devam eden uzamış anafilaksi atakları gözlenebilir. Çok daha nadir (%1) olarak görülen bu ataklarda ölüm oranı da (%2) anlamlı oranda yüksektir (21).

Tablo 3.Anafilaksinin Semptom ve Bulguları

Semptom ve Bulgular	%
Deri	% >90
• Ürtiker ve anjioödem	% 85-90
• Flushing	% 45-55
• Döküntü olmaksızın kaşıntı	% 2-5
Solunum Sistemi	% 40-60
• Dispne, hışıltı	% 45-50
• Üst havayollarında anjioödem	% 50-60
• Rinit	% 15-20
Kardiyovasküler Sistem	% 30-35
• Baş dönmesi, bayılma, hipotansiyon	
Gastrointestinal Sistem	
• Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı	% 25-30
Diğer	
• Baş ağrısı	% 5-8
• Substernal ağrı	% 4-6
• Konvülsiyon	% 1-2

2.3.1. Risk Faktörleri

Anafilaksi gelişimini ve anafilaksiye bağlı ölüm riskini artıran faktörler Tablo 4’de gösterilmektedir (7). Çocukluk çağındaki en önemli risk faktörlerinden birisi yaştır. Süt çocukluğu döneminde atak sırasında gelişebilecek bulguların tanımlanamaması, kızarıklık, ses değişikliği ve morarma gibi durumların ağlama krizlerinde de gelişiyor olması, sfinkter kontrolünün olmaması nedeniyle idrar ve gaita kaçırma gibi bulguların anafilaksi lehine değerlendirilememesi ve bazen hipotansiyon gibi bulguları değerlendirmede yapılabilecek hatalar tanının atlanmasına ve/veya tanı ve tedavide önemli gecikmelere neden olmaktadır (22). Adölesan yaşta ise bilinen tetikleyicilerden uzak kalma konusundaki dikkatsizlikler, tutarlı olmayan davranışlar ve önerilen adrenalin otoenjeksiyonları yanında taşımamaları riski artıran en önemli faktörlerdir (23). Ayrıca, tüm yaşlarda semptomların algılamasında güçlük oluşturacak; kalıtsal-akkiz görme veya işitme bozukluğu, büyüme ve gelişme geriliği, nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon, hiperaktivite ve dikkat eksikliği) ve bilişsel aktiviteyi etkileyen ilaçların kullanımı (H1 antihistaminikler, hipnotikler, amfetamin) diğer önemli faktörlerdir (24).

Astım, özellikle şiddetli ve kontrolsüz olduğunda çocukluk çağında anafilaksi atak şiddetini ve ölüm riskini artıran en önemli komorbid hastalıktır. Ölümle sonuçlanan anafilaksili olgu raporlarının büyük bir kısmında eşlik eden astım varlığı bildirilmektedir (24,25). Ayrıca, şiddetli alerjik rinit ve atopik egzema da özellikle bazı besin ile ilişkili anafilaksi ataklarında risk artırıcı bir faktördür (26). Çocukluk çağını daha az sıklıkla etkilemekle birlikte, beta adrenerjik bloker (β -blokör) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı da riski artırmaktadır (24,27). Ayrıca, egzersiz, akut enfeksiyonlar (akut üst solunum yolu enfeksiyonu), ateş, emosyonel stres, yüksek yoğunlukta polen, yüksek sıcaklık ve neme maruziyet diğer risk artırıcı faktörler olarak tanımlanmaktadır (7).

Tablo 4. Anafilakside atak şiddetini ve ölüm riskini artıran faktörler

Yaş
<ul style="list-style-type: none">• Süt çocukluğu dönemi• Adölesan çağı• Doğum süreci• Yaşlılık dönemi
Eşlik eden hastalık öyküsü
<ul style="list-style-type: none">• Astım ve diğer solunum sistemi hastalıkları• Kardiyovasküler sistem hastalıkları (kronik koroner hastalığı, hipertansiyon)• Mastositozis veya diğer klonal mast hücre bozuklukları• Depresyon veya diğer psikiyatrik bozukluklar• Tiroid hastalıkları
Kullanılmakta olan medikal tedaviler
<ul style="list-style-type: none">• β-blokörler , ACE inhibitörleri , Sedatif/hipnotik/antidepresan ilaçlar
Diğer faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Egzersiz• Akut enfeksiyon (akut üst solunum yolu enfeksiyonu)• Emosyonel stres• Arıcılık yapmak• Yakın zamanda geçirilmiş anafilaksi atağının varlığı• Menstrüasyon dönemi• Artmış serum histamin düzeyi (hiperhistaminemi)• Artmış serum triptaz düzeyi• Azalmış PAF AH aktivitesi (PAF düzeyinde artışa sebep olmakta)• Azalmış ACE aktivitesi (Bradikinin düzeyinde artışa sebep olmakta)

2.4. Tanı

Anafilaksinin tanımı ve tedavisi konulu uluslararası sempozyumda 2005 yılında klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 5) (28). Bu kriterlerden hiçbiri anafilaksi tanısı için % 100 duyarlı ve seçici değildir fakat % 95 vakada tanı bu kriterlerle konulabilmektedir. Oluşan anafilaksi reaksiyonlarının büyük bir kısmında deri bulguları olduğu için ilk kriter ile % 80 hastaya tanı konulabilir. Bununla birlikte, besin veya venom alerjisi olan çocukların % 20'sinde deri semptomları bulunmayabilir. Ancak, bilinen alerjik öyküsü olan ve muhtemel teması bulunan kişilerde ikinci kriter tanıya ulaşmada yardımcı olmaktadır. Üçüncü kriter bilinen bir alerjene temas sonrası akut hipotansif atak geçiren hastaları kapsamaktadır (29).

