



# Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018

## Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018

Fazıl ORHAN<sup>1</sup>, Ersoy CİVELEK<sup>2</sup>, Ümit Murat ŞAHİNER<sup>3</sup>, Mustafa ARGAN<sup>4</sup>, Demet CAN<sup>5</sup>, Ahmet Zafer ÇALIKANER<sup>6</sup>, Feyzullah ÇETİNKAYA<sup>7</sup>, Hülya ERCAN SARIÇOBAN<sup>8</sup>, Mustafa ERKOÇOĞLU<sup>9</sup>, Aslı GELİNCİK<sup>10</sup>, Şükrü Nail GÜNER<sup>11</sup>, Mahir İÇDE<sup>12</sup>, Özgür KARTAL<sup>13</sup>, Mehmet KILIÇ<sup>14</sup>, Can Naci KOCABAŞ<sup>15</sup>, Uğur Hacı MUŞABAK<sup>16</sup>, Erdem TOPAL<sup>17</sup>, Müge TOYRAN<sup>2</sup>, Zeynep Ülker TAMAY<sup>18</sup>, Özge YILMAZ<sup>19</sup>; Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği adına/  
on behalf of The Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

- Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**  
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Trabzon, Turkey
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Kliniği, SUAM**  
University of Health Sciences, Ankara Children's Health and Diseases, Hematology&Oncology Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara, Turkey
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerji BD**  
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy, Ankara, Turkey
- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji BD**  
İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Göztepe Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, İstanbul
- Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerji ve Göğüs Hastalıkları Birimi**  
Balıkesir University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Chest Diseases, Balıkesir, Turkey
- Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD**  
Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergic Diseases, Konya, Turkey
- Acıbadem International Hastanesi, Çocuk Allerji ve Astım Bölümü**  
Acıbadem International Hospital, Department of Pediatric Allergy and Asthma, İstanbul, Turkey
- Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünoloji ve Allerji BD**  
Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, İstanbul, Turkey
- Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**  
Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Bolu, Turkey
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD**  
İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy, İstanbul, Turkey
- Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**  
Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Konya, Turkey
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Çocuk Allerji İmmünoloji Ünitesi**  
University of Health Sciences, Samsun Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Pediatric Allergy and Immunology Unit, Samsun, Turkey

- <sup>13</sup> **Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD**  
University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Medicine, Division of Immunology and Allergic Diseases, Ankara, Turkey
- <sup>14</sup> **Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**  
Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Elazığ, Turkey
- <sup>15</sup> **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerjisi ve İmmünolojisi BD**  
Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Muğla, Turkey
- <sup>16</sup> **Özel Lössante Hastanesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bölümü**  
Lössante Hospital, Department of Immunology and Allergic Diseases, Ankara, Turkey
- <sup>17</sup> **İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD**  
İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Malatya, Turkey
- <sup>18</sup> **İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerji BD**  
İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy, İstanbul, Turkey
- <sup>19</sup> **Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerji BD**  
Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy Manisa, Turkey
- <sup>20</sup> **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD**  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergic Diseases, Ankara, Turkey
- <sup>21</sup> **Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Kliniği**  
Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Department of Allergy, Ankara, Turkey

## ÖZ

Anafilaksi, bütün hekimler tarafından tanınması ve tedavi edilmesi gereken, potansiyel ölüm riski taşıyan, akut, sistemik bir reaksiyondur. Bu rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğinin anafilaksi tanısı ve tedavisi üzerine yayınladığı ilk rehberdir. Rehber, 20 allerji/immünoloji uzmanının katılımıyla Anafilaksi Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır ve anafilaksinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi, belirti ve bulguları, tanısı ve ayırıcı tanısı ile akut ve uzun süreli tedavi ve izlemi ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Anafilaksi, Ulusal Rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

## ABSTRACT

Anaphylaxis is an acute and potentially fatal systemic reaction that should be recognized and managed by all healthcare professionals. This is the first national guideline of Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology on diagnosis and management of anaphylaxis. The guideline is prepared by Anaphylaxis Interest Group with the incorporation of 20 allergy/immunology specialists and the epidemiology, etiology, pathophysiology, symptoms and signs, diagnosis/differentials, and acute and long-term management of anaphylaxis are reviewed in detail.

**Key words:** Anaphylaxis; National guideline; Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

## İÇİNDEKİLER

Giriş.....	5
Anafilaksinin Epidemiyolojisi.....	6
Risk Faktörleri.....	6
Patofizyoloji.....	6
Uyaranlar.....	11
Belirti ve Bulgular ve Tanı Kriterleri.....	11
Laboratuvar.....	13
Ayırıcı Tanı.....	16
Özel Durumlarda Anafilaksi.....	18
Tedavi.....	33
Dirençli Anafilaksi.....	39
Bifazik Anafilaksi.....	40
Uzamış Anafilaksi.....	40
Anafilakside Gözlem.....	40
Taburculuk.....	41
Anafilaksinin Uzun Dönem İzlemi.....	41

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Anafilaksi için risk faktörleri.....	7
<b>Tablo 2.</b> Anafilaksi tanı kriterleri.....	12
<b>Tablo 3.</b> Anafilaksinin belirti ve bulguları.....	13
<b>Tablo 4.</b> Anafilaksi tanısında kullanılan güncel ve olası laboratuvar testleri.....	14
<b>Tablo 5.</b> Anafilaksi atağı için olası bir tetikleyicinin doğrulanması.....	16
<b>Tablo 6.</b> Anafilakside ayırıcı tanı.....	17
<b>Tablo 7.</b> Anafilaksinin ayırıcı tanısında yardımcı özellikler.....	18
<b>Tablo 8.</b> SKİT’de mortalite risk faktörleri.....	32
<b>Tablo 9.</b> Sağlık kuruluşu dışında anafilaksi tedavisi.....	33
<b>Tablo 10.</b> Anafilaksi tedavisi için sağlık kuruluşlarında hazır bulundurulması gereken tıbbi araç ve gereçler.....	34
<b>Tablo 11.</b> Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	36
<b>Tablo 12.</b> Çeşitli ülkelerde bulunan adrenalin oto-enjektörleri.....	37
<b>Tablo 13.</b> Anafilaktik reaksiyonun şiddetine göre derecelendirilmesi.....	39
<b>Tablo 14.</b> Bifazik reaksiyon için tanımlanan risk faktörleri.....	40
<b>Tablo 15.</b> Adrenalin oto-enjektörü için endikasyonlar.....	42
<b>Tablo 16.</b> Arı sokmasından kaçınma ve korunma yöntemleri.....	43
<b>Tablo 17.</b> Şiddetli anafilaksi öyküsüne sahip hastalar için 16 basamaklı hızlı intravenöz desensitizasyon protokolü.....	45
<b>Tablo 18.</b> Radyokontrast ile ilişkili anafilaksi öyküsüne sahip hasta premedikasyon protokolü.....	46
<b>Tablo 19.</b> Sık tekrarlayan idiyopatik anafilaksi profilaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları.....	47

