

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRABZON İLİNDE YAŞAYAN 6-18 YAŞ ARASINDAKİ OKUL
ÇAĞI ÇOCUKLARINDA ARI VENOMUNA BAĞLI ALLERJİK
REAKSİYONLARIN SIKLIĞI, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özge BABA

TRABZON-2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRABZON İLİNDE YAŞAYAN 6-18 YAŞ ARASINDAKİ OKUL
ÇAĞI ÇOCUKLARINDA ARI VENOMUNA BAĞLI ALLERJİK
REAKSİYONLARIN SIKLIĞI, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özge BABA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fazıl ORHAN

TRABZON-2016

TEŐEKKÜR

Çalışma süreci boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. Fazıl ORHAN'a,

Hastanemizden ayrılmasına rağmen desteğini her zaman hissettiğim, akademik duruőuyla beni motive eden Uzm. Dr. Mehtap HAKTANIR ABUL'a

Asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan değerli üretim üyesi hocalarıma,

Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı poliklinik hemőiresi Mukaddes GÖNEN CİHAN'a,

Çalışmamıza katılan tüm çocuklara ve ebeveynlerine,

Desteęini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve sevgili eőime teőekkür ederim.

Biricik kızıma ve bütün dünya çocuklarına en içten sevgilerimle...

Dr. Özge BABA

ÖZET

Trabzon İlinde Yaşayan 6-18 Yaş Arasındaki Okul Çağı Çocuklarında Arı Venomuna Bağlı Allerjik Reaksiyonların Sıklığı, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Amaç: Bu çalışma Trabzon il merkezinde yaşayan okul çağı çocuklarında arı venom allerjisinin sıklığı ile klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemek amacı ile yapıldı.

Metod: Trabzon il merkezinde bulunan anaokulu, ilköğretim okulu ve liselerden rastgele seçilen toplam 17000 çocuğa arı sokması ve atopik hastalıkları sorgulayan bir anket formu dağıtıldı. Arı sokma öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul edenlere Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniği'nde deri testi, spesifik IgE ve bazal triptaz ölçümü yapıldı.

Sonuçlar: Toplam 17000 anketten geriye bildirim 7904 (%46,0) adet oldu. Bu çocuklardan 4312'si (%54) arı sokması bildirdi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 545 çocuğa detaylı anket uygulandı. Bu çocuklardan %91,1'inde normal lokal reaksiyon, %6,4'ünde geniş lokal reaksiyon, %1,1'inde sistemik reaksiyon, %0,7'sinde ürtiker, %0,5'inde ürtiker ve anjioödem bildirildi. Deri testi yapılan 149 çocuktan altı tanesinde (%4,0) pozitiflik bulundu. Serum spesifik IgE ve serum bazal triptaz ölçümü yapılan 95 çocuktan herhangi bir arı türüne karşı spesifik IgE pozitifliği 20 çocukta (%21,0) saptandı. Arı sokması sonrası herhangi bir reaksiyon bildiren çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri, normal lokal reaksiyon bildiren çocuklardaki ortalama bazal triptaz düzeylerine ($3,32 \pm 1,48 \mu\text{g/L}$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,017$).

Tartışma: Bölgemizde arı venom allerjisi önemli bir sağlık sorunudur ve arı sokması sonrası en sık görülen reaksiyon geniş lokal reaksiyondur.

Anahtar kelimeler: Arı venom allerjisi, anafilaksi, çocuk, spesifik IgE, triptaz

SUMMARY

Prevalence and Clinical and Laboratory Characteristics of Bee Venom Allergy in 6-18 Year Old Urban School Children Living in Trabzon

Aim: To investigate the frequency and clinical and laboratory characteristics of bee venom allergy in 6-18 year-old urban school children living in Trabzon city center.

Methods: A total of 17000 questionnaires were dispensed to a population of randomly selected 6-18 age urban school children. Parents were asked to complete questions about history of insect stings and presence of atopic diseases. A telephone survey was undertaken to whom reported an hymenoptera sting and accepted to participate in the study and invited to the outpatient clinic for laboratory investigations.

Results: The response rate to the questionnaire was 46,0% (7904/17000). The estimated prevalence of reported Hymenoptera sting was 54,0% (4312/7904). A detailed questionnaire was applied to 545 children who accepted to participate in the study. Of the 91,1% reported a normal local reaction, 6,4% a large local reaction, 1,1% systemic reaction, 0,7% an urticarial reaction, 0,5% an urticaria and angioedema. Of the 149 children who accepted to participate in the laboratory investigations. Skin prick tests were found positive in 4,0%. A serum specific IgE to any type of Hymenoptera (i.e., *Apis mellifera* and/or *Vespula*) was found positive in 21,0% in a randomly selected 95 among 149 children. Mean basal tryptase level in children with a suspected IgE mediated reaction to Hymenoptera venom was significantly higher than mean basal tryptase level of children with normal local reaction ($5,13\pm 3,39$ vs $3,32\pm 1,48$, $p=0,017$).

Discussion: Reactions against Hymenoptera stings seem to be a common and an important health problem in our region.

Key Words: Bee venom allergy, anaphylaxis, child, specific IgE, tryptase

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| ÖZET..... | i |
| SUMMARY | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| TABLolar LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | v |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Hymenoptera Entemolojisi..... | 2 |
| 2.1.1. Apidea..... | 3 |
| 2.1.2. Vespidae..... | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.3. Arı Venomunda Bulunan Allerjenler | 5 |
| 2.4. Arı Sokmalarına Karşı Oluşan Reaksiyonlar | 8 |
| 2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar..... | 9 |
| 2.4.2. Geniş Lokal Reaksiyonlar..... | 9 |
| 2.4.3. Toksik Reaksiyonlar | 10 |
| 2.4.4. Sistemik Reaksiyonlar | 10 |
| 2.4.5. Hafif Sistemik Reaksiyonlar..... | 11 |
| 2.4.6. Orta ve Ağır Sistemik Reaksiyonlar | 12 |
| 2.5. Arı Allerjisi Tanısı | 13 |
| 2.6. Arı Allerjisi Tedavisi | 14 |
| 2.7. Arı Sokmalarından Korunma | 16 |
| 2.8. Serum Bazal Triptaz Düzeyi | 16 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 18 |
| 4. BULGULAR..... | 20 |
| 5. TARTIŞMA | 26 |
| 6. SONUÇLAR..... | 32 |
| 7. ÖNERİLER..... | 34 |
| 8. KAYNAKLAR | 35 |
| 9. EKLER..... | 44 |

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Hymenoptera'ların Sınıflandırılması, Yaygın Olarak Görülen Türler, İngilizce ve Türkçe Karşılıkları | 2 |
| Tablo 2. Apis mellifera ve Vespula vulgaris Venomlarının Protein İçerikleri..... | 6 |
| Tablo 3. Arı Sokmaları Sonrasında Görülen Reaksiyonlar | 9 |
| Tablo 4. Mueller ve Ring-Meismers Sınıflandırmaları..... | 11 |
| Tablo 5. Arı Sokmasına Bağlı Sistemik Reaksiyon Tipleri | 11 |
| Tablo 6. Arı Sokan Grubun (n: 545) Özellikleri | 21 |
| Tablo 7. Yaş Gruplarına Göre Ortalama Arı Sokma Sayıları | 22 |
| Tablo 8. Çalışma Popülasyonunda Arı Sokmalarından Sorumlu Olduğu Bildirilen Arı Türleri | 22 |
| Tablo 9. Arı Sokması Sonrası Bildirilen Reaksiyon Çeşitleri ve Yaş Ortalamaları..... | 23 |
| Tablo 10. Arı Sokması Sonrası Bildirilen Reaksiyonlar ve Görüldüğü Yaş Grupları | 23 |
| Tablo 11. Reaksiyon Tiplerine Göre Triptaz Ortalamaları | 25 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Çalışma akım şeması ve yapılan araştırmalar | 20 |
| Şekil 2. En az bir kez arı tarafından sokulan çocukların yaş dağılımları..... | 22 |



1. GİRİŞ

Arı sokmaları sık karşılaşılan bir durumdur ve insanların %56-94'ü yaşamları boyunca en az bir kez arı sokmasına maruz kalmaktadır (1). Arı sokmaları sonrası gelişen sistemik allerjik reaksiyonlar (anafilaksi), yaşamı tehdit edebilen sonuçlara ve ölüme yol açabilmesi nedeniyle ciddi bir sağlık problemi olarak ele alınmalıdır (2).

Arı sokmaları sonucu gelişen anafilaksiye bağlı ölüm olgularının sayıları ülkelere ve yıllara göre değişmekle birlikte, çeşitli ülkelerde bir yılda ve bir milyon nüfus başına bildirilen ölüm olgusu sayılarının 0,09-0,45 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Ancak arı sokmalarına bağlı anafilaksi sonucu görülen ölümlerin tanımlanmasında zorluklar, yanlış ve eksik tanımlamalar bulunması nedeniyle gerçek ölüm oranlarının bildirilen rakamlardan daha yüksek olabileceği düşünülmekte; özellikle ani ve açıklanamayan ölüm olgularının bir kısmının arı allerjisine bağlı olabileceği belirtilmektedir (2).

Ülkemizde erişkinlerde yapılmış epidemiyolojik araştırmalar, arı sokmasına bağlı ciddi derecede sistemik reaksiyonun görülme sıklığının %1,2-4,3 arasında olduğunu bildirmektedir (3). Bu oran çocuklarda %0,2'ye inerken, riskli bir meslek grubu olan arıcılarda %6,5'e kadar yükselmektedir. Şehir içinde yaşayanlar ve arıcılarda bal arısı sokmaları ön plana çıkarken, kırsal kesimde yaban arısı sokmaları daha çok görülmektedir (3). Otopsi ve ayrıntılı inceleme olmadığından ülkemiz hakkında net veri yoktur ancak resmi rakamlara ve basına yansıyan ortalama arı sokması sonucu ölüm olaylarına bakıldığında genellikle yıllık 10 kişi civarındadır (4).

Ege bölgesinden sonra Doğu Karadeniz bölgesi ülkemizin en yüksek bal üretimini sağlamaktadır. Arıcılık ile geçinen nüfusun büyüklüğü göz önüne alındığında özellikle acil servisler ve allerji polikliniklerinin bu konu ile ilgilenmesi zorunluluk arz etmektedir. Bu alanda klinik ve laboratuvar özelliklerin bir arada incelendiği yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı, bu konudaki bilgilerimizin artmasını sağlamanın yanında Trabzon il merkezindeki 6-18 yaş grubu okul çocuklarında arı venomuna karşı gelişen allerjik reaksiyonların sıklığını, klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek, arı venomuna bağlı allerjik reaksiyonların Trabzon ilindeki çocuklarda önemli bir sağlık sorunu oluşturup oluşturmadığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hymenoptera Entomolojisi

Arılar, Insecta (böcekler) sınıfının Hymenoptera (zar kanatlılar) takımı içinde yer alan soka böceklerdendir. Hymenopterler taksonomik olarak üç ana grupta incelenir. Hymenoptera takımı içinde; bal arıları (Apidae), yaban arıları (Vespidae) ve karınca (Formicidae) familyaları yer alır. Hymenopteraların sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Hymenoptera’ların sınıflandırılması, yaygın olarak görülen türler, İngilizce ve Türkçe karşılıkları

| Aile | Alt aile | Cins | Tür | İngilizce isim | Türkçe isim |
|------------|------------|---------------|--|--|--|
| Apidea | Apidea | Apis | Apis mellifera | Honey bee | Bal arısı |
| | | Bombus | Bombus spp. | Bumble bee | Tüylü arı |
| Vespidae | Vespinae | Vespula | Vespula spp. V. vulgaris V. germanica | Yellow jacket | Yaban arısı (eşek arısı, sarıca arı) |
| | | Dolicovespula | Dolicovespula spp. D. arenaria D. maculata | Yellow hornet (wasp, white-faced, hornet) | Yaban arısı (eşek arısı) |
| | | Vespa | Vespa crabro | European hornet (Hornet) | İri yaban arısı (iri eşek arısı) |
| | Polistinae | Polistes | Polistes spp. P. Gallicus P. dominula | Paper wasp (wasp) | Yaban arısı (sarıca arı) |
| Formicidae | Myrmicinae | Solenopsis | S. invicta S. richteri | Fire ant | Ateş karıncası |
| | | Pogonomyrmex | Pogonomyrmex spp. | Harvester ant | Hasatçı karınca |

2.1.1. Apidea

Bu aile içinde *Apis mellifera* (bal arısı) özellikle Avrupa'da olmak üzere allerjik reaksiyonların ana sebebidir. Kahverengi renkte ve oldukça tüylüdür. Yine bu ailede daha az sıklıkla allerjik reaksiyona sebep olan ve genellikle seralarda pollinatör olarak kullanılan iri tüylü arı (bumble bee) bulunur. Bunlar bal arısından daha büyük, daha tüylü olup karın bölgelerinde sarı veya beyaz renkte çizgiler taşırlar (6). Bal arısı venomları bakteriostatiktir. Bu nedenle sokma yerinde ikincil enfeksiyonlar oluşmaz (7).