Anafilaksi tanısı klinik öykü ve destekleyici laboratuvar bulgularıyla konulmaktadır. Tanıya götüren en önemli nokta klinik öyküdür. Atak sırasında gelen bir hastada tedavide gecikmeye neden olmayacak şekilde öykü öğrenilmeli ve tüm sistemler değerlendirilmelidir. Tüm bilgiler, saptanan semptom ve bulgular ayrıntılı bir şekilde kayıt edilmelidir. Atak sonrası başvurularında da detaylı bir öykü alınmalı ve hastaya ait varsa tüm acil servis tedavi kayıtları incelenmelidir. Olası tetikleyici ajanları belirleyebilmek için son dönemde yapılan veya yaşanan olaylar üzerine yoğunlaşılmalı, atağın nasıl başladığı, gelişen semptom ve bulgular detaylıca öğrenilmeye çalışılmalıdır (7,18). Akut dönemde serum triptaz ve plazma histamin düzeylerinin ölçümü tanıda kullanılacak en önemli laboratuvar testleridir (18). Ancak bu testlerin anafilaksiye özgül olmaması ve kan örneklerinin anafilaksi semptomlarının başlamasından sonraki kısa zaman diliminde alınması gerekliliği, çoğu merkezde bu testlerin rutin olarak çalışılmaması kullanımlarını kısıtlayan en önemli faktörlerdir (7,17). Anafilaksi tanısında serum triptaz düzeyi ilk 30 dakika ile beş saat içinde, plazma histamin düzeyi ilk 15 dakika ile bir saat arasında ölçülmelidir (30). Yapılan ölçümler tüm hastalarda yüksek çıkmayabilir (31). Bu durum anafilaksi tanısını ekarte ettirmez (32).

Anafilaksi öyküsü olan her hastada, öyküde şüphe edilen tetikleyici ajanlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde deri prik testi ve serum alerjen-spesifik IgE düzeylerinden yararlanılır (33). Günümüzde, arı venom ekstrelerinin tersine, besin ekstreleri halen standardize alerjen içeriğine sahip değildir. Bu nedenle gerektiği durumlarda, özellikle sebze ve meyvelerin taze

Tablo 5. Anafilaksi tanısında klinik kriterler

<p>Aşağıdaki kriterlerden birisi bulunuyorsa anafilaksi tanısı yüksek olasılıktır.</p>
<p>1. Deri, mukozal membranların veya her ikisinin (örn, jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula) ani başlayan hastalık (dakikalar veya saatler içerisinde) ve aşağıdakilerden en az biri</p> <p>A. Solunum sistemi tutulumu (örn, dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF^{te} azalma, hipoksemi)</p> <p>B. Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn, hipotoni, kollaps, bayılma, inkontinans)</p>
<p>2. Olası alerjenle temas sonrası hızla gelişen aşağıdaki sistem tutulumlarından en az iki veya daha fazlası</p> <p>A. Deri ve mukozal dokunun tutulumu (örn, jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula)</p> <p>B. Solunum sistemi tutulumu (örn, dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF^{'te} azalma, hipoksemi)</p> <p>C. Kan basıncında düşme veya ilişkili semptomlar (örn, hipotoni, kollaps, bayılma, inkontinans)</p> <p>D. Dirençli gastrointestinal sistem semptomları (örn, kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)</p>
<p>3. Bilinen alerjenle temas sonrası kan basıncında azalma</p> <p>A. bebekler ve çocuklar: *düşük sistolik kan basıncı (yaşa özgül) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme</p> <p>B. Erişkin: sistolik kan basıncının 90 mm-hg'dan veya hastanın bazal değerinden %30 daha az olması</p>

*Düşük sistolik kan basıncı değerleri; 1 ay-1yaş arası < 70mm-hg, 1-10 yaş arası < (70+[2xyaş]), 11-17 yaş < 90 mm-hg

formları deri testlerinde kullanılabilir. Deri testlerinin anafilaksiden sonraki 3. veya 4. hafta da yapılması gereklidir (34). Deri prik sonucu negatif ise intradermal testler uygun alerjenlerle (ilaç, venom, vb) yapılabilir (35,36). Serum alerjen spesifik IgE ölçümlerinin avantajı hem akut atak hem de sonraki dönemde tanısal amaçla kullanılabilmesidir. Kanitatif ölçüm yapılabilen ImmunoCap (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Sweden) gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Bu metod ile yapılan bazı besin ölçüm değerleri, oral provokasyon test sonucunun %95 duyarlılıkla öngörülebilmesini sağlayabilmektedir (34). Bununla birlikte, anafilaksiden sorumlu alerjene deri testi yanıtının şiddeti veya serum alerjen-spesifik IgE düzeyi, bu alerjenle tekrarlayan karşılaşmalarda gelişebilecek anafilaksi atağının şiddetini veya ölüm riskini öngörmemektedir (25).

2.5. Ayrıcı Tanı

Anafilaksi klinik tablosunun çok değişken olması ve değişik sistemleri tutması nedeniyle ayrıcı tanısının yapılması gereklidir. Vazovagal senkop, akut jeneralize ürtiker, akut astım krizi, panik atak ve yabancı cisim aspirasyonu ayrıcı tanının sıklıkla yapılacağı durumları oluşturmaktadır. Ayrıcı tanı yapılırken hastanın yaşına göre değerlendirme yapılması da çok önemlidir. Tablo 6'da anafilaksi ile karışabilecek durumlar özetlenmiştir (7).

Tablo 6. Anafilaksinin ayırıcı tanısı

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

2.6. Tedavi

Anafilaksi tedavisi acil durumdur (18). Bu nedenle anafilaksi tedavisinde kullanılacak tüm ilaç ve araçlar eksiksiz, her an kullanmaya hazır şekilde bulundurulmalıdır. Anafilaksi tedavisi bir ekip işidir ve bu ekipteki tüm sağlık çalışanları tedavi ve yapılacak uygulamalar konusunda eğitilmiş olmalıdır (17). Anafilaksili hastalarda ilk yapılması gerekenler havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması ve adrenalini uygulamasıdır (37,38). Sonraki girişimler klinik gidişe ve adrenalini yanıtına göre planlanır. Tablo 7’de Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi tarafından önerilen ilaç dozları verilmiştir (32). Anafilaksi tedavisinde hayat kurtarıcı en önemli ilaç adrenalindir (3). Adrenalin α -adreno reseptörleri uyarıp damar direncini artırarak tansiyonu yükseltir, koroner kanlanmayı artırır. Solunum sisteminde ve mukozalarda ödemi azaltır. β 1-adreno reseptörleri uyararak kalpte inotropik ve kronotropik etki yaparak kalp atım hızını, miyokardın kasılma gücünü artırmaktadır. β 2-adreno reseptörleri uyararak bronkodilatasyon sağlamakta ve mast hücresi ve bazofillerden mediyatör salınımını engellemektedir (3,18).