**ŞEKİLLER**

Şekil 1. Anafilaksi.....	7
Şekil 2. IgE aracılı anaflaksi patofizyolojisi.....	8
Şekil 3. IgG aracılı anaflaksin patofizyolojisi.....	9
Şekil 4. Adrenalinin etki mekanizması ve sistemler üzerine olan etkileri.....	35
Şekil 5. Anafilaksi eylem planı.....	49

**REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER**

<b>ABD:</b> Amerika Birleşik Devletleri	<b>KVS:</b> Kardiyovasküler sistem
<b>ACE:</b> Anjiyotensin konverting enzim	<b>LT:</b> Lökotrien
<b>AİD:</b> Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği	<b>LTP:</b> Lipid transfer protein
<b>AİT:</b> Allerjen spesifik immünoterapi	<b>MAO:</b> Monoamin oksidaz
<b>Alfa-gal:</b> Galaktoz alfa-1,3 galaktoz	<b>MHH:</b> Mast hücre hastalıkları
<b>AOE:</b> Adrenalin oto-enjektörü	<b>MMAS:</b> Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu
<b>COX:</b> Siklooksijenaz	<b>NIAID:</b> <i>National Institutes of Allergy and Infectious Disease</i> , Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü
<b>EAACI:</b> <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> , Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği	<b>NSAİ:</b> <i>Non-steroidal anti-inflammatory</i> , Steroid dışı anti-inflamatuar
<b>ECMO:</b> Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu	<b>NO:</b> Nitrik oksit
<b>EIAN:</b> <i>Exercise-induced anaphylaxis</i> , Egzersize bağlı anafilaksi	<b>NOS:</b> Nitrik oksit sentaz
<b>FEIAN:</b> <i>Food-related, exercise-induced anaphylaxis</i> , Besin ilişkili, egzersize bağlı anafilaksi	<b>e-NOS:</b> Endotelial nitrik oksit
<b>FEV1:</b> Zorlu vital kapasitenin ilk 1 saniyesindeki zorlu ekspiratuar hacim	<b>i-NOS:</b> <i>inducible</i> nitrik oksit
<b>FPIES:</b> <i>Food protein induced enterocolitis syndrome</i> , Besin proteininin tetiklediği enterokolit sendromu	<b>PAF:</b> Platelet aktive edici faktör
<b>GİS:</b> Gastrointestinal sistem	<b>PAF-AH:</b> PAF-asetil hidrolaz
<b>HAE:</b> Herediter anjiyoödem	<b>PG:</b> Prostaglandin
<b>ICD:</b> <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>	<b>SCLS:</b> <i>Systemic capillary leak syndrome</i> , Sistemik kapiller kaçış sendromu
<b>IA-A:</b> <i>Idiopathic anaphylaxis-Angioedema</i> , İdiyopatik anafilaksi-Anjiyoödem	<b>SIDS:</b> <i>Sudden infant death syndrome</i> , Ani bebek ölümü sendromu
<b>IA-G:</b> <i>Idiopathic anaphylaxis-Generalized</i> , İdiyopatik anafilaksi-Yaygın	<b>SKİT:</b> Subkutan immünoterapi
<b>IL:</b> İnterlökin	<b>SLİT:</b> Sublingual ve oral immünoterapi
<b>İM:</b> İntramüsküler	<b>STAT:</b> Signal transducer and activator of transcription
<b>İV:</b> İntravenöz	<b>TNF:</b> Tümör nekroze edici faktör
	<b>TNFR:</b> Tümör nekroze edici faktör reseptörü
	<b>sTNFR:</b> Çözünebilir ( <i>soluble</i> ) tümör nekroze edici faktör reseptörü
	<b>VİT:</b> Venom İmmünoterapisi

## GİRİŞ

Anafilaksi, son yıllarda sıklığı diğer allerjik hastalıklarla paralel olarak giderek artan, hızla ortaya çıkan, ölüme neden olabilen ciddi bir sistemik allerjik reaksiyondur (1-3). Potansiyel ölüm riskine rağmen doğru ve hızlı tedavi yaklaşımları ile bu risk en aza indirilebilir. Hasta ve yakınlarının düzenli eğitimleri ile tekrarlar önemli ölçüde engellenebilir.

Anafilaksi yaşamı tehdit eden bir acil durum olması nedeniyle her branştan hekimlerin belirti ve bulgularını bilmesi ve ilk tedaviyi uygulaması gereklidir. Bu rehber, tanısı ve tedavisi ile hasta ve yakınlarının eğitimlerini ön plana alacak şekilde anafilaksi hakkında olabildiğince geniş ve güncel bilgileri bütün Türk hekimlerine sunmak amacıyla hazırlanmıştır. Rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (AİD) yönetim kurulunun önerisi üzerine AİD Anafilaksi Grubu önceliğinde ülkemizde anafilaksi konusunda yetkin öğretim üyeleri tarafından hazırlanmıştır.