Bal arıları rahatsız edilmezlerse genellikle sokmazlar. Yuvasını toprak ya da toprağa yakın ağaç kovuklarında yaparlar. Arının iğnesi ve venom kesesi sokulan kişinin derisi içinde kalır, venom kesesi kasılarak zehir boşalır. Kancalı olan arı iğnesi deriden çıkarılmazsa zehir akmaya devam eder. İğnesi ve venom kesesini kaybeden bal arısı ölür. Tüm arı allerjilerinin yaklaşık yarısının bal arısı sokmaları ile geliştiği bildirilmektedir. İri tüylü arı ise nadir olarak allerjik reaksiyonlara yol açmaktadır (8).

2.1.2. Vespidae

Bu aile Vespinae ve Polistinae alt ailelerinden oluşur. Vespidler genellikle tüysüz olup karın bölgelerinde sarı ve siyah çizgiler taşırlar. Vespinae alt ailesinde *Vespula* (ABD'de "yellow jacket", Avrupa'da "wasp", ufak yaban arısı), *Dolichovespula* ve *Vespa* (iri yaban arısı) olmak üzere üç tür bulunur. *Vespula* türleri (*V. Germanica*, *V. Vulgaris*) en saldırgan olanıdır (9). *Vespula* türleri rahatsız edilmeden de sokabilirler. Yuvalarını ağaç, çalılık, kütükler ve toprak oyuklarına yaparlar. Özellikle bahçe işleri ile uğraşan ve piknik yapan kişiler sıkça bu arılar tarafından sokulurlar.

Polistes türleri ise çok saldırgan değildir. Genellikle saçak veya giriş altlarına veya çalılara asılı yuvalar yaparlar.

Dolicovespula türleri ise ağaçlarda, çatılarda asılı yuvalar yaparlar, titreşime duyarlıdır ve genellikle rahatsız edildiklerinde sokarlar.

Genel olarak yaban arıları bal arılarının aksine birden çok kez sokabilir ve allerjik reaksiyonlara yol açabilirler (8).

2.2. Epidemiyoloji

Anket bazlı çalışmalar hayatları boyunca en az bir kez hymenoptera ailesi tarafından sokulmanın nüfusun %56-94'ü olduğunu göstermiştir (10). Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, arı sokmalarında allerjik reaksiyon riski %2,8-28,7 arasında değişmektedir (11-13). Duyarlılık sıklığı erişkinlerde %9,3 ve %38,7 (9) arasında değişirken, geniş lokal reaksiyonlar %2,4-26,4 sıklığında oluşur (9, 14-16). Sistemik reaksiyonlar ise % 0,3-7,5 arasında görülür (11, 15-19). Çalışmalar arasındaki farklılıklar coğrafi konum, veri toplama tekniği, anafilaksi tanımı ve maruziyet derecesi gibi değişkenlere bağlanmıştır.

Arıcılar ve ailelerinde arı venomuna duyarlılık oranı %30-60 olarak belirtilmiştir (20). Lokal reaksiyonların sıklığı %9-31 iken sistemik reaksiyonların sıklığı %14-32 olarak bulunmuştur.

Venom allerjisi; erişkinlerde nedeni belirlenen anafilaksilerin dörtte birinin sebebi olarak önemlidir (21). Hymenoptera venomuna bağlı ölümler oldukça nadirdir ve yılda 100000'de 0,03-0,48 olarak meydana gelmektedir (9, 10, 20). Bu veriler Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da gerçekleştirilmiş geniş çalışmalarda belirlenmiştir.

Çocuklarda Hymenoptera venomuna bağlı sistemik reaksiyon sıklığı bilinmemektedir (18). Sokma sonrası çoğu çocukta sadece cilt bulguları görülür. Çocukların küçük bir kısmında arı sokması sonrası ciddi sistemik reaksiyonlar görülür ve ölümcül reaksiyonlar nadirdir (21-24).

Tüm Avustralya'da 1997-2005 yılları arasında genel olarak böcek sokması sonucu anafilaksiye bağlanan ölüm sayısı 20'dir (25). Kore'de 2000-2006 yılları arasında anafilaksi geçiren 138 hastanın 16'sı böcek allerjisi sonucu anafilaksi geçirmiş ve sadece biri kaybedilmiştir (26). 1985-2005 yılları arasında Auckland, Yeni Zelanda'da anafilaksi nedeniyle gerçekleşen 18 ölümün dördü arı allerjisidir (27).

Ülkemizde Afyon'un Çay ilçesinde yapılan yetişkin yaş grubundaki bir çalışmada 212 kişide; bal arısı duyarlılığı %16,5, yaban arısı duyarlılığı %12,2 olarak bulunmuştur (28). Bu grupta ciddi sistemik reaksiyon geçiren beş kişinin sadece ikisinin serumunda spesifik immünglobulin E (IgE) tespit edilebilmiştir. Sonuç olarak

reaksiyonların ciddiyeti ile serum spesifik IgE düzeyleri arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Ankara’da bir ilkokulda 1997 yılında 6-13 yaş arası 864 çocuk taranmıştır. Erkek çocukların kızlardan belirgin olarak daha fazla sokulduğu tespit edilmiştir. Erkeklerin %49,3’ü kızların %34,2’si birden çok kez sokulmuştur. Yaş arttıkça sokulma oranları da artmıştır. Şehir içinde yaşayan bu çocukların %57.7’si bal arısı %30.7’si yaban arısı tarafından sokulmuştur (29).

Arıcılarla ilgili 2004-2005 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Arı ve Arı Ürünleri Araştırma Enstitüsü (HARUM) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada ise arıcıların %6,5’i sistemik reaksiyon tariflemektedir. Herhangi bir atopik hastalığa sahip olan kişilerde allerji riski 3,3 kat artmışken, iki ya da daha fazla atopik hastalığı olan kişilerde aynı risk 10,9 kat artmıştır (30).

Ülkemizde çocukluk dönemi anafilaksisi için yapılan çok merkezli bir araştırmada da; 137 çocukta 224 atak analiz edildiğinde, gıdalardan sonra ikinci sırada atak nedeninin arı venom allerjisi olduğu bulunmuştur (84 atak, %37,5) (31).

2.3. Arı Venomunda Bulunan Allerjenler

Çoğu glikoproteinler olmak üzere Hymenoptera venomu pek çok düşük moleküler ağırlıklı komponent içerir (10-50 kDa). *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venomlarının protein içerikleri Tablo 2’de verilmiştir. Bazı venom komponentleri daha küçüktür. Örneğin bal arısı venomu mellitin (*Api m 4*) 2,9 kDa moleküler ağırlığına sahip olup *Api m 6* 7,9 kDa’dur.

Vespidler genellikle sokma sonrası iğnelerini kaybetmezler ve bundan dolayı birkaç kez sokma yetenekleri vardır. Aksine bal arıları tipik olarak dikenli iğnelerini kaybederler. Bal arıları her sokmada büyük miktarda venom bırakırken (50-140 µg), vespid sokmasında venom miktarı göreceli olarak daha azdır (7-17 µg) (1).

Tablo 2. *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venomlarının protein içerikleri

| Apis mellifera | Enzimatik fonksiyon (yaygın isim) | Moleküler ağırlık (kDa) |
|-------------------------|--|--------------------------------|
| Api m 1 | Fosfolipaz A1 | 17 |
| Api m 2 | Hyaluronidaz | 45 |
| Api m 3 | Asit fosfataz | 49 |
| Api m 4 | Mellitin | 3 |
| Api m 5 | Dipeptidilpeptidaz | 100 |
| Api m 6 | Proteaz inhibitörü | 8 |
| Api m 7 | CUB* – proteaz | 39 |
| Api m 8 | Karboksiesteraz | 70 |
| Api m 9 | Karboksipeptidaz | 60 |
| Api m 10 | İkarpin/venom protein 2 | 45 |
| Vespula Vulgaris | | |
| Ves v 1 | Fosfolipaz A1 | 35 |
| Ves v 2a | Hyaluronidaz | 45 |
| Ves v 2b | Hyaluronidaz (inaktif) | 47 |
| Ves v 3 | Dipeptidilpeptidaz | 100 |
| Ves v 4 | CUB* – proteaz | 39 |
| Ves v 5 | Antijen 5 | 25 |

*CUB: Complement C1r/C1s, Uegf, Bmp1

Bal arısı venomunda en önemli allerjen 134 aminoasitli glikoprotein olan fosfolipaz A2'dir. İndirekt sitolitik aktivite gösterir ve sitotoksin olarak da rol oynar (32). Fosfolipaz A2 arı venomunun kuru ağırlığının %12-15'ini oluşturur (33). Hyaluronidaz bal arısının diğer bir majör allerjeni olup vespid venomundaki hyaluronidaz ile %50 benzerlik gösterir (34). Asit fosfataz 49 kDa'luk bir enzim olup özellikle çoğaltılmıştır (35). Ağırlığı 39 kDa civarında bir enzim olan proteaz gibi olasılıkla majör allerjendir. Arı venomunun %1-2'sini 71 aminoasitten oluşan Api m 6 oluşturur (36). Mellitin 26 aminoasitten oluşur (35) ve kuru ağırlığının %50'sini oluşturan majör arı venom bileşenidir ama hastaların sadece %28'inde bu peptide karşı spesifik IgE antikoruna sahiptir (37).

Tüylü arı fosfolipaz A2, proteaz, hyaluronidaz, asit fosfataz ve arı venomunda bulunmayan birkaç farklı protein içerir (38).

Vespid venomlarında majör allerjenler fosfolipaz A, hyaluronidaz ve antijen 5'tir (39, 40). Fosfolipaz A1 vespid venomun toplam kuru ağırlığının %6-14'ünü oluşturur (41). Tüm vespid venomlarında Antigen 5 major allerjendir (42).

Allerjen özellikleri bir yana, yukarıda adı geçen proteinlerin birçoğu enzim aktivitesi de gösterir. Hyaluronidazlar derinin ekstraselüler matriksindeki hyaluronik asidi parçalayarak venom içeriğinin vücuda geçmesini kolaylaştırır. Fosfolipazlar biyolojik membranlardaki fosfolipid – yağ asidi ester bağlarını yıktığı gibi hemoliz de yapar. Farklı Hymenoptera cinslerinin venom içerikleri farklı olsa da aynı işlevi gören bu proteinler yapısal olarak benzerdir. Bu yüzden bu proteinler allerjik çapraz reaktivite gösterebilir. Yine bu yüzden farklı arı cinsleri arasında belli oranlarda çapraz reaktivite saptanmaktadır (43).