Adrenalinin sulandırılmamış 1/1000’lik solüsyonlardan 0.01mg/kg dozunda intramusküler (i.m) uygulanması önerilmektedir. Çocuklar için bir seferde en fazla 0.3 mg, erişkinler içinse 0.5-1.0 mg dozunda uygulanabilir (3,37,38). Anafilaksi geçirmeyen çocukları kapsayan bir çalışmada uyluğun anterolateral bölgesine i.m adrenalini yapılmasıyla subkutan (s.c) yola göre daha hızlı emilim, daha hızlı ve yüksek plazma adrenalini konsantrasyonlarına ulaşılmıştır (39). Erişkinlerde yapılan benzer araştırmada ise deltoid bölgesine i.m adrenalini yapılanlarda s.c yapılanlara göre daha hızlı ve yüksek serum konsantrasyonu sağlanmıştır (40). Subkutan dokunun kanlanması kas dokusuna göre zayıftır. Adrenalinin vazokonstriksiyon etkisi bu durumu daha da kötüleştirmektedir (41). Bu kanıtlar ışığında, adrenalini uygulama yeri uyluğun anterolateral bölgesi (vastus lateralis) olmalı ve i.m yol tercih edilmelidir. Semptomları kontrol etmek ve kan basıncını korumak için gerektiğinde 5-10 dakikada bir aynı dozda tekrarlanabilir. Günümüzde anafilakside adrenalini tedavisi için belirlenmiş bir kontraendikasyon yoktur (37,38).

İntravenöz (i.v) adrenalini tedavisi, kardiyak arrest varlığında, tekrarlanan i.m adrenalini ve sıvı replasman tedavilerine klinik cevap alınamayan şiddetli hipotansiyon varlığında uygulanmalıdır (3). Adrenalin nispeten dar bir terapötik pencereye sahiptir. Önerilen dozlarda sıklıkla hafif ve beklenen yan etkiler gelişmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, ajitasyon ve çarpıntı bunlar arasında en sık gözlenenlerdir (42). Bunlarla birlikte, genellikle yüksek doz

veya yüksek hızda i.v uygulamalarda daha nadir olarak miyokard iskemisi, pulmoner ödem, QT aralığında uzama, ventriküler aritmi ve intrakranial kanama gibi tehlikeli yan etkilerde gelişebilmektedir (43,44). Bu nedenle rehberler yakın monitorizasyonun sağlanacağı hastane şartlarında deneyimli eller tarafından i.v adrenalin tedavisinin uygulanmasını önermektedir (37,38). İntravenöz adrenalin 0.1-0.5 mg bolus şeklinde veya 1-4 µg/kg/dk infüzyon hızında verilebilir (32).

Solunum sıkıntısı veya hipoksemisi olan hastalara oksijen desteği(6-8Lt/dk) verilmelidir. Dirençli bronkospazm varlığında ek bronkodilatör tedavide β2 agonistler kullanılabilir. Hastalara 0.15 mg/kg/dozunda salbutamol nebulizer yolla 15-20 dakika arayla uygulanabilir (32).

Hastanın kusması veya solunum sıkıntısı yoksa yatırılıp, bacaklar 45° yukarıya kaldırılmalıdır (trendelenburg pozisyonu). Bu pozisyon intravasküler alanda kalmış olan kanın bacaklardan kalbe dönüşünü artırmakta ve hayati organların dolaşımına katkı sağlamaktadır (18).

Anafilaksi sırasında damar geçirgenliğinin artmasıyla intravasküler hacmin yaklaşık yarısı ilk 10 dakika içinde ekstrasvasküler alana geçebilir (44). Kompansatuvar mekanizmalar devreye girse de hızla hipotansiyon ve şok tablosu gelişebilir. Bu nedenle hızlı ve yoğun sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Sıvı olarak öncelikle serum fizyolojik tercih edilmelidir. İlk yarım saat içinde 20-60 ml/kg sıvı verilebilir. Genellikle tekrarlayan adrenalin uygulamalarına ve > 40-60 ml/kg sıvı desteğine rağmen hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu devam ediyorsa vazopressör ajanların kullanılması önerilmektedir (32,37).

Anafilakside destek tedavisi olarak H1 ve H2 anti histaminikler kullanılabilir (18,32). Antihistaminiklerin sadece kaşıntı, ürtiker ve kızarıklık semptomlarını azaltıcı etkisi vardır. Solunum yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon veya şok üzerine herhangi bir etkileri yoktur (45,46). H1 antihistaminiklerin etkisi 1 saatten önce başlamaz. Oysaki kullanımlarından kısa süre sonra kaşıntı ve ürtiker bulgularının kaybolması aslında bu etkilerin anafilaksinin spontan seyriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (47). Rehberlerde kullanımı en sık önerilen H1 antihistaminikler difenilhidramin ve klorfeniramindir. H2 antihistaminiklerin kullanımı ile ilgili veriler daha kısıtlıdır (32,37). Araştırmalar H1 antihistaminiklerin tek başına kullanımlarına göre H2 antihistaminiklerle birlikte kullanımlarının daha etkili olduğu göstermiştir (48). Ranitidin ilk tercih edilebilecek ilaç olabilir ve çocuklarda 1 mg/kg dozunda kullanılabilir (32).