Rehberde sunulan bilgiler aşağıda listelenen kanıt ve öneri düzeyleri göz önüne alınarak düzenlenmiştir (4).

## KANITA DAYALI TIPTA KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

### Kanıt Düzeyi

<b>Ia</b>	Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş meta-analiz kanıtı
<b>Ib</b>	En azından bir randomize kontrollü çalışma kanıtı
<b>IIa</b>	En azından randomize olmayan bir kontrollü çalışma kanıtı
<b>IIb</b>	En azından bir adet diğer tip yarı deneysel çalışma kanıtı
<b>III</b>	Deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıt (karşılaştırma, korelasyon, olgu kontrol çalışmaları)
<b>IV</b>	Uzman komite raporları veya görüşleri veya saygın otoritelerin klinik deneyimleri, ya da her ikisi
<b>LB</b>	Laboratuvar temelli çalışmalardan elde edilen kanıt
<b>NR</b>	Belirtilmemiş

### Öneri Düzey

<b>A</b>	Direkt olarak Kanıt I'e dayanan öneri
<b>B</b>	Direkt olarak Kanıt II'ye dayanan ya da Kanıt I'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
<b>C</b>	Direkt olarak Kanıt III'e dayanan ya da Kanıt I veya Kanıt II'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
<b>D</b>	Direkt olarak Kanıt IV'e dayanan ya da Kanıt I, Kanıt II veya Kanıt III'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
<b>NR</b>	Belirtilmemiş

## ANAFİLAKSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Anafilaksinın, bebekler de dâhil olmak üzere tüm yaş gruplarında sıklığı artmaktadır. Amerikan Anafilaksi Epidemiyolojisi Çalışma Grubu 2006 yılında hazırladığı raporda 100 000 de 50-2000 anafilaksi atağı görülebileceğini, yani yaşam boyu anafilaksi prevalansının %0.05-2.00 arasında olabileceğini bildirmiştir. Avrupa'da da benzer sonuçlar elde edilmiş, yaşam boyu prevalans %0.3 olarak tahmin edilmiştir. Son 5 yıldaki yayınların ışığında daha net rakamlara ulaşılmış ve yıllık insidansın 100 000'de 50-112 arasında olduğu ve prevalansın %0.3-5.1 arasında değiştiği rapor edilmiştir (5,6).

Anafilakside mortalite sıklığı, hem hekimlerin tek bildirdiği olgular, hem de ulusal sağlık kayıtları incelendiğinde 0.35-1.06/milyon hasta/yıl olarak bulunmuştur. Çocuklara nazaran adolesan ve erişkinlerde ölüm sıklığı daha yüksektir. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir araştırmada ölüm sıklığı çocuklarda %0.4 saptanmıştır (6,7). Anafilaksi sıklığı son 10-15 yılda 5-7 kat artmasına rağmen mortalitede artış olmaması sevindiricidir. Halen tekrarlayan anafilaksilerin önlenememesi önemli bir sorundur. Özellikle atopik veya venom allerjili bireyler başta olmak üzere hastaların %26.5-54.0'ünde anafilaksi tekrarlamaktadır (6).

Anafilaksi epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz olgu serilerine, sağlık merkezleri ve hastanelerdeki hasta kayıtlarına ve genel toplumda prevalansı araştıran çalışmalara dayanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda pek çok faktör sonuçları etkileyebilir. Bu faktörler arasında olguları çalışmaya alırken anafilaksi tanı kriterlerine nedenli bağlı kalındığı en önemlisidir (6,8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir toplum taramasında bildirilen ve gerçek sıklık arasında yaklaşık 5 kat fark olduğu bulunmuştur (9). Ulusal sağlık kayıtlarındaki ICD kodları üzerinden yapılan değerlendirmelerde ise tam tersi beklendiğinden daha düşük sonuçlar alınmaktadır. Bu kayıtlarda "anafilaksi" yerine sıklıkla "diğer allerjik hastalık" kodu kullanılmaktadır. Bu kod ile kaydedilmiş hastalar tekrar değerlendirildiğinde %31-51'inin aslında anafilaksi kriterlerine uyduğu gösterilmiştir. "Anafilaktik şok" gibi çerçevesi daha keskin çizilmiş kodlarla araştırma yapılsa bile pozitif prediktif değer %38-72 arasında değişmektedir (6). Türkiye'de İstanbul'daki hastanelere başvuran hastalarda ICD-10 üzerinden yapılan bir çalışmada yıllık insidans 100 000'de 1.95 olarak tahmin edilmiştir (10).

Ulusal sağlık kayıtlarında adrenalın oto-enjektörü yazılan hastaların değerlendirilmesi de anafilaksi epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler verebilir. Bu yöntemle yapılan araştırmada Kanada'da sıklık %0.95 bulunmuştur (11). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı kayıtlarından oto-enjektör reçetesi verilen 843 hastaya telefon ile ulaşıp anafilaksi öykülerinin sorgulandığı bir çalışmada ortalama yaş 21.4±17.3 yıl bulunmuş; 10 yaş altında erkeklerde, 10 yaş üzerinde ise kadınlarda daha sık anafilaksi olduğu belirlenmiştir (12).

## Anafilaksi Epidemiyolojisi Üzerinde Etkili Faktörler

Anafilaksi son 10 yılda neredeyse 7 kat artmıştır. Bu artış sadece farkındalığın artması ile açıklanamaz. Bu artışta besin allerjisindeki artış önemli bir faktördür ve bilhassa 5 yaş altında anafilaksi görülme sıklığının artmasına neden olmuştur. Çocuk acil servislere başvuran küçük çocuklarda sıklık ABD'de %0.18-%0.45 bulunmuştur. Kanada'da 2016 yılında yapılan araştırmada aynı bölgede 4 yıl önce yapılan araştırmaya göre anafilaksi geçiren çocuk sayısının ikiye katlandığı bildirilmiştir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada anafilaksi geçiren çocuklar arasında 2 yaş altı grubunun tüm olguların %43'ünü oluşturduğu belirlenmiştir (14).