Wasplar ve hornetler (vespinae alt ailesi) arasında çapraz reaksiyon vardır (44-46). Hyaluronidaz maddesine bağlı olarak wasp ve bal arısı venomları arasında az miktarda spesifik IgE çapraz reaksiyon vardır (47) ve nadiren klinik ile uyumludur (48-51). Tüylü arı ve bal arısı venomları, enzimler arasında bulunan yapısal benzerliğin derecesiyle uyumlu olmak kaydıyla klinik olarak yüksek oranda çapraz reaksiyon gösterir (38, 52). Serum spesifik IgE düzeyleri göz önüne alındığında bal arısı venomuna allerjisi olan bireylerde tüylü arı venomuna duyarlılık %75, tüylü arı venomuna allerjik kişilerde bal arısı venomuna duyarlılık %85 oranında görülebilmektedir. Oysa tüylü arı venomunda bal arısında olmayan pek çok minör allerjen mevcuttur (38). İn vitro testlerde, klinik olarak Hymenoptera venom allerjisi hikayesi olan hastaların % 30'unda hem yaban arısı hem bal arısı allerjenleri serum spesifik IgE için pozitifdir ama klinik olarak apidae ve vespidae çifte reaksiyonu nadirdir (18, 53). Özellikle in vitro metodlarla tanısal testlerde görülen çifte pozitiflik hyaluronidazın %50 dizisinin benzerliğine bağlıdır ve bu in vitro metodlarda görülen çifte pozitiflik deri testleriyle sıklıkla ayrılabilir (53). İntradermal cilt testleri nadiren çifte pozitiflik gösterir (50).

Hymenoptera venomu birçok maddenin kümelenmesiyle oluşmuştur. Çeşitli venom tipleri düşük moleküler ağırlıklı maddeler, peptitler ve sıklıkla enzim özelliğinde proteinler içerir. Yayılma faktörü olarak biyojenik aminlerle birlikte hyaluronidaz rol alırken sitotoksik ve nörotoksik etkiler peptid ve proteinlerle ilişkilendirilebilir. Yaban arısı venomu bal arısı venomundan daha az bilinir.

Hymenoptera venomunun içeriği arının yaşam koşullarına ve gelişimine bağlı olarak değişir (54).

Bal arısı venomunun majör allerjeni fosfolipaz A2, yaban arısı venomundaki hyaluronidaz ile %50 oranında benzerlik gösteren hyaluronidaz, fosfataz, serin proteaz, allergen C ve mellitindir. Yaban arısının majör allerjenleri fosfolipaz A1, hyaluronidaz ve antijen 5'dir. Majör allerjenlerin çoğu moleküler düzeyde karakterize edilmiştir ve birçok yeniden şekillendirilmiş formları üretilmiştir (54).

Bal arısı ve yaban arısı allerjenleri arasında pek çok temel farklılıklar olmasına rağmen Hymenoptera venom anafilaksisi olan hastaların yarısından fazlası serolojide hem bal arısına hem yaban arısına reaksiyon gösterirler. Bu çifte pozitif hastalarda her iki venom tipine bağımsız hassasiyet, bal arısı ve yaban arısı venomlarında hyaluronidaza çapraz reaksiyon veya çapraz reaktif karbonhidrat belirleyicilerinde reaksiyon olabilir. Hyaluronidaz her iki venom tipinde de bulunur ve çapraz reaksiyon gösteren karbonhidrat belirleyicilerini içeren esas allerjendir (54).

2.4. Arı Sokmalarına Karşı Oluşan Reaksiyonlar

Arı sokmasına bağlı reaksiyonlar sokmanın olduğu bölgede (lokal) veya sokmanın dışında herhangi bir vücut bölümünde (sistemik) ortaya çıkabilir. Reaksiyon venom aşırı duyarlılığına (IgE bağımlı veya bağımsız) veya non immünolojik mekanizmalara bağlı olabilir (55). Arı sokmaları sonrasında görülen reaksiyonlar erken ve geç reaksiyonlar olarak iki grupta incelenir (Tablo 3). Erken reaksiyonlar IgE aracılıklı olan ve olmayan olarak iki grupta incelenebilir. IgE aracılıklı olanlar lokal reaksiyonlar, geniş lokal reaksiyonlar ve sistemik allerjik reaksiyonlardır. IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar ise toksik reaksiyonlardır (5).

Tablo 3. Arı sokmaları sonrasında görülen reaksiyonlar

| | |
|---------------------------|--|
| Erken Reaksiyonlar | IgE aracılıklı olan reaksiyonlar |
| | Geniş Lokal Reaksiyonlar Sistemik Reaksiyonlar |
| | IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar |
| | Toksik reaksiyonlar Lokal (küçük veya normal) reaksiyonlar |
| Geç Reaksiyonlar | Serum hastalığı Guillain-Barre sendromu Glomerulonefrit Myokardit Vaskülit |

2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar

Arı sokması sonrası en çok görülen reaksiyon türüdür (%96-98). Arı allerjisi olmayan kişilerde arının soktuğu yerde ortaya çıkar, IgE aracılıklı (tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu) bir reaksiyon değildir. Arı soktuğu anda iğne yerinde ani ve keskin bir ağrı duyulur. Daha sonra sokma yerinde kızarıklık, şişme ve kaşıntı meydana gelir. Venom içerisinde bulunan vazoaktif maddelere bağlı olarak gelişir. Genelde herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan 1-2 saat içinde düzelir (12, 54).

2.4.2. Geniş Lokal Reaksiyonlar

Arı sokmaları sonrası ikinci en sık görülen reaksiyonlardır (% 0,9-3). On cm'den daha fazla endurasyon oluşturan ve 24 saatten daha uzun süren reaksiyonlardır. Gecikmiş tipte reaksiyonlardır. Yani reaksiyon arı sokmasından altı saat sonra başlar ve 48 saatte maksimuma ulaşır. Birkaç gün veya birkaç hafta sürebilir. Bir ekstremitenin büyük bölümünde eritem ve şişlik olabilir. Bazen lenfanjit yaparak lenf bezlerinde şişliğe neden olabilir (56). Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı hastalarda patogeneizde, IgE bağımlı immün yanıt, bazı hastalarda hücreli immün yanıt veya ikisinin ortak rol oynadığı düşünülmektedir (9). Geniş lokal reaksiyon görülen olguların (özellikle arı allerjenleri ile yapılan deri testleri pozitif bulunan

olguların) %5-10'unda daha sonraki arı sokmalarında anafilaksi gelişme riskinin bulunduğu bildirilmektedir (57).

2.4.3. Toksik Reaksiyonlar

Aynı anda çok sayıda (50-500) arı sokmasına bağlı olarak gelişir. Arı zehirinde bulunan vazoaaktif ve enzimatik maddelerin oluşturduğu allerjik olmayan reaksiyonlardır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, konvulziyon, hipotansiyon, hemoliz, hemoglobiniüri, akut tübüler nekroza ikincil olarak renal yetmezlik, rabdomiyoliz ve hepatik transaminaz yüksekliği, hiperkalemi, dolaşım kollapsı, şok, ölüm görülebilir. Anafilaksi ile benzer bulgular gösterebilir. Toksik reaksiyon sonrası duyarlanma gelişebilir ve arı allerjenleri ile yapılan deri testleri pozitif ise sonraki arı sokmalarında anafilaksi görülebilir (8, 58)

2.4.4. Sistemik Reaksiyonlar

İzole yaygın ürtikerden, çok ciddi anafilaksiye kadar gidebilen reaksiyonlardır. Sistemik IgE bağımlı reaksiyonlar yaygındır. Bazı durumlarda IgG'ye bağlı olarak komplemanın aktive olması sonucunda da meydana gelebilir. Mastositozisli hastalarda mast hücrelerinden salınan toksik mediatörün rolü olabileceği tartışılmaktadır (59-61). Sistemik reaksiyonlar cildi (jeneralize ürtiker, anjioödem, kızarıklık ve kaşıntı), solunum sistemini (göğüs ağrısı, disfaji, stridor ve disfoni, wheezing ve dispne) ve kardiyovasküler sistemi (hipotansiyon, şuur bulanıklığı, koroner vazospazm, taşiaritmi, bradikardi, şok) etkileyebilir. Nadir olarak gastrointestinal sistem belirtileri (ishal, kramplar, bulantı, kusma) ve uterus kasılması olabilir. Bu nedenle sistemik reaksiyonlar şiddetine göre sınıflandırılmıştır. En sık Mueller (62) ve Ring-Meismers (63) sınıflandırılması kullanılır (Tablo 4).

Tablo 4. Mueller ve Ring-Meismer sınıflandırmaları

| Şiddet | Mueller | Ring-Meismer |
|--------|--|---|
| 1 | Jeneralize ürtiker, kaşıntı, kırgınlık, anksiyete | Jeneralize deri semptomları (kızarıklık, jeneralize ürtiker, anjioödem |
| 2 | * Anjioödem, göğüs sıkışması, bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı, baş dönmesi | Orta derecede pulmoner, kardiyovasküler ve/veya gastrointestinal semptomlar |
| 3 | * Dispne, hırıltı, stridor, disartri, ses kısıklığı, konfüzyon | Anafilaktik şok, bilinç kaybı |
| 4 | * Hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz | Kardiyak arrest, apne |

*Yukarıdakilerden herhangi biri + en az 2 ve üzeri semptom

Daha pratik olan ve reaksiyonunları hafif, orta ve ağır olarak tanımlayan bir sınıflandırma da Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon tipleri

| | |
|--------------|--|
| Hafif | Kaşıntı, ürtiker, eritem, hafif anjioödem, rinit, konjonktivit |
| Orta | Hafif astım, orta anjioödem, karın ağrısı, kusma, diyare, hafif ve geçici hipotansif bulgular (sersemlik, dizziness) |
| Ağır | Solunum güçlüğü (astım/laringeal ödem), hipotansiyon, kollaps veya bilinç kaybı, nadir: ikili inkontinans, nöbetler |

2.4.5. Hafif Sistemik Reaksiyonlar

IgE aracılıklı reaksiyonlardır. İzole deri reaksiyonları orta ve ağır sistemik reaksiyonlara oranla daha siktir, arının soktuğu alanla ilişkisiz olarak derinin başka bölgelerinde yaygın bulgular (kaşıntı, kızarıklık, ürtiker veya hafif anjioödem) görülür. Arı sokmalarına bağlı hafif anafilaktik reaksiyonlar olarak da tanımlanmaktadır (1, 64, 65).

Arı sokması sonrasında akut ürtiker veya hafif anjioödem gibi hafif sistemik (deri reaksiyonları) reaksiyon tarif eden erişkin olguların bir kısmında daha sonraki arı sokmalarında daha ciddi reaksiyonlar/anafilaksi (orta ve ağır sistemik reaksiyonlar) riski belli bir oranda bulunduğu için bu hastalar dikkatle ele alınmalı, allerji hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek immünoterapi endikasyonu açısından değerlendirilmeli, hastaya eğitim verilerek korunma önlemleri anlatılmalıdır (1, 8, 64).

2.4.6. Orta ve Ağır Sistemik Reaksiyonlar

Arı sokmaları sonrası %0,45-1 oranlarında görülebildiği bildirilmektedir (66). Arı sokmaları sonrası gelişen anafilaksi için allerjik bünyenin (atopik yapı) rolü çok açık değildir. Arı sokmasına bağlı gelişen anafilaksinin klinik semptom ve bulguları diğer nedenlerle gelişen anafilaksi ile aynıdır. Genellikle arı tarafından sokulmayı takiben 1-30 dakika bazen bir saat içinde bulgular başlar, nadiren 72 saat içinde başlayabilir (64, 67, 68).

Güncel olarak önerilen anafilaksi tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir (Hastanın klinik bulgularının aşağıdaki üç seçenekten en az birine uyması gerekir) (65);

1. Seçenek: Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması ve aşağıdakilerden en az bir tanesi:

- a. Solunum problemi (dispne, vizing, stridor, hipoksemi)
- b. Tansiyon düşmesi veya bir organ disfonksiyonu (kollaps, senkop, inkontinans)

2. Seçenek: Hasta için olası bir allerjene maruz kalınmasından hemen sonra aşağıdakilerden en az ikisinin oluşması:

- a. Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması
- b. Solunum sıkıntısı (dispne, vizing, stridor, hipoksemi)
- c. Tansiyon düşmesi veya bir organ disfonksiyonu (kollaps, senkop, inkontinans)
- d. Gastrointestinal semptomlar (kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)

3. Seçenek: Hastanın bilinen bir alerjene maruz kalmasından hemen sonra tansiyon düşmesi:

- a. İnfant ve çocuklar: düşük sistolik basınç veya sistolik basınçta %30'dan fazla düşme olması
- b. Yetişkinler: 90 mmHg'dan düşük sistolik kan basıncı veya kan basıncında o bireyin normalinden %30 veya daha fazla düşmenin olması

2.5. Arı Allerjisi Tanısı

Arı sokmasına bağlı reaksiyonlarda tanı anamnez, fizik muayene, deri testleri (arı venom allerjenleri ile) ve serum spesifik IgE (arı venom allerjenleri ile) testleri ile konur.