Kortikosteroidler, uzun yıllardır geleneksel yaklaşımda anafilaksi tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların başlangıç etki süresi i.v uygulamalarda dahi 3-4 saati bulduğundan akut atağa ait semptomlar üzerine kurtarıcı bir etkisi yoktur. Esas olarak bifazik reaksiyonların ve uzamış anafilaksi ataklarının önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (18,47). Bu etkilerinin varlığı sadece olgu raporlarıyla desteklemektedir (49). Son dönemde yapılan kanıta dayalı sistematik derleme, anafilaksi tedavisinde kortikosteroidlerin bir etkisi olmadığını göstermiştir (50). Kısa süreli kullanımlarına bağlı ciddi yan etkiler geliştirmediği düşünüldüğünde günümüzde kullanılan bazı tedavi rehberleri kısa süreli kortikosteroid kullanımını önermektedir (32,37).

Tablo 7. Akut anafilaksi tedavisi

Hemen yapılması gerekenler

- ✓ Hızlı değerlendirme
- ✓ Solunum yolunun kontrolü ve açık tutulması
- ✓ Bilinç düzeyini hızla belirlenmesi
- ✓ Vital Bulgular (kalp tepe atımı, solunum sayısı, arteriyal tansiyon, O2 saturasyonu)

İlaç tedavisi

- Adrenalin : 1/1000'lik (sulandırılmamış) adrenalinden 0,01 mg/kg im

Çocuklar için en fazla 0,3 mg, erişkinler için 0,5 mg ; Gerektiğinde 5-15 dakikada bir tekrarlanabilir.

- Hasta, bacakları yukarıda olacak şekilde sırtüstü yatırılır(Solunum sıkıntısı veya kusma bulguları yoksa)
- Oksijen: 6-8 Lt/dk başlanır, damar yolu açılır ve iv sıvı başlanır.
- Kan basıncına göre gerekirse hacim genişleticiler başlanır: Tercihen serum fizyolojik

Klinik cevaba göre çocuklarda ilk 30 dakikada 20-60 mg/kg iv, erişkinlerde 1000-2000 ml

- IV Adrenalin

Sıvı ve im adrenalin tedavisine cevap vermeyen hipotansiyon varlığında IV adrenalin İnfüzyonuna başlanır: 1-4 µg/dk hızında başlanır ve erişkinlerde 10 µg/dk'ya kadar çıkılabilir. Çocuklarda 0,1 µg/kg/dk dozunda başlanır.

- Gerekirse vazopressörler kullanılır. Dopamin: 5-20 µg/kg/dk, Dobutamin: 5-10 µg/kg/dk

Kan basıncı izlemi ile doz ayarlanır , devamlı monitorizasyon gereklidir

- Dirençli bronkospazmda :Salbutamol çocuklarda 0,15 mg/kg/doz, erişkinlerde 2,5-5 mg/doz nebülizer ile 15-20 dakika arayla üç kere verilir.
- Antihistaminikler

“Difenhidramin: Çocuklarda 1 mg/kg (en fazla 50 mg) po, im, iv ,erişkin 25-50 mg/doz im, iv

Ranitidin: 1 mg/kg iv

- Kortikosteroidler :metilprednizolon: 1-2 mg/kg/doz i.v , gerekirse 6 saatte bir tekrarlanabilir
- Beta blokör kullanan hastalarda

Glukagon: Çocukta ilk beş dakikada 20-30 µg/kg iv yükleme, ardından 5-15 µg/kg iv idame (en fazla 1 mg)

Erişkinde 1-5 mg iv yükleme, 5-15 µg/dk idame

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada anafilaksi tanısı için spesifik ICD-10 kodları (örn. ICD-10 T78, T28.) kullanılarak İstanbul'da bir yıl içinde hastanelere başvuran hastalar arasında anafilaksi sıklığına ulaşmak amaçlanmıştır. Bunun için, on iki milyondan fazla nüfusu olan şehirdeki bütün büyük devlet hastanelerinin sağlık verilerini içeren İstanbul Sağlık Müdürlüğü veri tabanı kullanılmıştır.

Anafilaksi için tanı kriterleri Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları / Gıda Allerjisi ve Anafilaksi Ağı (NIAID/FAAN) tarafından geliştirilen tanımlara dayandırılmıştır (28). Bu sempozyum kriterlerine göre anafilaksi, belirtilen kriterler karşılandığında düşünülmelidir;

1) Respiratuvar yetmezlik veya organik disfonksiyonu ya da hipotansiyon bulgularıyla birlikte cilt veya mukozal doku tutulumu gösteren akut başlangıçlı bir rahatsızlık,

2)Yakın zamanda olmuş bir allerjen maruziyetinin ardından gelişen en az iki organ ya da sistem (deri veya mukozal doku, respiratuvar sistem, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem) tutulumu; veya

3) Bilinen bir allerjene maruziyet sonrası gelişen hipotansiyon.

Çalışmada, İstanbul Sağlık Müdürlüğü veritabanında son on iki ayda (1 Kasım 2010 – 31 Ekim 2011) anafilaksiyle ilişkili spesifik ICD-10-CM tanı kodları almış hastalar temel alınmıştır. Bu kodlar:

a-Anafilaktik şok, ters gıda reaksiyonlarına bağlı (T78.0)

b-Anafilaktik şok, tanımlanmamış (T78.2)

c-Serumdan dolayı anafilaktik şok(T80.5)

d-Doğru ilaç veya tabletin uygun şekilde verilmesinden sonra gelişen anafilaktik şok(T88.6)

Çalışma, Maltepe Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından görüşüldü ve onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesinde “SPSS for Windows, version 10.0” paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalar için Ki-kare ve Fisher testleri kullanılmış, P değeri 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 12 ayda 45 hastaneye başvuran 5.844.501 (%55,2'si kadın) kişi alınmıştır (Tablo 8). Tüm çalışma popülasyonunda anafilaksiye özgü kodlardan herhangi birini alan 79 vaka tanımlanmıştır(1,35 vaka / 100.000 kişi / yıl). Anafilaksi tanısı almış olan bu hastaların bazı özellikleri Tablo 9'te verilmiştir. Doğrudan anafilaksi tanısı alan hastaların çoğunluğunu 18 yaşından büyükler (%84) ve kadınlar (%57) oluşturmuştur ($p < 0.05$).