## RİSK FAKTÖRLERİ

Anafilaksi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri astımlı olmak, astım şiddetinin yüksek olması, beta-blokör ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri kullanımınıdır (15-26). Risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

## PATOFİZYOLOJİ

Anafilaksi, mast hücre ve bazofil kaynaklı mediyatörlere bağlı aniden ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (27). Anafilaksi çoğunlukla besinler, ilaçlar ve arı venomunun tetiklediği immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır, ancak non-immünolojik mekanizmalar da mast hücre ve bazofil degranülasyonuna neden olarak anafilaksi gelişiminde rol oynayabilmektedir (Şekil 1) (28). İmmünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan anafilaksinın önemli bir kısmı IgE aracılı iken, hayvan modellerinde IgG aracılı anafilaksi de tanımlanmıştır (29,30).

**Tablo 1. Anafilaksi için risk faktörleri****Yaşa bağlı faktörler**

- Bebekler: Anafilaksi, özellikle de ilk atak ise fark edilemeyebilir; hasta belirtileri tanımlayamaz
- Ergenler ve genç-erişkinler: Yaşları nedeniyle risk alma, vurdumduymazlık gibi davranışlar sergileyebilirler ve bilinen uyarılardan yeterince kaçınmayabilir; sürekli adrenalin oto-enjektörü taşımayabilirler
- Gebelik: Yoğun ve çeşitli ilaç kullanımı (örn. beta-laktam antibiyotikler) ve tıbbi/cerrahi girişim olasılığı (örn. sezaryen uygulanması) perioperatif ve lateks anafilaksisi gibi iyatrojenik nedenlerle anafilaksi riski oluşturabilir
- Yaşlılar: Ek hastalıklar ve ilaçlar nedeniyle anafilaksiye bağlı ölüm riskleri yüksek

**Ek hastalıklar**

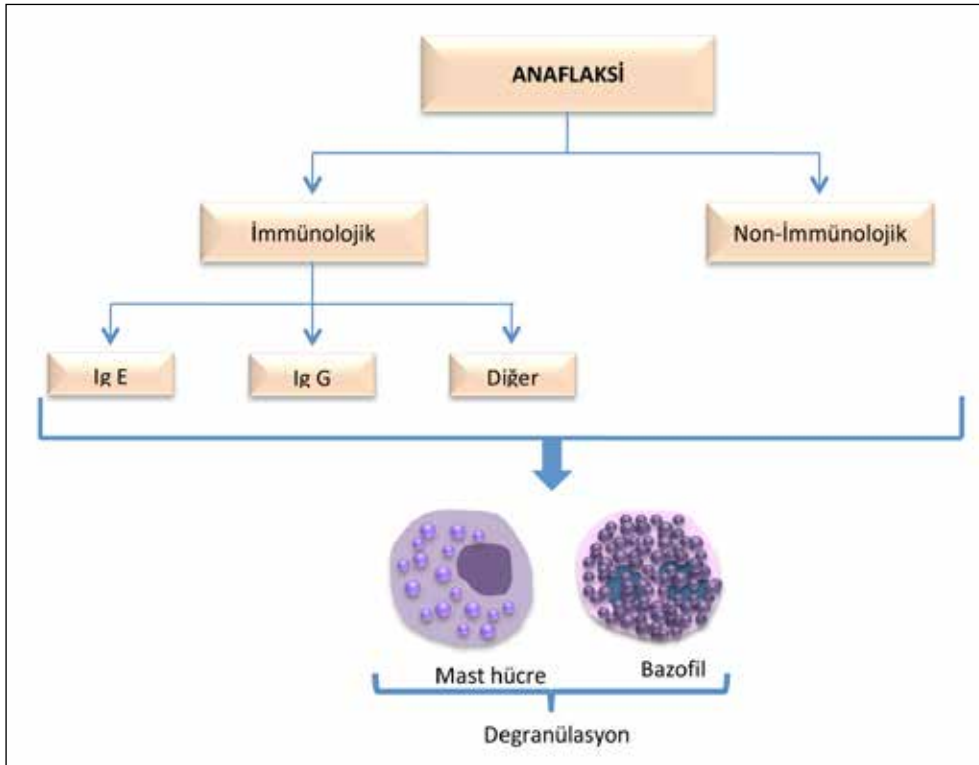
- Astım ve diğer kronik solunum yolu hastalıkları
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Mastositozis
- Allerjik rinit ve Atopik dermatit (egzema): Atopik hastalıklar besin, lateks ve egzersiz ilişkili anafilaksi için risk faktörüdür ama çoğu ilaç ve venom anafilaksileri için risk faktörü değildir
- Psikiyatrik/psikolojik hastalıklar: Hastanın riskli davranışlarda bulunma eğilimi

**İlaçlar**

- Beta-adrenerjik blokörler:
- Anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri:
- Sedatifler, antidepresanlar, narkotikler, bağımlılık yapan/uyuşturucu amaçlı kullanılan ilaçlar, alkol: Hasta, uyarınları ve belirtileri fark edemez

**Anafilaksiyi şiddetlendiren yardımcı faktörler**

- Egzersiz: Besin veya ilaç (non-steroid antiinflatuar ilaçlar) ilişkili veya sadece egzersiz ile
- Akut enfeksiyonlar
- Ateş
- Duygusal stres
- Rutin dışı işler: Seyahat
- Premenstruel dönem