Öykü alınırken daha önceki arı sokmaları, arı türleri ve gelişen reaksiyonların özelliklerini saptamaya çalışmak çok önemlidir. Arı türünü belirlemek için önemli ayırt edici özellik böceğin rengi ve sokulan yerde iğne bulunmasıdır. Bal arıları çoğunlukla iğnelerini kaybederken, yaban arıları iğnelerini bırakmazlar (8). Anafilaksiye neden olan arı türü bilinmiyorsa klinik pratikte kullanılan arı venom allerjenleri ile deri testleri ve spesifik IgE tayini yol gösterici olabilir. Arı sokması sonrasında gelişen reaksiyonun türünü çok iyi tanımlamak tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel noktadır. Deri ve diğer sistemlere ait bulgular çok iyi tanımlanmalı, lokal, geniş lokal, sistemik deri reaksiyonları ve anafilaksi ayırımı net olarak yapılmalıdır. Acil başvurularda fizik muayenede, çeşitli deri reaksiyonları, anafilaksi tanı ve ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Anafilaksi tablosuna ait deri, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve psikiyatrik bulgular ayrıntılı sorgulanmalıdır (5, 8, 64).

Arı sokması ile geniş lokal reaksiyon, toksik reaksiyon, sistemik allerjik reaksiyon (yaygın deri reaksiyonları veya orta-ağır sistemik reaksiyon/anafilaksi) tanımlayan bireylerin bir allerji hastalıkları uzmanı ile konsülte edilmesi önerilmelidir. Bu reaksiyonlarda arı venom allerjenlerine karşı duyarlılık varlığı araştırılmalıdır. Bu amaçla yaygın olarak serumda çeşitli arı türleri allerjenleri için spesifik IgE antikorları tayini ve çeşitli arı allerjenleri ile deri testleri (epidermal prick test ve intradermal test) uygulanmaktadır. Provakasyon testi ve bazofillerden histamin salınım testleri ise araştırma amaçlı testlerdir (1, 64).

Daha önce anafilaksi öyküsü olmasa bile arı allerjenleri ile deri testi pozitif olan hastalar için bir sonraki arı sokmasında %10'a varan oranlarda anafilaksi riski bulunduğunu bildiren çalışma sonuçları mevcuttur. Arı venomu ile anafilaksi öyküsü olan bireylerde ise deri testleri pozitif olanlar için bu oran %40-70 arasında bildirilmektedir (1, 64, 69).

Anafilaksi tanısı için kesin tanı koydurucu test yoktur. Serum triptaz düzeyi tanıda yardımcı olabilir. Anafilaksinin başlangıcından 60-90 dakika sonra pik düzeye ulaşır, 6 saat kadar yüksek bulunabilir. Bu nedenle semptom başlangıcından 1-2 saat sonra örnek alınmalıdır. Normal değerler anafilaksiyi dışlamaz, ayrıca triptaz astım, non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı, mastositoz durumlarında yüksek bulunabilir (70).

Deri testleri ve spesifik IgE testleri ile bireyin hangi arı türüne karşı allerjik duyarlılığı bulunduğu saptanmakta ve immünoterapi uygulanması gerekli ise hangi arı türlerine (bal arısı veya vespula türleri) ait allerjenlerin kullanılması gerektiği belirlenmektedir (1, 54, 71, 72).

2.6. Arı Allerjisi Tedavisi

Lokal reaksiyon genellikle birkaç saat içinde geriler, soğuk kompres ve analjezik dışında tedavi gerektirmez (8, 69). Geniş lokal reaksiyonda soğuk kompres, ekstremitenin yüksekte tutulması, ağrı kesici ilaçlar, oral antihistamin, gerekli olursa kısa süreli kortikosteroid verilebilir.

Sadece deri bulguları (ürtiker veya anjioödem vb.) varsa H1 antihistaminler (difenhidramin) ve gerekliyse kortikosteroid (metilprednisolon) uygulanır. Atak tedavisi sonrası ileri tetkik ve değerlendirme için allerji konsültasyonu yapılmalıdır.

Arı sokması sonrasında akut ürtiker veya hafif anjioödem gibi yaygın deri belirtileri tarif eden erişkin olguların bir kısmında daha sonraki arı sokmalarında daha ciddi reaksiyonlar/anafilaksi (orta ve ağır sistemik reaksiyonlar) riski belli bir oranda bulunmaktadır. Bu nedenle bu hastalar dikkatle ele alınmalı, allerji uzmanı ile konsülte edilerek immünoterapi endikasyonu açısından değerlendirilmeli, hastaya eğitim verilerek korunma önlemleri anlatılmalı, epinefrin oto enjektörü taşıması gibi önlemler uygulanmalıdır (1, 8, 64, 72).

Anafilakside epinefrin ilk uygulanması gereken temel ilaçtır. İlk tedavide epinefrin yerine antihistamin veya kortikosteroid kullanımı önerilmez (67, 68, 73). Epinefrin 0,01 mg/kg/doz, intramüsküler yapılmalıdır (Adrenalin 1mg/1ml ampul [1/1000'lik], 0,01 ml/kg/doz). Tek enjeksiyonda en yüksek doz çocukta 0,3 mg, erişkinde ise 0,5 miligramı geçmemelidir. Semptomları ve kan basıncını düzeltene

kadar her 5-15 dakikada bir yinelenmelidir. En iyi ve hızlı emilim için uyluk ön yan kısmından intramüsküler uygulanmalıdır (67, 68, 73). Epinefrin uygulanırken olası doz ayarlama hatalarına karşı dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde halen farklı dozajdaki 1/1000'lik (Adrenalin ampul 1 mg/1ml), 1/2000'lik (Adrenalin ampul 0,5 mg/1ml), 1/4000'lik (Adrenalin ampul 0,25 mg/1ml) ürünlerin bulunduğu göz önünde tutulmalıdır. İV epinefrin uygulaması İM epinefrin tedavisine cevap vermeyenlerde, 0.01 mg/kg/doz İV (1/10.000-1/100.000 dilüsyonla SF içinde), birkaç dakika içinde verilmeli, gerektiğinde tekrar edilmelidir. Hasta monitörize edilerek ventriküler aritmi ve hipertansif kriz yönünden dikkatle izlenmelidir. Ayrıca arı sokmalarında arı iğne ve zehir kesesi deride kalmış ise sıkmadan penset ile dikkatle çıkarılmalı, sokma yeri ekstremitede ise proksimale turnike uygulanmalıdır (64, 68).

Antihistaminler ürtiker, anjioödem, deri bulguları için etkili olması ve hipotansiyon üzerine hafif olumlu etkisi nedeniyle kullanılır (65, 74), difenhidramin (H1 antihistamin) çocukta 1-2 mg/kg/doz, yavaş İV/İM yapılır (maksimum doz 300 mg/gün), erişkinde ise 50 mg yavaş İV/İM yapılır (maksimum doz 400 mg/gün). Antihistaminler İV yolla verilirken birkaç dakika içinde yavaş verilmesi önerilir. H1 ve H2 antihistaminlerin birlikte kullanımının daha etkili olabileceği bildirildiği için Ranitidin (H2 antihistamin) çocukta 1 mg/kg İV, erişkinde 50 mg İV önerilebilir. Bronkospazm var ise nebulize salbutamol tedaviye eklenmelidir. Metilprednizolon, 1-2 mg/kg/gün dozunda uzamış reaksiyonları veya relapsları önleme için önerilir (65, 67).

Epinefrin ve sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon devam ederse dopamin hipotansiyonda 2-20 mcg/kg/dakika (maksimum 400 mg, doz ayarı kan basıncı ve klinik seyire göre yapılır) verilmelidir (65, 68).

Önceden beta bloker kullanan hastalarda epinefrin yeterince etkili olmayabilir. Yeterli yanıt yok ise Glukagon eklenmelidir (20-30 mcg/kg, çocukta maksimum doz 1 mg, beş dakikada infüzyon, ardından 5-15 mcg/dakika infüzyon, erişkinde maksimum doz 1-5 mg) (69-73, 75).

Venom immünoterapisi arı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan ve pozitif venom deri testi ya da venom spesifik IgE serolojisi pozitif olanlara uygulanmaktadır (76). Sadece geniş lokal reaksiyonu olan olgulara venom immünoterapisi düşük anafilaksi riski nedeni ile uygun görülmemektedir. Ancak

hastada aşırı korkuya bağlı yaşam kalitesinin çok bozulması nedeniyle ve sık maruziyetin olduğu arıcıların ailelerinde venom immünoterapisi düşünülebilir.

Venom immünoterapisi için çeşitli başlangıç şemaları mevcuttur. Bunlar, birkaç enjeksiyonla 3-7 gün hatta 3,5 saat içinde 100 mikrogram (karma vespilid venomu için 300 mikrogram) idame doza çıkılan hızlı protokoller ile 4-6 ayı alan yavaş doz artışı yapılan konvansiyonel şemalardır. İdame dozlar en az üç yıl süreyle ayda (4 haftada) bir kez verilmelidir.

2.7. Arı Sokmalarından Korunma

Arılar nektar toplayacakları çiçekleri insan gözünün algılayamadığı düşük dalga boyundaki ultraviyole renkleri görerek seçerler (77). Arı sokmalarından korunmanın temel yolu arılar ile temasın engellenmesidir (64, 77). Arı sokması için risk içeren açık havada yemek yemek, çıplak ayakla yürümek, bahçe işleri ile uğraşmak, meyve toplamak, doğa sporları, bal hasatı dönemlerinde arı kovanlarına yaklaşmak, çatılardan veya pencere altındaki arı kovanlarını temizlemek gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır.

2.8. Serum Bazal Triptaz Düzeyi

Dolaşımda ölçülebilir triptaz konsantrasyonları α - ve β -triptaz olarak kodlanmış genlerden sağlanmaktadır. Triptazın bu tipleri başlangıçta proenzim (α -protriptaz ve β -protriptaz) olarak üretilir. α -protriptaz değil ama β -protriptaz matür β -triptaza yönlendirilir ve granüllerde bulunur. Uygun bir uyarıyla (örn; anafilaktik reaksiyon sırasında) aktif β -triptaz biyolojik açıdan önemi belirsiz çok çeşitli biyokimyasal reaksiyonlar üretmek için mast hücre granüllerinden salınır (78). Uyarı olmaksızın mast hücrelerinden kendiliğinden enzimatik olarak inaktif olan α -protriptaz ve β -protriptaz salınır. Şimdilerde serumda ölçülen bazal immünoreaktif triptazın esas olarak bu protriptazları ve çok az bir miktarda da β -triptaz içerdiği düşünülmektedir (79). Esas olarak bazal triptaz konsantrasyonu mastositoziste artmış mast hücre yükünü göstermekte kullanılır (80). Temelde mast hücre sayısı ve aktivitesindeki artışa bağlı olarak artan bazal triptaz konsantrasyonları kronik ürtiker

(81), üremik kaşıntı (82), miyeloid maligniteler (83), FIP1L1-PDGFR α füzyon mutasyonu ilişkili hipereozinofilik sendrom (84), miyelodisplastik sendromlar (85) veya mast hücre aktivasyon sendromu (86) gibi mast hücrelerini de içeren diğer patolojiler veya hastalıklarda da arttığı görülebilmektedir. Artmış bazal triptaz düzeyi ciddi sistemik reaksiyon gelişebileceğini öngörmektedir (87, 88). Triptaz bazal seviyesinin yaşla birlikte arttığı, daha ciddi reaksiyonların daha yaşlı kişilerde olduğu gösterilmiştir (89).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Trabzon il merkezindeki anasınıfları dahil olmak üzere ilköğretim okulları ve liselerde okuyan 6-18 yaş grubundaki 17000 çocuğa ulaşılması hedeflendi. Araştırmaya dahil edilecek çocuk sayısı, daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilen arı venom allerjisi sıklığı temel alınarak saptandı.