Anafilaktik reaksiyonlar yaz aylarında daha sık görülmüştür. Ters gıda reaksiyonlarına bağlı anafilaktik şok (T78.0) spesifik kodlar arasında en sık karşılaşılan tanı kodu olup, seruma bağlı anafilaktik şok (T80.3) yalnızca 1 vakada görülmüştür(Tablo 9).

Tablo 8. Çalışma popülasyonunun bazı demografik özellikleri (n: 5.844.501)

Yaş (Yıl)	Sayı(%)	Kadın(%)	Erkek(%)	P
<10	988.426(%17,0)	473.102(%48,0)	515.324(%52,0)	
11-18	604.657(%10,3)	303.988(%50,2)	300.669(%49,8)	
19-40*	2.128.822(%36,4)	1.220.202(%57,3)	908.620(%42,7)	0.001
>40*	2.122.596(%36,3)	1.234.667(%58,2)	887.929(%41,8)	0.001

Mevsim

Kış	2.155.144(%36,9)	1.185.239(%55,0)	969.905(%45,0)	
İlkbahar	1.697.801(%29,0)	913.416(%53,8)	784.385(%46,2)	
Yaz	1.123.231(%19,2)	607.667(%54,1)	515.564(%45,9)	
Sonbahar	868.325(%14,9)	477.578(%54,5)	390.747(%45,5)	

Tablo 9. Anafilaksiye özgün ICD kodları ile anafilaksi tanısı alan hastaların bazı özellikleri

Yaş(Yıl)	Total (79)	Kadın(n:46)	Erkek(n:33)	P
<10	10(%12,7)	4(%40)	6(%60)	0.522
11-18	3(%3,8)	2(%100)	1	
19-40	34(%43,0)	19(%55,9)	15 (%44,1)	
>40	32(%40,5)	21(%65,6)	11 (%34,4)	

Mevsimler

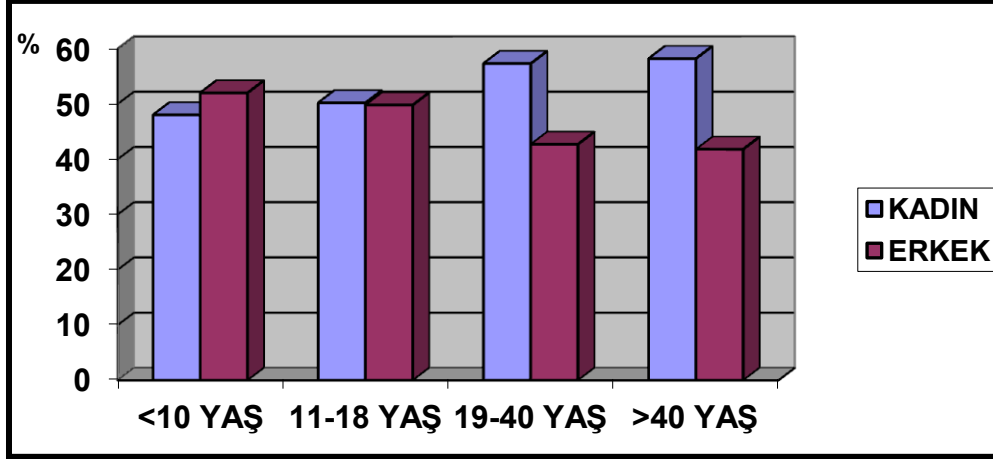
Kış	16 (%20,3)	9 (%56,2)	7 (%43,8)	
İlkbahar	20 (%25,3)	12 (%60)	8 (%40)	
Yaz	33 (%41,7)	20 (%60,6)	13 (%39,4)	<0.001
Sonbahar	10 (%12,7)	5 (%50)	5 (%50)	

ICD-10 kodları

T78.0	33 (%41,8)	19 (%57,6)	14 (%42,4)	0.659
T78.2	29 (%36,7)	18 (%62)	11(%38)	
T88.6	16 (%20,3)	9 (%56,2)	7(%43,8)	
T80.5	1 (%1,2)	-	-	

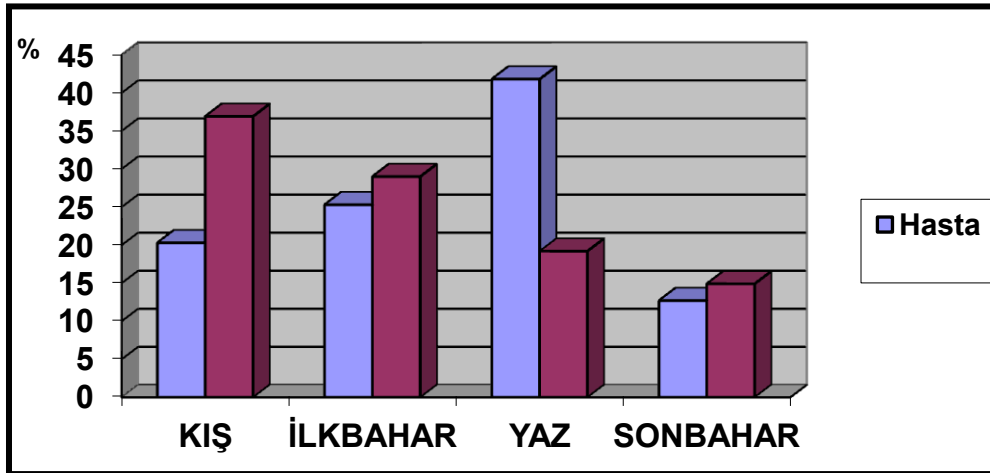
Bütün popülasyonda cinsiyetlerin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 19 –40 yaşlar arası ve 40 yaş üstünde kadınların erkeklerden fazla olduğu saptanmıştır($p<0,001$)(Şekil 1).