**Şekil 1. Anafilaksi.**

## İmmünolojik Anafilaksi

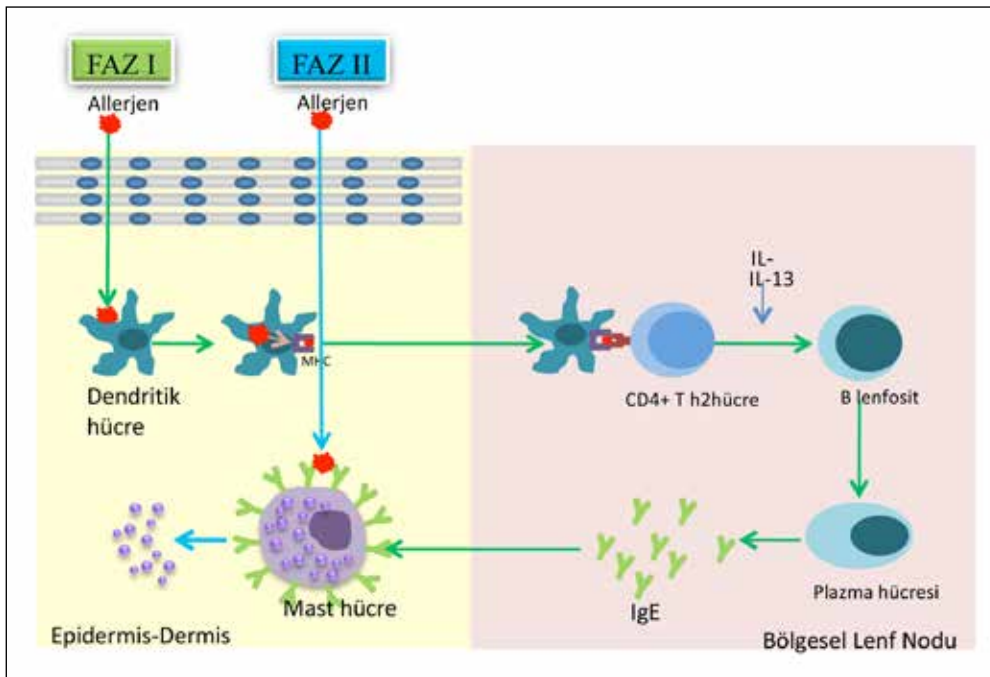
Anafilaksi patogeneğinde esas olarak iki immünolojik mekanizma söz konusudur: 1) İnterlökin (IL)-4 ve IL-4 reseptörüne bağımlı olan IgE aracılı anafilaksi 2) IgE'den bağımsız ve daha fazla antijene ihtiyaç duyan IgG aracılı anafilaksi (29,31). Bu iki mekanizma dışında, hayvan modellerinde immün kompleks ve kompleman aracılı anafilaksi de tanımlanmıştır (32).

**IgE aracılı anafilaksi:** İmmünoglobulin E aracılı anafilaksi hem hayvan modellerinde hem de insanlarda gösterilmiştir ve klinik pratikte gördüğümüz anafilaksi olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (29,31). Besinler, venomlar, lateks ve ilaçların çoğu ile meydana gelen anafilaksi IgE aracılı gerçekleşmektedir. IgE aracılı anafilaksi, allerjenin mast hücre ve/veya bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlere (FcεRI) bağlı konumdaki iki veya daha fazla IgE'ye çapraz bağlanması sonucu gelişir. Bağlanma sonrası aktive olan hücrelerin salgıladığı mediyatörler ve sitokinlere bağlı klinik bulgular ortaya çıkar (32). IgE aracılı anafilaksi de rol oynayan patofizyolojik yolak iki fazda gerçekleşir. Birinci fazda duyarlanma, ikinci fazda ise allerjenle tekrar karşılaşıldığında mast hücre/bazofil degranülasyonu meydana gelir (Şekil 2).

**IgG aracılı anafilaksi:** IgG aracılı anafilaksi hayvan modellerinde gösterilmiştir ancak henüz insanlarda

gösterilememiştir (29). IgG aracılı anafilaksinın mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir. Her ne kadar klinik gözlemler insanlarda ortaya çıkan allerjen kaynaklı anafilaksinın çoğunluğunun IgE aracılı olduğunu düşündürse de, yüksek miktarda allerjenle meydana gelen anafilaksilerin bir kısmında veya anafilaksi geçiren ancak deri testi ya da in vitro yöntemlerle allerjen spesifik IgE saptanamayan olgularda IgG aracılı anafilaksi söz konusu olabilir (29,34). Literatürde, IgG anti-IgE antikoları (omalizumab) ve diğer monoklonal antikor alan bazı olgularda IgG aracılı anafilaksi bildirilmiştir (35,36). Munoz-Cano ve ark lipid transfer protein (LTP) ilişkili besin anafilaksisi olan olgularda, hem anti-LTP IgG1 ve IgG3 hem de anti-LTP spesifik IgE varlığını göstermişlerdir. Bunun yanı sıra aktivasyon reseptörü olan FcγRI gen ekspresyonunda da artış saptanması nedeniyle bu olgularda anafilakside hem IgG hem de IgE'nin rol oynadığını öne sürmüşlerdir (37). Aynı çalışmada nötrofil aktivasyon belirteçlerinde anlamlı artış olması, anafilaksi sırasında mast hücre ve bazofillerin yanı sıra nötrofillerin de aktive olduğunu düşündürmektedir. Ancak insanlarda mekanizmanın tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

**İmmün kompleks / kompleman ilişkili anafilaksi:** Bazı ilaçlar hayatı tehdit eden anafilaksiye eden olmaktadır ancak ilaç spesifik IgE saptanamamaktadır. Bu ilaçlarla (ör: protamin) meydana gelen anafilakside ilaç ve IgG'den



Şekil 2. IgE aracılı anafilaksi patofizyolojisi.



oluşan immün komplekslerin kompleman sistemini aktive ederek reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (32). Kompleman sistemini aktive eden immün kompleksler C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin üretimini sağlar. C3a'nın sıçanlarda ve insan hücre kültüründe mast hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir (38). Ayrıca C3a'nın IgG aracılı mast hücre aktivasyonuna sinerjistik etki göstererek aktivasyon reseptörü olan FcγRI ekspresyonunu iki kat artırdığı saptanmıştır (39).