Velileri tarafından yanıtlanmak üzere toplamda iki sorunun bulunduğu anket formları çocuklara verildi (Ek 1). İlk olarak “Çocuğunuzu daha önce hiç arı soktu mu?” sorusu soruldu. Cevapların evet veya hayır şeklinde verilmesi istendi. Soruya “evet” yanıtı verilmesi durumunda “Daha önce arı soktu ise; arı allerjisi olup olmadığını değerlendirebilmek için çalışmamıza katılmak ister misiniz?” sorusu soruldu ve “evet” veya “hayır” şeklinde cevap verilmesi istendi. Çalışmanın geneli hakkında her çocuk için yasal velilerinden “Bilgilendirilmiş Onam Formu” alındı.

Mart 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında anketler okullarda, çocukların aileleri tarafından doldurulmak ve geri toplanmak üzere dağıtıldı. Anket formu dağıtılmadan önce öğrencilere ve öğretmenlerine çalışmanın amacı ile ilgili kısaca bilgi verildi. Anket formu ile ailelere açıklayıcı bir bilgi notu gönderildi. Anketi zamanında getirmeyen çocuklar için okullar tekrar ziyaret edildi. Tam ve uygun olarak doldurulmuş anket formları değerlendirilmeye alındı.

Anket formları 3-7 gün sonra, önceden belirlenen tarihlerde toplandı ve ailelerin verdiği cevaplar yönünden incelendi. Arı sokması olduğunu bildiren ve ailesinin çalışmaya katılmasını kabul ettiği çocuklar fakültemiz Çocuk Allerji ve İmmünoloji Hastalıkları Polikliniği'ne çağrıldı. Bildirilen sokma sonrası gelişen reaksiyon ile ilgili detaylı bir anket (Ek 2) uygulanarak ayrıntılı bilgi alındı.

Bu anket formunda velilere çocuğun yaşı, cinsiyeti, başka atopik hastalığı olup olmadığı, besin allerjisi olup olmadığı, ailede atopik hastalık ve arı venom allerjisi olup olmadığı, arı sokma sayısı, arının cinsi, ilk ve son sokulma yaşı soruldu. Sistemik reaksiyon tarifleyen hastalar için sistemlere ait belirti ve bulgular; deri (flushing, eritem, ürtiker, anjioödem, makülopapüler döküntü), solunum sistemi (burun akıntısı, kaşıntısı, hapsirik, hırıltı, bronkospazm, solunum durması), kardiyovasküler sistem (taşikardi, hipotansiyon, ritm bozukluğu, göğüs ağrısı, kalp durması), gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) nörolojik sistem belirtileri (baş dönmesi,

başığrsı, halsizlik, senkop, nöbet) yönünden sorgulandı ve her arı sokması sonrası gözlenen belirtiler ayrı ayrı not alındı. Polikliniğimize gelmeyi kabul etmeyen çocukların aileleri ile telefon görüşmesi yapılarak ayrıntılı anket dolduruldu.

Çocuklara bal arısı ve yaban arısı solüsyonları ile prick deri testi uygulanarak eritem ve ödem olarak kaydedildi. Negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak %10'luk histamin kullanıldı. Allerjenin yol açtığı ödem çapı negatif kontrolün ödem çapından üç milimetre veya daha büyük ise test pozitif kabul edildi.

Polikliniğe gelen çocuklardan venöz kan örnekleri alındı ve -20 C'de buzdolabında saklandı. Hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarındaki analizörde ("Immucap 250, Pharmacia, İsveç") rastgele seçim yapılarak 95 çocuğun apis mellifera venomu spesifik IgE (I1), vespula venomu spesifik IgE (I3) düzeyleri ve 84 çocuğun triptaz düzeyleri tayini yapıldı.

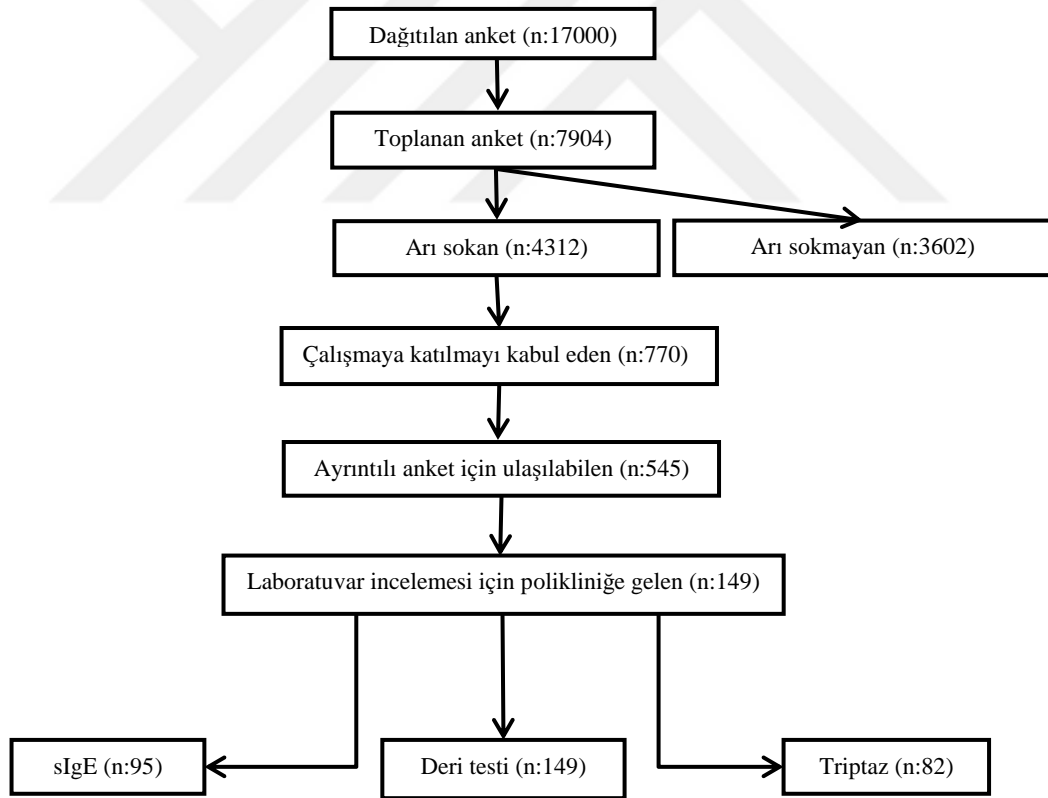
Bu çalışma için etik kurul izni (dosya no: 2014/110, karar no: 14) alındı ve çalışma 2015 yılında Mart ile Ekim ayları arasında yapıldı. Trabzon İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve çalışmanın yapılacağı okullardan gerekli izinler alındı. Üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Projeleri birimi tarafından desteklendi (Proje kodu: TTU-2015-5166).

Çalışmanın analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Anketleri cevaplayan çocukların yaş verileri \pm SD olarak, arı sokma sayısı ortalama, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Trabzon il merkezinde bulunan anaokulu, ilkokul, ortaokul ve liselerden rastgele seçilen 17.000 çocuğa ilk anket formları verildi. Belirlenen tarihlerde 7904 öğrenciden (%46,0) aileleri tarafından yanıtlanmış anket formları toplandı. Bu çocuklardan 4312'sinde (%54,0) arı sokması bildirildi. Arı sokan çocukların 2208'i (%51,2) erkek, 2104'ü (%48,8) kız idi. Arı sokması bildiren çocuklardan 770'i (%17,0) çalışmaya katılmayı kabul etti.

Arı sokan çocuklardan çalışmaya katılmayı kabul eden aileler çalışmanın ikinci fazı için telefon edilerek polikliniğimize çağrıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 770 çocuğun 545'ine (%70,7) ayrıntılı anket uygulandı ve bu çocuklardan 149'u (%27,3) laboratuvar incelemesini kabul etti. Çalışma akım şeması Şekil 1'de verilmiştir.



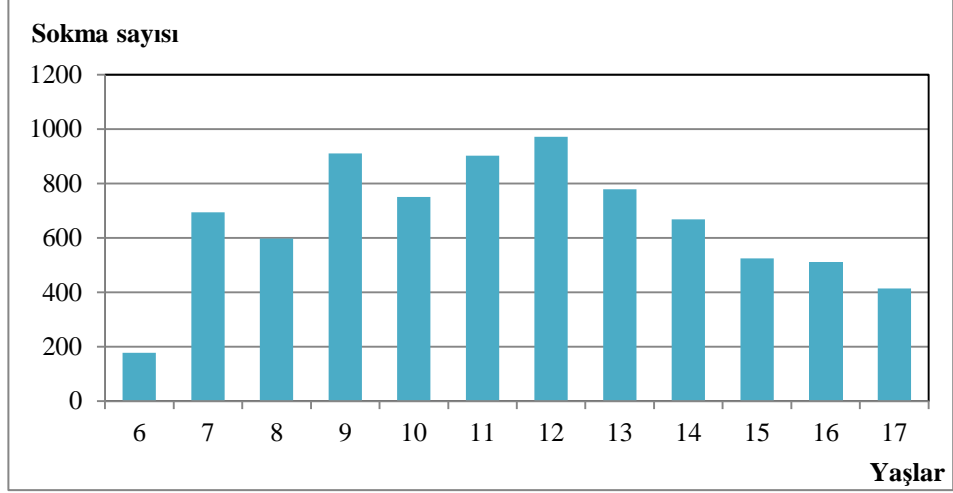
Şekil 1. Çalışma akım şeması ve yapılan araştırmalar

Ayrıntılı anket uygulanan çocukların (n:545) 123'ünde (%22,6) eşlik eden atopik hastalık mevcuttu. Altmışaltı çocukta (%12,1) allerjik rinit, 31 çocukta (%5,7) bronşial astım, 19 çocukta (%3,5) besin allerjisi, yedi çocukta (%1,3) atopik dermatit bildirildi. Yüz yirmi dokuz (%23,7) çocukta ailede atopik hastalık, 31 çocukta (%5,8) ise ailede arı allerjisi öyküsü olduğu öğrenildi. Arı allerjisi için aile öyküsü verenlerden 15'inde (%47,1) annede, 13'ünde (%41,9) babada, üçünde (%9,6) ise kardeşte arı sokması ile reaksiyon bildirildi. Arı sokan grubun demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Arı sokan grubun (n: 545) özellikleri

| Ölçütler | | |
|--------------------------------------|------------------|------|
| Yaş ortalaması (\pm SS) | 10,93 \pm 2,79 | |
| Cinsiyet | | |
| Erkek (n,%) | 273 | 50,1 |
| Kız (n,%) | 272 | 49,9 |
| Arı sokma sayısı (\pm SS) | 1,74 \pm 1,50 | |
| İlk arı sokma yaşı (\pm SS) | 6,35 \pm 2,85 | |
| Son arı sokma yaşı (\pm SS) | 7,55 \pm 2,89 | |
| Çocukta atopik hastalık öyküsü (n,%) | 123 | 22,6 |
| Ailede atopik hastalık öyküsü (n,%) | 129 | 23,7 |
| Ailede arı allerjisi öyküsü (n,%) | 31 | 5,8 |

En az bir kez arı tarafından sokulan çocukların yaş dağılımları Şekil 2'de verilmiştir. Arı sokmaları 9-13 yaşları arasında zirve yapmaktadır. Dokuz yaşından küçük ve 13 yaşından büyük çocukların 9-13 yaşlarındaki çocuklara göre toplamda daha az arı tarafından sokulmuş oldukları görülmektedir.



Şekil 2. En az bir kez arı tarafından sokulan çocukların yaş dağılımları

Yaş gruplarına göre ortalama arı sokma sayıları Tablo 7’de verilmiştir. En yüksek arı sokma sayısı 13-18 yaşlar arasında olmuştur (1,82 sokma/çocuk).