Şekil 1. Çalışmaya esas teşkil eden bütün popülasyonda yaş ve cinsiyet dağılımı



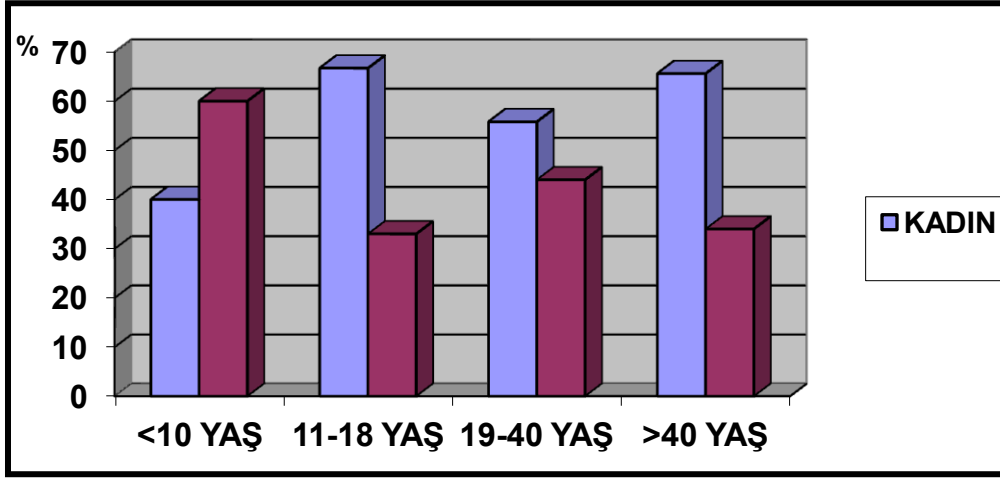
Hastaların mevsimsel dağılımı incelendiğinde yaz aylarında sonbahara göre anlamlı derecede fazladır($p<0,001$).

Şekil 2. Anafilaksi tanısı alan olguların mevsimlere göre dağılımı



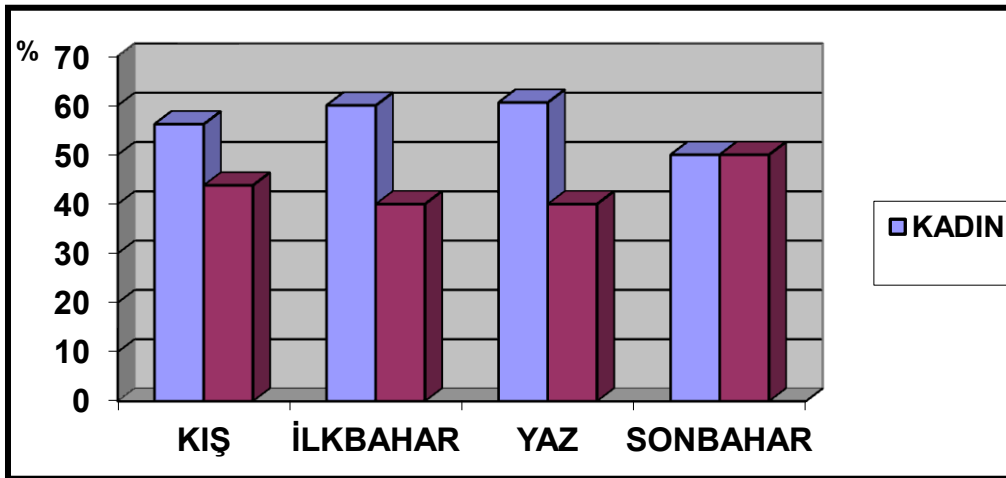
Hasta olgular arasında cinsiyetlerin yaş gruplarına göre dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,05$).

Şekil 3. Anafilaksi tanısı alan olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı



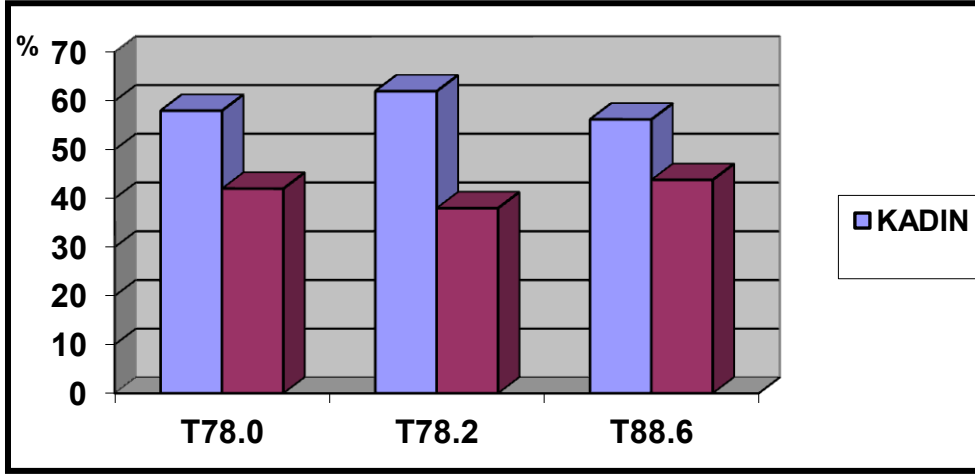
Hasta olgular arasında cinsiyetlerin mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir fark yoktur($p>0,05$).

Şekil 4. Anafilaksi tanısı alan olguların mevsimlere göre dağılımı.



Hasta olgular arasında cinsiyetlerin tanı kodlarına göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Şekil 5. Anafilaksi tanısı alan olguların cinsiyetlere göre ICD kodlarının dağılımı



5.TARTIŞMA

Anafilaksi, yaşamı tehdit edebilen, akut ve sistemik bir alerjik reaksiyondur. Bu sendrom bir organ ya da sistemden fazlasını etkiler. Semptomların geniş yelpazesi ve günlük hekimlik pratiğinde çok sık rastlanan bir hastalık olmaması sebebiyle hekimler ve diğer sağlık çalışanları tarafından sıklıkla atlanan bir klinik tablodur.

Tüm tetikleyiciler tarafından indüklenen anafilaksinin dünya çapında görülme sıklığı, hekimlerin eksik tanı koyması sebebi ile tam olarak bilinmemekte, ancak rapor edilenden daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Olduğundan daha az bildirilmesinin başka ve önemli bir sebebi de kodlama sistemlerinin eksik kullanımındır.