Kompleman aktivasyonu sonucu gelişen reaksiyonlardaki klinik bulguları IgE aracılı reaksiyonlardan ayırt etmek zor olsa da bazı karakteristik bulguları vardır. Reaksiyon daha önce o ilacı kullanmamış olan hastada ilk maruziyet sonrası meydana gelir ve tekrar eden karşılaşmalarda reaksiyon olmaz veya daha hafif reaksiyonlar görülür. Ayrıca reaksiyonlar infüzyon hızının azaltılması, steroid ve anti-histamin ile premedikasyon uygulanmasına cevap verir.

### Non-İmmünolojik Anafilaksi

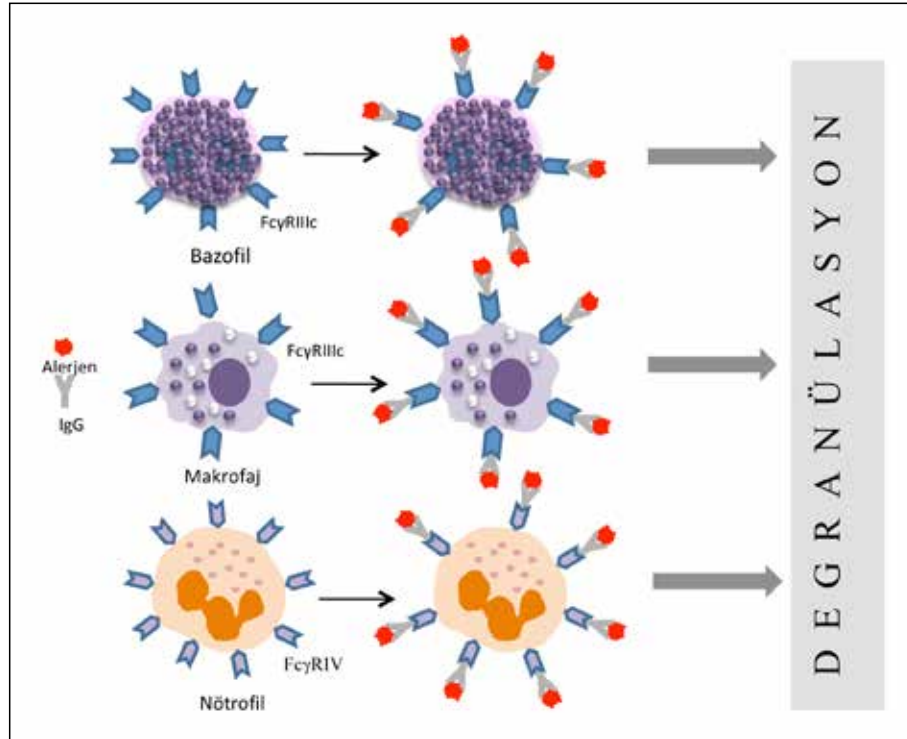
Anafilaksiye neden olan non-immünolojik faktörler arasında egzersiz, soğuk ve çeşitli ilaçlar (opiatlar, vankomisin, radyokontrast madde, siklooksijenaz [COX]-1 inhibitörleri) yer almaktadır. Non-immünolojik

anafilakside mast hücrelerin hangi mekanizmalar ile aktive edildiği ve mast hücre veya bazofillerin anafilaksi patofizyolojisinde hangi ölçüde yer aldığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

### Anafilakside Rol Oynayan Kimyasal Mediyatörler

Anafilaksi sırasında mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu sonucu birçok farklı biyokimyasal mediyatörler, kemokinler ve sitokinler salınır. Bunlardan bir kısmı hücre içerisindeki granüllerde önceden oluşturulmuş olan histamin, triptaz, heparin ve karboksipeptidaz gibi mediyatörler; bir kısmı ise yeni üretilen platelet aktive edici faktör (PAF), prostaglandin (PG) D<sub>2</sub>, lökotrien (LT) B<sub>4</sub> ve sisteinil lökotrienlerdir (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>).

**Histamin**, anafilaksidedeki belirti ve bulguların büyük çoğunluğunda rol oynar. Dört histamin reseptörü vardır (H1, H2, H3, H4). H1 reseptörlerin uyarılması ile vasküler düz kas gevşer, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış meydana gelir; mukus viskozitesi artar; ekstravasküler düz kaslarda kasılma, bronkospazm, gastrointestinal sistem (GİS) ve uterusu spazm meydana gelir; Kardiyovasküler sistemde (KVS) taşikardi ve koroner vazospazm gelişir (40). H2 reseptörlerin uyarılması ile vasküler düz kas gevşer, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış



Şekil 3. IgG aracılı anafilaksin patofizyolojisi.

meydana gelir; mukus sekresyonu artar; uterusu gevşeme meydana gelir; kalp hızını ve ventriküler kasılmayı artırır (miyokardın oksijen ihtiyacı artar) (40). H3 reseptörlerin uyarılmasının sempatik sinirlerin presinaptik terminallerini uyararak noradrenalin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Köpeklerde yapılan bir anafilaksi modelinde H3 uyarısını bloke etmenin hipotansiyonu düzeltmede faydalı olduğu ortaya konmuştur (41). H4 reseptörlerin kemotaksis ve mast hücrelerden sitokin salınımını uyardırma rolünün olduğu ve kaşıntıya katkısının olabileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir ancak insanlarda yeterli veri bulunmamaktadır (42,43). Serum histamin düzeyi ile anafilakside görülen KVS bulguları arasında korelasyon gösterilmiştir.

**Triptaz**, esas olarak mast hücrelerde bulunur ancak bazofillerde ve myeloid prekürsör hücrelerde az miktarda triptaz içerir. Triptazın farklı formları vardır. Beta-triptaz enzimatik olarak aktif olan formudur, sekretuar granüllerde depolanır ve degranülasyon sırasında salınır. Triptaz kompleman sistemi, koagülasyon yolağı ve kinin-kallikrein kontakt sistemini aktive edebilir. Bu yolların aktivasyonu sonucu anjiyoödem, hipotansiyon ve dissemine intravasküler koagülopati gelişebilir (40). Triptaz düzeyleri ile anafilaksi şiddeti arasında genellikle korelasyon mevcuttur ancak allerjenin karşılaştığı mast hücre alttipine göre triptaz düzeyleri değişebilmektedir. Bağ dokusundaki mast hücrelerde triptaz düzeyi yüksek iken, solunum sistemi ve GİS mukozasında bulunan mast hücreleri daha az triptaz içermektedir (44). Dolayısıyla besin ilişkili anafilaksilerde triptaz düzeyi ile korelasyon daha zayıf olabilmektedir.