Tablo 7. Yaş gruplarına göre ortalama arı sokma sayıları

| Yaşlar | AO | SS |
|--------|------|------|
| 6-9 | 1,73 | 1,23 |
| 10-12 | 1,69 | 1,23 |
| 13-18 | 1,82 | 2,08 |

Arı sokması sonrası 497 çocukta (%91,2) normal lokal reaksiyon, 35 çocukta (%6,4) geniş lokal reaksiyon, altı çocukta (%1,1) sistemik reaksiyon, dört çocukta (%0,7) ürtiker, üç çocukta (%0,6) ürtiker ve anjiödem görüldü. Sokmadan sorumlu arı türü 366 çocukta (%67,1) sadece bal arısı, 144 çocukta (%26,5) sadece yaban arısı ve 35 çocukta (%6,4) ise her ikisi idi (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma popülasyonunda arı sokmalarından sorumlu olduğu bildirilen arı türleri

| Arı türü | Yaşam boyu en az bir kez arı tarafından sokulan grup | |
|---|--|-------|
| | n | % |
| Sadece bal arısı | 366 | 67,1 |
| Sadece yaban arısı | 144 | 26,5 |
| Her iki cins (yaban arısı ve bal arısı birlikte aynı bireyde) | 35 | 6,4 |
| Toplam | 545 | 100,0 |

Arı sokması sonrası bildirilen reaksiyonların çeşitleri ve görülme yaşlarına göre yaş ortalamaları hesaplandı. Buna göre geniş lokal reaksiyon bildiren 35 çocuğun yaş ortalaması $9,8\pm 2,56$, sadece ürtiker tarifleyen dört çocuğun ki $10,25\pm 2,98$, ürtiker ve anjioödem bildiren üç çocuğun ki $11,66\pm 5,03$ ve sistemik reaksiyon bildiren altı çocuğun ki ise $11,5\pm 2,73$ olarak bulundu (Tablo 9). Altı-dokuz yaşları arasında geniş lokal reaksiyon %3,4, 10-12 yaşları arasında %2,0, 13-18 yaşlar arasında %0,9 olarak bulundu. Sistemik reaksiyon için ise bu oranlar 6-9 yaşları arasında %0,18, 10-12 yaşları arasında %0,55, 13-18 yaşları arasında %0,36 olarak bulundu. Arı sokması sonrası bildirilen reaksiyonlar ve yaş gruplarına göre sayıları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Arı sokması sonrası bildirilen reaksiyon çeşitleri ve yaş ortalamaları

| Reaksiyon tipleri | n | Ortalama \pm SD |
|-----------------------|----|-------------------|
| Geniş lokal reaksiyon | 35 | $9,8\pm 2,56$ |
| Ürtiker | 4 | $10,25\pm 2,98$ |
| Ürtiker + anjioödem | 3 | $11,66\pm 5,03$ |
| Sistemik reaksiyon | 6 | $11,5\pm 2,73$ |

Tablo 10. Arı sokması sonrası bildirilen reaksiyonlar ve görüldüğü yaş grupları

| Reaksiyon tipleri | 6-9 | 10-12 | 13-18 |
|-----------------------|-----|-------|-------|
| Geniş lokal reaksiyon | 19 | 11 | 5 |
| Ürtiker | 2 | 1 | 1 |
| Ürtiker + anjioödem | 1 | 1 | 1 |
| Sistemik reaksiyon | 1 | 3 | 2 |

Polikliniğe gelmeyi kabul edip ileri tetkik edilen 149 çocukta normal lokal reaksiyon 119 (%79,0), geniş lokal reaksiyon 20 (%13,0), sistemik reaksiyon beş (%3,0), ürtiker üç (%2,0), ürtiker ve anjioödem iki çocukta (%1,3) bildirildi.

Polikliniğe gelen 149 çocuğa *Apis mellifera* ve *Vespula* venom ekstresi ile deri testleri yapıldı. Bu çocuklardan altı tanesinde (%4,0) deri testleri pozitif bulundu. Bu çocuklardan ikisinde *Apis mellifera*, birinde *Vespula*, üçünde ise her iki venoma birden pozitiflik saptandı. Sadece *Apis mellifera* ile deri testi pozitif olan çocuklardan birinde sistemik, diğerinde geniş lokal reaksiyon; sadece *Vespula* ile deri testi pozitif

saptanan bir çocukta lokal reaksiyon; her iki venoma birden deri testi pozitif olan üç çocuktan ikisinde lokal reaksiyon, bir çocuktan ise geniş lokal reaksiyon bildirildi.

Deri testi yapılan 149 çocuktan rastgele seçilen 95'ine serum Apis mellifera spesifik IgE, Vespula spesifik IgE ve serum bazal triptaz ölçümü yapıldı. Herhangi bir arı türüne karşı spesifik IgE pozitifliği 20 çocukta (%21,0) saptandı. Bunlardan 12'sinde (%12,6/12/95) Apis mellifera, 14'ünde (%14,9/14/95) Vespula spesifik IgE pozitif olarak bulundu. Sadece Apis mellifera spesifik IgE pozitif olan çocuk sayısı altı (%30,0/6/20) (üçünde geniş lokal reaksiyon, üçünde normal lokal reaksiyon), sadece Vespula spesifik IgE pozitif olan çocuk sayısı sekiz (%40,0/8/20) (yedisinde normal lokal reaksiyon, birinde ürtiker ve anjioödem) hem Apis mellifera hem Vespula spesifik IgE pozitif olan çocuk sayısı altı (%30,0/ 6/20) (üçünde geniş lokal reaksiyon, ikisinde sistemik reaksiyon, birinde ise normal lokal reaksiyon) idi.

Geniş lokal reaksiyon tarifleyen 20 çocuktan ikisinde (%10,0) deri testi (bir apis mellifera, bir her iki cins), beşinde (%25,0) serum spesifik IgE (üç Apis mellifera, iki her iki cins) pozitif. Bir çocuktan (%5,0) hem deri testi hem de serum spesifik IgE pozitif bulundu.

Ürtiker tarifleyen dört çocuktan hiç birinde deri testi ve spesifik IgE pozitifliği saptanmadı. Ürtiker ve anjioödem tarifleyen iki çocuktan hiçbirinde deri testi pozitif değilken, bir çocuktan spesifik IgE (Vespula) pozitif bulundu. Bir çocuktan (%50,0) ise hem deri testleri hem spesifik IgE değerleri negatif bulundu.

Sistemik reaksiyon tarifleyen beş çocuktan birinde (%20,0) deri testi, ikisinde (%40,0) spesifik IgE (ikisinde de hem Apis mellifera hem Vespula) pozitif.

Geniş lokal reaksiyon bildiren bir çocuk (15,0 µg/L) dışında bütün çocuklarda triptaz düzeyleri kullanılan yöntemde belirtilen normal sınırlar içindeydi (<11,4 µg/L). Reaksiyon tiplerine göre ortalama bazal triptaz düzeylerine bakıldığında geniş lokal reaksiyon bildiren gruptaki çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri (5,28±3,51 µg/L), normal lokal reaksiyon bildiren çocuklardaki ortalama bazal triptaz düzeylerine (3,32±1,48 µg/L) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,017). Geniş lokal reaksiyon, ürtiker, ürtiker/anjioödem ve sistemik reaksiyon bildiren bütün çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri de (5,13±3,39 µg/L), normal lokal reaksiyon bildiren çocukların bazal triptaz düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,028). Ürtiker ve/veya anjioödem ve sistemik reaksiyon bildiren

çocuklardaki ortalama bazal triptaz düzeyleri ile geniş lokal reaksiyon ve normal lokal reaksiyon bildiren çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Reaksiyon tiplerine göre triptaz ortalamaları

| Reaksiyon tipi | Triptaz Ortalaması ± SS | p (<0,05) | p*(<0,05) |
|---------------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Normal lokal reaksiyon | 3,32±1,48 | - | |
| Geniş lokal reaksiyon | 5,28±3,51 | 0,017 | 0,017 |
| Ürtiker ve/veya anjioödem | 2,26±1,31 | 0,07 | |
| Sistemik reaksiyon | 2,69±1,81 | 0,82 | |

*Reaksiyon verenler ile vermeyenler arasında yapılan karşılaştırma

En az bir kez arı tarafından sokulmuş olan ve ayrıntılı anket uygulanan 545 çocuğun kendilerinde ve ailelerinde atopi öyküsü incelendi. Ürtiker tarifleyen çocukların kardeşlerinde arı venom allerjisi öyküsü (p=0,038), sistemik reaksiyon tarifleyen çocuklarda allerjik rinit (p=0,002) ve annede arı allerjisinin varlığı (p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Trabzon il merkezinde yaşayan 6-18 yaş grubu çocuklarda arı allerjisi ve semptomlarının görülme sıklığı, başlama yaşı, cinsiyet dağılımı, arı allerjisine yol açan arı cinslerinin dağılımı, görülen reaksiyonlar ve laboratuvar özelliklerinin ortaya konması amacıyla yapılmıştır ve Doğu Karadeniz bölgesindeki ilk çalışmadır.

Çocukluk çağında arı sokmaları oldukça sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki farklı bölgelerde farklı oranlar bildirilmektedir. Arı venomu allerjilerinin sıklığını araştırmaya yönelik yapılan çalışmalar çoğunlukla çocuk ve erişkinlerin birlikte bulunduğu nüfus gruplarını hedef seçerken, sadece çocuklarda yapılmış çalışma sayısı hem dünyada hem de ülkemizde oldukça az sayıdadır. Ülkemizde çocukluk çağında arı sokmalarının epidemiyolojisi ile ilgili iki çalışma mevcuttur. Canitez ve ark.'nın (90) Bursa'da yaşayan 6-15 yaşları arasındaki 3243 çocukta yaptıkları çalışmada en az bir kez arı tarafından sokulma sıklığı %61,4, Arıkan-Ayyıldız ve ark.'larının (91) İzmir'de 12-14 yaşları arasındaki 5602 çocukta yaptıkları çalışmada ise bu sıklık %61,6 olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzda en az bir kez arı tarafından sokulma oranı % 54,5 idi. İzmir ilinin yıllık ortalama sıcaklık ortalamaları ve güneşli gün sayısı Trabzon'dan belirgin olarak yüksek iken bu parametreler Bursa ili için Trabzon ile benzerdir. Bu üç il içinde arıcılık faaliyetlerinin en yüksek olduğu il İzmir iken Bursa ilinde arıcılık faaliyetleri ve bal üretimi Trabzon'dan daha düşüktür. Dolayısı ile arı ile karşılaşma olasılığı Trabzon'da Bursa'da yaşayan çocuklardan daha sık beklenebilir. Bizim çalışma grubumuzdaki çocuklar sadece il merkezinde yaşayanlardan seçilirken hem Canitez ve ark. (90), hem de Arıkan-Ayyıldız ve ark. (91) tarafından yapılan araştırmalarda çalışmaya dahil edilen çocuklar hem şehir merkezinden hem de kırsal bölgelerden yaşayan çocuklardan seçilmiştir. İki çalışmada da kırsal bölgelerde yaşayan çocuklarda sokulma oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Bursa'da oran verilmemiş, İzmir'de kırsal bölge/şehir merkezi oranları %86,3/59,2 saptanmıştır). Bizim elde ettiğimiz oranlara göre; söz konusu çalışmalarda daha yüksek oranların elde edilmesinin nedeni bu olabilir. İsrail'de bütün ülke çapında 13-14 yaşları arasındaki çocuklarda Graif ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada en az bir kez sokulma oranı, kırsal

bölgelerde yaşayan Arap kökenli çocuklarda belirgin olarak yüksek olmak üzere %56,3 olarak tespit edilmiştir. İrlanda'nın ikinci büyük şehri olan Cork'da, Jennings ve ark.'nın (93) 6-8 ve 11-13 yaşlarındaki çocuklarda yaptığı çalışmada ise en az bir kez sokulma oranı %37,5 olarak raporlanmıştır. Yine İrlanda'da da kırsal bölgelerde, şehir merkezine göre sokulma oranları belirgin olarak yüksektir (%41,2/33,0). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların nedenleri farklı yaş grupları, yaşam bölgeleri, günlük alışkanlıklar ve toplumlar arasındaki genetik farklılıklar olabilir.

Çalışma grubumuzdaki çocuklarda arı sokması erkeklerde daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir cinsiyet farkı bulunmamıştır (E/K = 1,05, %51,3/48,7). Hem ülkemizde hem de diğer ülkelerdeki çalışmalarda sokma oranları erkeklerde daha yüksek saptanmaktadır ve E/K oranı 0,85-1,12 arasında değişmektedir (18, 90, 92, 93).