Gerçekte, coğrafi değişkenlikler olsa da anafilaksi ender görülen bir hastalık olmayıp görülme sıklığı artış göstermektedir. Ömür boyu prevalansı, uluslararası çalışmalara dayanılarak % 0,05-2 olarak tahmin edilmektedir (8).

Campbell ve çalışma arkadaşları (51) tarafından yapılan bir çalışmada anafilaksinin tanısının büyük ölçüde eksik konulduğu görülmüştür. Bu çalışmada ICD-9-CM kodları kullanılarak 157 anafilaksi vakası tanımlanmıştır. Randomize olarak, ICD-9-CM kodları ile bağlantılı tanı alan (gıda\venom) 600 tıbbi kayıt incelendiğinde ek 54 anafilaksi vakası daha tespit edilmiştir.

Bohlke ve meslektaşları (2) 1991 ile 1997 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kapsamlı olarak çalışan bir sağlık kuruluşuna kayıtlı çocuklar ve adölesanlar arasındaki anafilaksi olgularını incelemişlerdir. Olgular anafilaksi tanı kodları (ICD-9) kullanılarak belirlenmiş ve tıbbi kayıtlar her şüphelenilen olgunun ayrıntılı bilgilerinin ortaya konması için yeniden gözden geçirilmiştir. Anafilaksi sıklığı 100.000 kişide yıllık 10.5 bulunmuş. Anafilaksi ile ilişkili diğer tanı kodlarının daha ileri değerlendirilmesinden sonra Bohllke ve meslektaşları (2) doğru sıklık oranının aslında yaklaşık 100 000 bireyde yıllık 68.4 olguya denk geldiğini ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamız 12 ayda (1 Kasım 2010-31 Ekim 2011) İstanbul'da 45 hastaneye başvuran 5.844.501(%55,2 si kadın) kişiden oluşmuştur. Çalışmamızda anafilaksiye özgü tanı kodlarından herhangi birini alan 79 vaka tanımladık (1.35 vaka / 100 000 kişi / yıl). Ancak, çalışmamızda ulaştığımız genel anafilaksi sıklığı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa' ya göre daha düşük seviyededir (8).

Elde edilen bu düşük oranın birkaç önemli sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Bunların başında Türkiye'deki hekimlerin ve sağlık çalışanlarının anafilaksi ve anafilaksi kriterlerini doğru ve yeterince bilmemeleri gelmektedir (28,52). Bize göre cilt ve/veya mukoza tutulumuna dair bulguların uyarıcı olarak dikkate alınması durumunda hastanelere başvuran hastalarda diğer sistem bulguları da araştırılarak daha fazla sayıda anafilaksi olgusunun yakalanabilmesi mümkündür.

İkinci olarak Türkiye'deki hekimlerin ağır çalışma şartlarından dolayı ICD kodlarını eksik ya da yanlış olarak girmeleri anafilaksi sıklığının kayıtlara yanlış olarak yansımaya katkıda bulunmakta olduğu söylenebilir.

Pumphrey ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir araştırmada Kuzeydoğu İngiltere'de anafilaksinin yaş ve cinsiyet ile bağlantısını incelenmiş. Bu araştırmada 5 ay-69 yaşları arasında 700 anafilaktik atak geçiren 172 hasta incelenmiştir. Tüm hastalar incelendiğinde erkek ve kadın oranı eşit bulunmuşken, ataklar 0-4 yaşları arasında %75 oranında erkeklerde, 40 yaşın üzerinde ise %74 oranında kadınlarda ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda ise doğrudan anafilaksi tanısı alan hastaların arasında 18 yaşından büyükler (%84) ve kadınlar (%57) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

MacDougall ve meslektaşları (2) 0 ile 15 yaş arası çocuklarda 1990-1998 yılları arasında, İngiltere ve İrlanda'da görülen besin kaynaklı reaksiyonlar nedeniyle gerçekleşen ölüm olaylarının sıklığını değerlendiren retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Adı geçen araştırmacılar toplumun %5'lik dilimindeki çocuklarda besin alerjisi görüldüğünü dikkate alarak, yılda 1/800.000 oranında ölümcül reaksiyon gerçekleşmesinin beklenebileceği sonucuna ulaşmışlardır.

Gıdalarla oluşan anafilaksi tüm yaş gruplarında görülse de özellikle çocuklar için önem taşıyan bir durumdur. Besin alerjisi yaklaşık olarak Amerika Birleşik Devletleri toplumunun %2'sini etkilemektedir (2). Besinlere bağlı olarak görülen anafilaksi bu ülkede bir yılda ortalama 100 vakanın ölümüne sebep olmaktadır.

Çalışmamızda da advers gıda reaksiyonlarına bağlı anafilaktik şok (T78.0) spesifik kodlar arasında en sık karşılaşılan tanı kodu olmuştur. Ancak ABD ve Avrupa'ya göre bizde daha az yaygındır.

6.SONUÇLAR

Anafilaksi toplumumuzda ve tüm dünyada sıklığı gün geçtikçe artan bir durumdur. Ancak genel toplumda tüm nedenlere dayalı anafilaksi sıklığı ve çalışmalardan elde edilen oranlar geniş bir aralıktadır. Bizim çalışmamızda bize dünyadaki anafilaksi oranlarının altında veriler elde edilmiştir. Bunun sebebi ülkemizde anafilaksinin güncel tanı kriterlerinin hekim ve diğer sağlık çalışanları tarafından yeterince bilinmemesinden dolayı tanınmasındaki zorluklar ve ICD-10 kodlama sisteminin kullanımındaki aksaklık ve yetersizliklerdir. Tüm bu tanısal sorunları düzeltmek ve ölümleri azaltmak için, tüm sağlık çalışanlarına anafilaksi ile ilgili uygulamalı eğitim verilmeli ve halk bu konuda aydınlatılmalıdır.