**Kimaz**, ACE'den bağımsız olarak anjiyotensin 1'in anjiyotensin 2'ye dönüşümünü uyararak, anafilaksi sırasında meydana gelen hipotansiyonun şiddetinin azaltılmasında rol oynuyor olabilir. **Heparin** ise triptaz aktivitesini düzenler, kompleman aktivasyonunu, pıhtılaşmayı, plazmini ve kallikreini inhibe eder (45).

Araşidonik asit, lipooksijenaz ve COX yolağı ile **lökotrien**, **prostaglandin** ve **PAF** gibi çeşitli proinflatuar mediyatörlere dönüşür. Bu mediyatörler bronkospazm, hipotansiyon ve eriteme neden olurlar (40). Lökotrien B4 bifazik ve uzamış anafilaktik reaksiyonlarda rol oynayabilirken, LTC4 mast hücre degranülasyonunu artırır (40). Lökotrien D4 ve E4 güçlü bronkokonstrüktörlerdir ve mikrovasküler geçirgenliği artırır (46). Prostaglandin D2 vazodilatasyon, vasküler

geçirgenlikte artış ve bronkokonstrüksiyona neden olurken aynı zamanda nötrofil kemotaksisi ve eozinofil aktivasyonunda da rol oynar (47). Hayvan modellerinde **PAF** ve **PAF-AH** antagonistlerinin anafilakside etkili olduğu gösterilmiştir (48). İnsanlarda yeterli olmasa da veriler giderek artmaktadır. PAF'ın akciğer ve dolaşımdaki mast hücrelerden histamin salınımını uyardığı ve anafilakside mast hücre aktivasyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir (49). Prospektif, kontrollü bir çalışmada anafilaksi şiddeti ve serum PAF düzeyi ile pozitif korelasyon, PAF-AH düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır (50). Aynı grup retrospektif olarak değerlendirildiğinde PAF-AH aktivitesi düşük olanlarda fatal yer fıstığı ilişkili anafilaksinın daha sık olduğu saptanmıştır.

**Nitrik oksit** (NO), güçlü bir otokoid vazodilatör olup, vasküler tonusun ve bölgesel kan basıncının kontrolünde rol oynar (51). H1 reseptörlerin uyarılması ile çeşitli NO sentaz (NOS) izoformları ile l-argininden NO sentezlenir. Üç NOS izoformu vardır. Endotelial NOS (eNOS) ve nöronal NOS fizyolojik ve anti-inflatuar fonksiyonlar için düşük düzeyde NO üretir. Bunların aksine, inflamasyon ilişkili "inducible" NOS (iNOS) ise aşırı miktarda NO üretimine neden olur ve septik şoktaki kardiyovasküler bulgularda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle anafilakside de iNOS'in benzer etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (52). Ancak hayvan modellerinde, PAF aracılı anafilakside kritik mediyatörün eNOS olduğu saptanmıştır (53). İnsanlarda ise henüz veri bulunmamaktadır. Nitrik oksitin hem olumlu hem de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Mast hücreden mediyatör salınımını inhibe eder, broşyal düz kası gevşetir ve vasküler geçirgenliği artırır. Dolayısıyla bronkospazmı azaltırken hipotansiyonu artırır. Anafilaksideki net etkileri ise vasküler düz kasta gevşeme ve geçirgenlikte artıştır (54).

Bu mediyatörlerin yanı sıra anafilakside çeşitli sitokin ve kemokinler de rol oynamaktadır. **IL-4** ve **IL-13** anafilaksiye erken cevapta rol oynayan önemli sitokinlerdir. Hayvan modellerinde anafilaksinın **IL-4Ra** bağımlı IL-4 ve IL-13'ün STAT-6'yı aktive etmesine bağımlı olduğu gösterilmiştir (29). Th17 hücreler tarafından üretilen **IL-25**, eozinofiliyi uyardırma ve dokuda IL-4, **IL-5** ve IL-13 ekspresyonunu artırmaktadır (55). Hayvan modellerinde **IL-33**'ün antijenden bağımsız olarak mast hücre degranülasyonu ve sistemik anafilaksiye neden olduğu gösterilmiştir. Henüz insanlardaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, perioperatif anafilaksi geçiren beş atopik hastada IL-33

düzeyleri atopik ve non-atopik kontrollere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (56). Bu sitokinlerin aksine, regülatuar T lenfositler mast hücreden histamin salınımını baskılayarak anafilaksiyi inhibe ederler (57).

Sonuç olarak, immünolojik ve non-immünolojik birçok farklı mekanizma ile anafilaksi meydana gelmektedir. Anafilakside rol oynayan temel hücreler mast hücre ve daha az oranda bazofiller iken, henüz insanlarda tam olarak gösterilmemiş olmakla birlikte makrofaj ve nötrofil gibi farklı hücrelerin de anafilaksi gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. Anafilaksi patogenezinin tam olarak aydınlatılması, yeni tedavilerin geliştirilmesine ve anafilaksiye bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasına katkı sağlayacaktır.

## UYARANLAR

Yaş gruplarına göre anafilaksi uyaranları genel olarak benzer kabul edilir. Çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde besinler ilk sırayı alır; besinleri, venomlar ve ilaçlar takip eder. Erişkinlerde ve yaşlılarda venomlar ve ilaçlar daha sık etkenler olarak karşımıza çıkar. Erişkin ve yaşlılarda idiyopatik anafilaksi de çocuklardakine oranla daha sıktır (7,58,59).