Çocukluk çağında arı venomu allerjisi ve semptomlarının görülme sıklığı ülkelere, bölgelere, yaşam koşullarına ve farklı araştırma yöntemlerine bağlı olarak geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamızda en az bir kez arı tarafından sokulma öyküsü olan ve ayrıntılı anket uyguladığımız grupta (n:545) en sık görülen reaksiyon %91,2 (497/545) ile lokal reaksiyondur. Bunu %6,4 (35/545) ile geniş lokal reaksiyon, %1,1 (6/545) ile sistemik reaksiyon, %0,7 (4/545) ile sadece ürtiker, %0,6 (3/545) ile ürtiker ve anjioödem birlikteliği izlemekteydi. Bu oranlara göre olası arı venomu allerjisi sıklığı %8,8 (48/545) olarak ortaya çıkmakta ve sonuçlar Trabzon il merkezinde yaşayan çocuklarda arı venomu allerjisinin sık görülen bir sağlık sorunu olduğuna işaret etmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Canitez ve ark.'nın (90) 6-15 yaşları arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada lokal reaksiyon %98,6, geniş lokal reaksiyon %0,95, sistemik reaksiyon ise %0,45 olarak bildirilmiştir. İzmir'de Arıkan-Ayyıldız ve ark.'ları (91) tarafından 12-14 yaş grubu çocuklarda yapılan çalışmada geniş lokal reaksiyon %15,0, ürtiker ve/veya anjioödem %5,0, sistemik reaksiyon %0,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Bursa'da olası arı venomu allerjisi sıklığı %1,4 iken bu oran İzmir'de %20,5'e yükselmektedir. Aynı ülke içindeki farklı şehirlerde bu kadar farklı oranların bulunmasını sadece çalışmalar arasındaki metodolojik (yaş grupları, reaksiyonların tanımlanmasındaki farklılıklar, anket yöntemleri, gibi) farklar ile açıklamak olası görünmemektedir. Arı tipleri, aynı tip

arılardaki venom yoğunluk farkları gibi hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda kullanılmayan ölçütler bu kadar geniş farklılıkların oluşmasında bir dereceye kadar etken olabilir. Ülkemizdeki erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda elde edilen arı venomuna bağlı sistemik reaksiyon sıklıkları genel literatür ile de uyumlu olacak şekilde çocuk çalışmalarında elde edilen oranlara göre belirgin olarak yüksektir. Afyon'da 786 erişkinde yapılmış bir anket çalışmasına göre arı sokması sonrası sistemik reaksiyon sıklığı %2,2 ve %5,3 (hafif ve ağır) olarak bulunmuştur (28). Gelincik ve ark.'ları (94) tarafından 1171 erişkinde yapılmış bir çalışmada geniş lokal reaksiyon sıklığı ise %8,32, sistemik reaksiyon sıklığı %1,58 olarak raporlanmıştır. Çelikel ve ark.'ları (30) tarafından yedi farklı şehirdeki 494 erişkin arı yetiştiricisi ile yapılan bir anket çalışmasına göre ise arı sokması sonrasında sistemik reaksiyon sıklığı %6,5 olarak saptanmıştır. Ancak Çelikel ve ark.'larının çalışmasının (30) normal nüfusa göre arı venomu ile karşılaşma riski yüksek bir erişkin grupta yapılmış ve anket geri dönüşümünün %39,5 gibi düşük bir oranda olması sıklığın literatüre göre göreceli yüksekliğini açıklayabilir.

Ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda çocuklarda arı venomuna bağlı allerjik reaksiyon sıklıkları ve tipleri arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık geniş lokal reaksiyon, bunu takiben yaygın deri reaksiyonları (ürtiker ve/veya anjioödem) ve en az sıklıkta da sistemik reaksiyonların olduğu görülmektedir. Jennings ve ark.'ları (93) tarafından İrlanda'nın Cork şehrinde yapılan çalışmada geniş lokal reaksiyon, ürtiker/anjioödem ve sistemik reaksiyon sıklıkları sırasıyla %5,8, %3,4 ve %0,8; Graif ve ark.'nın (92) 13-14 yaşlarındaki 10021 İsraili çocukta yaptığı çalışmada ise bu oranlar %20,5, %11,6 ve %4,4 olarak saptanmıştır. Novembre ve ark. (18), 74-162 aylık 1175 İtalyan çocukta yaptıkları çalışmada sistemik reaksiyon sıklığını %0,34 oranında bulmuştur ancak bu çalışmada diğer reaksiyon tipleri hakkında ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. Oranlar arasındaki geniş farklılıkların çalışma grupları arasındaki belirgin farklılıklardan kaynaklandığı görülmektedir. Farklar arasındaki nedenleri daha doğru tartışabilmek için çalışma gruplarının en azından benzer yaş gruplarından oluşması gerekirdi. Bunun yanında iklim farklılıkları, arı türlerinin venom özelliklerinin bölgeler arasında olası farklılıkları, genetik özellikler gibi etkenler de bu geniş farkların nedenleri arasında sayılabilir. Genetik farklılığın etkisi, Graif ve ark.'nın (92) arı venomuna bağlı bütün reaksiyon tiplerinin Arap çocuklarında, Yahudi

çocuklarına göre belirgin olarak yüksek bulunduğu İsrail'deki çalışmasında da görülmektedir.

Ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda da erişkinlerde çocuklara göre arı venomuna bağlı allerjik reaksiyonların sıklıkları çocuklara göre belirgin olarak yüksektir. Arıcılıkla uğraşanlarda bu oranlar daha da artmaktadır (15, 97).

Hem bizim çalışmamızda, hem ülkemizden yapılan çocuk ve erişkin çalışmalarında (90, 94) hem de diğer ülkelerdeki çalışmalarda (18, 92, 93) sokulmaların daha çok bal arıları tarafından gerçekleştirildiği görülmektedir. Arı türlerinin bilinmesi konusunda yanılgılar olsa da fark oldukça belirgindir. Bu durum, arıcılık faaliyetlerinin yaygınlığı nedeniyle bal arılarıyla karşılaşma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Venom allerjilerinin tanısında standart venom ekstraktları ile uygulanan *prick* deri testi altın standart olarak kabul edilmektedir (1). Deri testlerinin öykü ile büyük oranda uyumlu olduğu belirtilmektedir. *Prick* deri testlerinin negatif olduğu ancak öyküsü kuvvetle venom allerjisi şüphesi içeren olgulara intradermal deri testleri de uygulanabilir. Serum spesifik IgE düzeylerinin ise özellikle venom tiplerinin belirlenmesinde deri testleri kadar duyarlı olmadığı öne sürülmektedir (53). Çalışmamızda geniş lokal reaksiyon tarif eden olguların %10'unda, sistemik reaksiyon tarif eden olguların %16,6'sında deri testi pozitif bulduk. Geniş lokal reaksiyon tarif edenlerin %35'inde, ürtiker tarifleyenlerin %20'sinde, sistemik reaksiyon tarifleyenlerin ise %60'ında deri testi veya spesifik IgE pozitifliği saptadık. Çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çalışma grubuna dahil edilen çocuklarda duyarlılık yönünden bir değerlendirmede bulunulmamıştır. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştıracak bir çocuk çalışmasına rastlamadık. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda (66, 95) deri testleri veya spesifik IgE pozitifliğinin sistemik reaksiyon tarifleyen olgularda %50-100, geniş lokal reaksiyon tarifleyen olgularda ise %80'e kadar çıktığı görülmektedir. Arı sokması sonrası sistemik reaksiyon tarifleyen olguların küçük bir kısmında serumda venom spesifik IgE tespit edilemeyebilir (96). Bu durum testlerin duyarlılığının düşük olmasına veya sokma sonrası oluşan reaksiyonun ardından uzun süre geçtikten sonra venom spesifik IgE'de azalma olmasından kaynaklanabilir. Venom spesifik IgE'nin düşük bulunması klinik reaksiyonun da azalacağını garanti etmemektedir (97).

Venom allerjisinin sıklığı ile atopik hastalıkların varlığı arasında genel olarak bir ilişkinin olmadığı kabul edilse de (18) çalışmalarda venoma bağlı allerjik reaksiyon tipleri ile atopik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde bir ilişki gösterilmektedir. Çalışmamızda allerjik reaksiyonların şiddeti ile bilinen atopi öyküsü incelenmiş olup geniş lokal reaksiyon ile atopi öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sistemik reaksiyon bildiren çocuklarda ise atopi (allerjik rinit) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İzmir’de Arıkan-Ayyıldız ve ark.’ları (91) tarafından yapılan çalışmada astımlı çocuklarda arı venomuna bağlı sistemik reaksiyon görülme riskinin üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Allerjik rinitli çocuklarda ise sadece geniş lokal reaksiyon ile ürtiker ve/veya anjioödem için risk artışı olduğu belirlenmiştir. Jennings ve ark.’larının (93) yaptığı çalışmada geniş lokal reaksiyon ve ciddi sistemik reaksiyonlar ile atopi arasında ilişki bulunmamışken hafif sistemik reaksiyon tarif eden çocuklar arasında atopi (eczema veya allerjik rinit) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir. İsrail’de Graif ve ark.’larının (92) yaptığı çalışmada ise geniş lokal ve sistemik reaksiyonun atopik bünyeli çocuklarda daha sık olduğu belirlenmiştir.

Birkaç vaka sunumu mastositozisli hastada arı sokması sonrası özellikle ciddi hatta ölümcül reaksiyonların meydana gelebileceğini göstermektedir (61, 98). Hymenoptera venom allerjisi olan hastalardan ciddi anafilaktik reaksiyon geçirenlerde, mastositozis veya bir klonal mast hücre hastalığı tanısı olmasa bile bazal serum triptaz düzeylerinin yüksek olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur (99, 100). Yavuz ve ark.’ları (101), yaşları 3,2-17,4 arasında değişen 55’i sistemik reaksiyon, 18’i geniş lokal reaksiyon tarif eden ve 55’i de arı sokması sonrası herhangi bir reaksiyon geçirmeyen olmak üzere 128 çocukta yaptıkları çalışmada arı sokması sonrası sistemik reaksiyon bildiren çocuklarda ortalama serum triptaz düzeylerini [4,2 µg/l (3,6-4,9)] geniş lokal reaksiyon bildiren veya herhangi bir allerjik reaksiyon bildirmeyen çocuklara göre daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise geniş lokal reaksiyon tarif eden çocuklarda ortalama bazal triptaz düzeyleri (5,28±3,51 µg/L) sistemik reaksiyon ve lokal reaksiyon bildirenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Yavuz ve ark.’larının (101) yaptıkları çalışmada 128 çocukta sistemik reaksiyon bildiren sadece bir çocukta serum bazal triptaz düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (14,5 µg/l). Bizim çalışmamızda da geniş lokal reaksiyon tarif eden

sadece bir çocukta serum bazal triptaz düzeyi (15.0 µg/L) yüksek olarak bulunmuştur. Serum bazal triptaz değerleri için literatürde belirtilen normal değerler erişkinler için olup çocuklar için belirlenmiş normal aralık bulunmamaktadır. Çocukluk çağında bazal triptaz düzeyi normal değerlerinin tespiti açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda arı sokması sonrası oluşan anafilaktik reaksiyon sıklığının Trabzon il merkezindeki okul çocuklarında önemli bir sağlık sorunu oluşturacak düzeyde olduğu tespit edilmiştir (%1,1). Geniş lokal reaksiyon ve izole deri belirtileri ile ortaya çıkan çocuklar da eklendiğinde arı venomuna bağlı allerjik reaksiyonların belirgin derecede yüksek olduğu söylenebilir. Hekimler ve aileler için, çocukluk çağında arı venomu allerjisine yaklaşım konusunda bu verilerin yararlı olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Trabzon il merkezinde yaşayan okul çocuklarında arı venom allerjisinin sıklığı, klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırdığımız çalışmanın sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