7.ÖZET

Giriş ve Amaç: Anafilaksi, bütün dünyada giderek artan sıklıkta görülen ve yaşamı tehdit eden sistemik bir hastalıktır. Ülkemizden ve diğer gelişmekte olan ülkelerden anafilaksi sıklığı konusunda kapsamlı ve güvenilir bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı İstanbul'da bulunan ve çok yoğun hastanın başvurduğu devlet hastanelerine başvuran hastalar arasında anafilaksi tanı sıklığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, İstanbul Sağlık Müdürlüğü veri tabanında on iki aylık bir sürede anafilaksiyle ilişkili spesifik ICD-10-CM tanı kodları almış hastalar temel alınmıştır.

Bulgular: Tüm çalışma popülasyonunda(n:5.844.501) anafilaksiye özgü kodlardan herhangi birini alan 79 vaka tanımlanmıştır(1.35 vaka / 100.000 kişi /yıl). Anafilaksi tanısı alan hastaların çoğunluğunu 18 yaşından büyükler (%84) ve kadınlar (%57) oluşturmuştur(p değeri <0.05). Anafilaktik reaksiyonlara yaz aylarında daha sık rastlanmıştır. Ters gıda reaksiyonlarına bağlı anafilaktik şok (T78.0) tanı kodları arasında en sık karşılaşılan kod olup, seruma bağlı anafilaktik şok (T80.3) yalnızca bir vakada görülmüştür.

Sonuç: Ülkemizde anafilaksi sıklığı gelişmiş ülkelere oranla düşüktür. Bunun başlıca sebebi doktorların ve sağlık çalışanlarının anafilaksi ile ilgili bilgilerinin eksik olmasıdır.

8.SUMMARY

The frequency of anaphylaxis among the patients admitted to hospitals in Istanbul

Background: Anaphylaxis is a life threatening systemic disease worldwide with a growing frequency. But, there aren't reliable and comprehensive data about the frequency of anaphylaxis from our country and other developing countries. We aimed to document the frequency of anaphylaxis among the patients admitting to the big state hospitals in Istanbul.

Material and Methods: For the study, the cases with the codes specific for anaphylaxis were identified in the database of the Health Directorate Network of Istanbul for 12 months.

Results: A total of 79 people were identified with specific anaphylaxis codes among the general population (n:5.844.501) (1.35 cases per 100 000 person-years). The majority of the patients were older than 18 years of age(84%) and female(57%) ($p < 0.05$). Anaphylaxis has been seen more commonly in the summer. Anaphylactic shock due to adverse food reaction (T78.0) was the most common code among the ICD-10 codes, but anaphylactic shock due to serum (T80.5) has been seen in only one case.

Conclusion: The frequency of anaphylaxis is low in Istanbul compared to developed countries. The main reason is that doctors and health care workers are not well trained about anaphylaxis.

KAYNAKLAR

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Borges MS, Senna GE, Sheikh A, Thong BY. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2011;2(3):13-36.
2. Clark S, Camargo CA. Epidemiology of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 27(2007) 145-163.
3. 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.
4. Sampson HA, Furlong AM, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, Decker WW, Furlong JT, Galli SJ, Golden DB, Gruchalla RS, Harlor AD, Hepner DL, Howarth M, Kaplan AP, Levy JH, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, Murphy R, Pollart SM, Pumphrey RS, Rosenwasser LJ, Simons EF, Wood JP, Camargo CA. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis. *J Allergy and Clin Immunol* 2005;115:584-91
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5):832-6.
6. Morano LH, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy and Clin Immunol* 2010;126:98-104.
7. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
8. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy,

- Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):596-602.
9. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005;60(4):443-51.
 10. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003;327:1142-1143.
 11. Ghouri N, Hippisley-Cox J, Newton J, Sheikh A. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England. *J R Soc Med.* 2008;101(9):466-72.
 12. Vetander M, Helander D, Lindquist C, Hedlin G, Alfven T, Östblom E, Nilsson C, Lilja G, Wickman M. Classification of anaphylaxis and utility of the EAACI Taskforce position paper on Anaphylaxis in Children. *Pediatric Allergy Immunology* 2011;22:369-373.
 13. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):91-101.
 14. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, et al; Joint Task Force on Practice Parameters; Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy & Immunology. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(4 Suppl 2):1-14.
 15. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
 16. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol.* 2000;53(4):273-6.
 17. Demirsoy MS. Anafilaksi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2005;1(9):1-12.

18. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. Middleton's Allergy: principles and practice. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1027-1049.
19. Braganza SC, Acworth JP; Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child 2006;91:159-63.
20. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95(3):217-26.
21. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. Pediatrics 2000;106(4):762-6.
22. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3):537-40.
23. Greenhawt MJ, Singer AM, Baptist AP. Food allergy and food allergy attitudes among college students. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):323-7.
24. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):625-36.
25. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):367-77.
26. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(3):632-638.
27. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8(1):37-44.
28. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

29. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):861-6.
30. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(3):451-63.
31. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):65-71.
32. 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 Suppl 1:483-523.
33. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1 Suppl):2-24.
34. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1139-67.
35. Golden DBK. Insect allergy. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1005-17.
36. Celik EC, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1205-26.
37. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, 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.

38. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2006;185(5):283-9.
39. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1 Pt 1):33-7.
40. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):871-3.
41. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):354-61.
42. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, ed. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11th edition. New York:McCraw-Hill, 2006;215-268.
43. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, Wiggins JW, Ziegler JW. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatrics* 1999;104:9-11.
44. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care.* 1986;14(1):17-21.
45. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203-17.
46. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2007;62(8):830-7.
47. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):384-93.
48. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med.* 2000;36(5):462-8.

49. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(1):64-9.
50. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;17;(3):CD007596.
51. Campbell RL, Luke A, Waever AL, St Sauver JL, Bergstralh EJ, Li JT et al. Prescriptions for self –injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:631-6
52. Cetinkaya F, Zubarioglu AU, Goktas S. Pediatricians' knowledge about recent advances in anaphylaxis treatment in İstanbul, Turkey. *Turkish J Pediatr* 2009;51:19-21.
53. Hamann Curtis P. Natural rubber latex protein sensitivity. *Rev Am J Contact Dermatitis* 1993;4:19.