1. Toplanan anketlerde çocukların 4312'si (%54,0) en az bir kez arı sokması bildirdi. Bunların 2208'i (%51,2) erkek, 2104'ü (%48,8) kız idi.
2. Ayrıntılı anket uygulanan çocukların (n:545) 123'ünde (%22,6) eşlik eden atopik hastalık mevcuttu. Altmış altı çocukta (%12,1) allerjik rinit, 31 çocukta (%5,7) bronşiyal astım, 19 çocukta (%3,5) besin allerjisi, 7 çocukta (%1,3) atopik dermatit bildirildi. Yüz yirmi dokuz (%23,7) çocukta ailede atopik hastalık, 31 çocukta (%5,8) ise ailede arı allerjisi öyküsü olduğu öğrenildi. Arı allerjisi için aile öyküsü verenlerden 15'inde (%47,1) annede, 13'ünde (%41,9) babada, üçünde (%9,6) ise kardeşte arı sokması ile reaksiyon bildirildi.
3. Arı sokmalarının 9-13 yaşları arasında zirve yaptığı, dokuz yaşından küçük ve 13 yaşından büyük çocukların 9-13 yaşlarındaki çocuklara göre toplamda arı tarafından daha az sokulmuş oldukları görüldü.
4. En yüksek arı sokma sayısı 13-18 yaşlar arasında tespit edildi (1,82 sokma/çocuk).
5. Arı sokması sonrası 497 çocukta (%91,1) normal lokal reaksiyon, 35 çocukta (%6,4) geniş lokal reaksiyon, altı çocukta (%1,1) sistemik reaksiyon, dört çocukta (%0,7) ürtiker, üç çocukta (%0,5) ürtiker ve anjioödem görüldü.
6. Sokmadan sorumlu arı türü 366 çocukta (%67,1) sadece bal arısı, 144 çocukta (%26,5) sadece yaban arısı ve 35 çocukta (%6,4) ise her ikisi idi.
7. Polikliniğe gelmeyi kabul edip ileri tetkik edilen 149 çocukta normal lokal reaksiyon 119 (%79,8), geniş lokal reaksiyon 20 (%13,4), sistemik reaksiyon beş (%3,4), ürtiker üç (%2,0), ürtiker ve anjioödem iki (%1,3) çocukta bildirildi.

8. Deri testi, 149 çocuktan altı tanesinde (%4,0) pozitif bulundu. İkisinde Apis mellifera, birinde Vespula, üçünde ise her iki venoma birden pozitiflik saptandı.
9. Serum spesifik IgE ölçümü yapılan 95 çocuktan herhangi bir arı türüne karşı spesifik IgE pozitifliği 20 çocukta (%21,0) saptandı. Bunlardan 12'sinde (%12,6) Apis mellifera, 14'ünde (%14,9) Vespula spesifik IgE pozitif olarak bulundu.
10. Sistemik reaksiyon tarifleyen beş çocuktan birinde (%20,0) deri testi, ikisinde (%40,0) spesifik IgE (ikisinde de hem Apis mellifera hem Vespula) pozitifliği.
11. Geniş lokal reaksiyon bildiren bir çocuk (15.0 µg/L) dışında bütün çocuklarda triptaz düzeyleri kullanılan yöntemde belirtilen normal sınırlar içindeydi (<11,4 µg/L).
12. Geniş lokal reaksiyon bildiren çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri (5,28±3,51 µg/L), normal lokal reaksiyon bildiren çocuklardaki ortalama bazal triptaz düzeylerine (3,32±1,48 µg/L) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,017).
13. Geniş lokal reaksiyon, ürtiker, ürtiker/anjioödem ve sistemik reaksiyon bildiren bütün çocukların ortalama bazal triptaz düzeyleri de (3,67±2,21 µg/L), normal lokal reaksiyon bildiren çocukların bazal triptaz düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,028).
14. Ürtiker tarifleyen çocukların kardeşlerinde arı venom allerjisi öyküsü (p=0,038), sistemik reaksiyon tarifleyen çocuklarda allerjik rinit (p=0,002) ve annede arı allerjisinin varlığı (p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

7. ÖNERİLER

1. Arı allerjisi saptanan çocuklar bahçe işleri, besinlerin bulunduğu açık alanlar, içi görünmeyen kaplardan (kutu içecekler), kokulu içeceklerden uzak durarak arı sokma riskini azaltmalıdırlar.
2. Önlemler alınsa dahi arı sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsüne ek olarak pozitif deri testi veya pozitif spesifik IgE düzeyi olan çocukların gelecek 10 yılda arı sokması sonrası sistemik reaksiyon riski %40 olması nedeniyle anafilaksi riski olan tüm olgulara epinefrin otoenjeksiyonu reçete edilmeli ve nasıl kullanılması gerektiği öğretilmelidir.
3. Arı sokması sonrası görülen reaksiyonların standart anket formları ile araştırıldığı çok merkezli çalışmaların yapılması, görülme sıklığını ve karşılaşılan reaksiyonların tiplerinin daha doğru bir şekilde gösterilmesine olanak sağlayacaktır.
4. Çocukluk çağında serum bazal triptaz düzeyi normal değerlerinin tespiti açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.
5. Hekimler ve aileler için, çocukluk çağında arı venomu allerjisine yaklaşım konusunda bu verilerin yararlı olacağı düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1201-20.
2. Harvey P, Sperber S, Kette F, Heddle RJ, Roberts-Thompson PJ. Bee-sting mortality in Australia. *Med J Aust*. 1984;140(4):209-11.
3. Kalyoncu F. Bee allergy in Turkey. *Asthma Allergy Immunol*. 2013;11(2):71-5.
4. Kır MZ, Ketenci HÇ, Başbulut AZ, Uzkeser M, Emet M. Arı sokmasına bağlı iki ölüm olgusunun değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg*. 2011;25(3):71-5.
5. Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: an update. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(3):129-37.
6. AYTEKİN AM. Arılar ve Yaban Arıları. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2006;4(1):5-9.
7. Han SM, Lee KG, Pak SC. Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera* L.) venom on *acne vulgaris*. *J Integr Med*. 2013;11(5):320-6.
8. Kalpaklıoğlu AF. Böcek Alerjisi. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2003;1(1):44-53.
9. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49.
10. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-6.
11. 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):1069-74.
12. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):261-72, vii.
13. Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martinez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):134-41.
14. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989;262(2):240-4.
15. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*. 1997;52(1):51-7.

16. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy*. 1997;52(6):680-1.
17. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):179-85.
18. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(7):834-8.
19. Onbaşı K, Onbaşı O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy*. 2008;63(2):246-7.
20. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):343-7.
21. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
22. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;52(5):259-64.
23. Bilo BM, Brianzoni FM, Napoli G, Bonifazi F. Insect sting anoxic encephalopathy after stopping venom immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(2):268-9.
24. Settipane GA, Boyd GK. Prevalence of bee sting allergy in 4,992 boy scouts. *Acta Allergol*. 1970;25(4):286-91.
25. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-42.
26. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):31-6.
27. Low I, Stables S. Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005. *Pathology*. 2006;38(4):328-32.
28. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Baris YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(4):408-12.
29. Kalyoncu AF. The prevalence of Hymenoptera stings and allergy in primary school children in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 1998;4(3):136-8.
30. Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, Sorkun K, Kalyoncu AF. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):180-4.

31. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1767-76.
32. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon*. 1990;28(7):813-20.
33. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science*. 1972;177(4046):314-22.
34. Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Müller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure*. 2000;8(10):1025-35.
35. Müller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy*. 2002;57(7):570-6.
36. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):914-20.
37. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59(4):334-8.
38. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(3):812-21.
39. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. 1984;52(4):276-8.
40. King TP, Kochoumian L, Joslyn A. Wasp venom proteins: phospholipase A1 and B. *Arch Biophys*. 1984;230(1):1-12.
41. King TP, Alagon AC, Kuan J, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Immunochemical studies of yellowjacket venom proteins. *Mol Immunol*. 1983;20(3):297-308.
42. Henriksen A, King TP, Mirza O, Monsalve RI, Meno K, Ipsen H, et al. Major venom allergen of yellow jackets, Ves v 5: structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins*. 2001;45(4):438-48.
43. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Gotz M, Jarisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):460-9.
44. Hoffman DR. Allergens in hymenoptera venom. VI. Cross reactivity of human IgE antibodies to the three vespid venoms and between vespid and paper wasp venoms. *Ann Allergy*. 1981;46(6):304-9.

45. Mueller U, Reisman R, Wypych J, Elliott W, Steger R, Walsh S, et al. Comparison of vespid venoms collected by electrostimulation and by venom sac extraction. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(4):254-61.
46. Reisman RE, Mueller U, Wypych J, Elliott W, Arbesman CE. Comparison of the allergenicity and antigenicity of yellow jacket and hornet venoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(3):268-74.
47. Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, Grant JA. Comparison of the allergenicity and antigenicity of Polistes venom and other vespid venoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(4):281-7.
48. Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, Manfredi M, Dama A, Schiappoli M, et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy.* 2007;62(5):561-4.
49. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXV: The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(5):707-16.
50. King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):588-600.
51. Wypych JI, Abeyounis CJ, Reisman RE. Analysis of differing patterns of cross-reactivity of honeybee and yellow jacket venom-specific IgE: use of purified venom fractions. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989;89(1):60-6.
52. Stapel SO, Waanders-Lijster de Raadt J, van Toorenenbergen AW, de Groot H. Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy.* 1998;53(8):769-77.
53. Egner W, Ward C, Brown DL, Ewan PW. The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(1):26-34.
54. Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):114-27; quiz 128-30.
55. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24.
56. Golden DB. Large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol In Pract.* 2015;3(3):331-4.

57. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr.* 1984;104(5):664-8.
58. Przybilla B, Rueff F. Insect stings: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(13):238-48.
59. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wuthrich B. [Mastocytosis: an important differential diagnosis in anaphylactoid reaction to Hymenoptera sting. A case report and overview of clinical aspects, diagnosis and current therapy of mastocytosis]. *Praxis (Bern 1994).* 2000;89(10):411-8.
60. Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Int Med.* 1993;233(3):255-8.
61. Müller UR, Horat W, Wuthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72(6):685-9.
62. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966;3(4):331-3.
63. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1(8009):466-9.
64. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60(12):1459-70.
65. Sampson HA, Munoz-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.
66. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(10):1467-76.
67. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62(8):857-71.
68. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):587-93 e1-22.
69. Reisman RE. Stinging insect allergy. *Med Clin North Am.* 1992;76(4):883-94.

70. 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(3 Suppl 2):S483-523.
71. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
72. Tracy JM. Insect allergy. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(5):773-83.
73. 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.
74. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37.
75. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80 e1-42.
76. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):869-86.
77. Greene A, Breisch NL. Avoidance of bee and wasp stings: an entomological perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(4):337-41.
78. Hallgren J, Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. *FEBS J.* 2006;273(9):1871-95.
79. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(3):451-63.
80. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren SL, Zweiman B, Worobec AS, et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest.* 1995;96(6):2702-10.
81. Hidvegi B, Nagy E, Szabo T, Temesvari E, Marschalko M, Karpati A, et al. Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132(2):177-82.
82. Dugas-Breit S, Schopf P, Dugas M, Schifffl H, Rueff F, Przybilla B. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(5):343-7.

83. Sperr WR, Hauswirth AW, Valent P. Tryptase a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(12):2257-61.
84. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood*. 2003;101(12):4660-6.
85. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundi M, et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):1097-105.
86. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood*. 2007;110(7):2331-3.
87. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller 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):1047-54.
88. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):105-11 e5.
89. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*. 2010;65(7):919-23.
90. Canitez Y, Sapan N. Epidemiology of hymenoptera venom allergy in Turkish children aged 6-15 years; allergic reactions and related risk factors; evaluation of venom intradermal test and venom-specific IgE results. XXIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Naples, Italy, June 1-5. *Allergy* 2002;57 Suppl. 73:119.
91. Arikan-Ayyildiz Z, Isik S, Babus S, Ucku R, Caglayan-Sozmen S, Karaman O, et al. Allergic reactions to Hymenoptera stings in Turkish school children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(1):41-5.
92. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1435-9.
93. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1166-70.

94. Gelincik A, Issever 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.
95. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):330-7.
96. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):897-901.
97. Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):353-7.
98. Biedermann T, Rueff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol.* 1999;141(6):1110-2.
99. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(9):1216-20.
100. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schopf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet.* 2001;357(9253):361-2.
101. 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):386-91.