Anafilaksinin besin uyaranlarının bir kısmı bütün dünyada benzer sıklıklarda görülebilirken bir kısmı yerel beslenme alışkanlıkları, besinlerin hazırlanması ve maruziyet tipine göre coğrafi değişkenlikler gösterebilir. Gelişmiş batılı ülkelerde (ABD ve bazı Avrupa ülkeleri) ve bazı Asya ülkelerinde inek sütü, yumurta, yerfıstığı, kuruyemişler, deniz kabukluları ve balıklar anafilaksiye en sık neden olan besinlerdir. Bazı Avrupa ülkelerinde meyveler, Orta Doğu'da susam, Türkiye'nin Doğu Karadeniz Bölgesinde sığır eti, Asya'da karabuğday, pirinç ve nohut daha sık nedenler olarak görülmektedir (7,60-64).

Anafilaksiye neden olan venom kaynakları da bölgesel farklılıklar gösterir. En sık araştırılan venomlar Hymenoptera takımına (bal ve yaban arıları, ateş karıncaları) ait böcek venomlarıdır. Ülkemizde arı sokmalarına bağlı venom anafilaksileri görülmektedir ve bunlar içinde de balarısı venomuna bağlı anafilaksiler daha sıktır (7).

Bütün ilaçlarla anafilaksi gelişebilir. Antibiyotikler, ilaç anafilaksilerinin en önde gelen nedenleridir. Antibiyotikler içinde de beta-laktam grubu antibiyotikler ilk sırayı almaktadır. Non-steroidal antiinflatuar

ilaçlar, kemoterapi ilaçları (asparaginazlar, carboplatin, doxorubicin), biyolojik ajanlar (cetuximab, rituximab, infliximab ve nadiren omalizumab gibi monoklonal antikorlar) günümüzde ilaç anafilaksisinin önde gelen nedenleri arasında sayılabilir (65-67).

Tanısal girişimler için kullanılan ajanlar içinde anafilaktik etkisi en çok bilineni radyokontrast maddelerdir (68). Perioperatif dönemdeki anafilaksiler nöromusküler blokürlere (suxamethonium, rocuronium), hipnotiklere (thiopental, propofol), opioidlere, antimikrobial ilaçlara, protamine, klorheksidine, latekse ve dekstran gibi kolloid plazma genişleticilere bağlı olabilir (69,70).

Anafilaksi, özellikler intradermal testler olmak üzere deri testleri, besin ve ilaç yükleme testleri, allerjen-spesifik immünoterapi ve ilaç desensitizasyonu sırasında da gelişebilir (62,66,71-73).

Çocuk oyuncularından tıbbi cihazlara kadar günlük yaşamın hemen her alanında kullanılan lateks (kauçuk) de önemli bir anafilaksi nedeni olarak sayılmalıdır. Lateks, mesleki allerjilerin de önde gelen nedenleri arasındadır (74).

İdiyopatik anafilaksi tanımı, olası bütün anafilaksi nedenleri dışlandıktan sonra kullanılmalıdır (75). Bunun için ayrıntılı bir öykü, açık ve gizli olası allerjenlerle deri testleri ve serum spesifik IgE ölçümleri, seçilmiş hastalarda yükleme testleri gerekebilir. İdiyopatik anafilaksi için yapılan etiyolojik tanı testleri sırasında galaktoz alfa-1,3 galaktoz (alfa-gal) gibi beklenmedik uyaranlar tespit edilebileceği gibi (76) mastositöz ve klonal mast hücre hastalıkları (18) gibi durumların tanısı da konulabilir.

## BELİRTİ ve BULGULAR, TANI KRİTERLERİ

Anafilaksi tanısı yaygın kabul görmüş klinik kriterleri (Tablo 2) kullanarak öykü ve fizik muayene yardımıyla konulmaktadır (77) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi C**). Öykü, bir hastanın anafilaksi olup olmadığını ve nedenini belirlemek için en önemli araçtır (25) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi C**). Öykü alınırken, olayın ne zaman ve nasıl olduğu, ne kadar sürdüğü, herhangi bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı, potansiyel ve muhtemel tetikleyiciler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Anafilaksi genellikle ilk uyaranla karşılaştıktan sonraki ilk 2 saatte ortaya çıkmakla birlikte nadiren görülebilecek geç olguları da atlamamak için (alfa-gal anafilaksisi), hastanın son 4-6 saat içinde kullandığı ilaçlar ve tükettiği besinlerin neler olduğu, olay

**Tablo 2. Anafilaksi tanı kriterleri**

Aşağıdaki 3 kriterden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde anafilaksi olasılığı çok yüksektir

- 1. Akut olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği) VE AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ**
  - a. Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) /bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
  - b. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
- 2. Hastanın olası bir allerjen ile karşılaşmasından sonra hızla (dakikalar-saatler içinde) aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması**
  - a. Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği)
  - b. Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) / bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
  - c. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
  - d. İnatçı gastrointestinal belirtiler (örn. kramp tarzında karın ağrısı, kusma)
- 3. Hasta için bilinen bir allerjen ile karşılaştıktan sonra (dakikalar-saatler içinde) kan basıncının düşmesi**
  - a. Bebek ve çocuklarda: Yaşa uygun sistolik kan basıncının düşüklüğü veya sistolik kan basıncında >%30 düşme
  - b. Erişkinlerde: Kan basıncı <90 mmHg veya hastanın bazal değerinden >%30 düşme

**PEF:** Zirve ekspiratuar akım

gelişmeden önce böcek veya arı sokması olup olmadığı, olay egzersiz esnasında gelişti ise olayın olduğu yer (ev, iş, okul), egzersiz sırasında gelişmedi ise olaydan önce sıcak, soğuğa maruziyet ve olayın cinsel aktivite sırasında gelişip gelişmediği sorulmalıdır. Besin ilişkili anafilaksi, seminal sıvı ilişkili anafilaksi ve idiyopatik anafilaksi atopik bireylerde daha fazla görüldüğünden hastanın atopi hikayesi de not edilmelidir. Ayrıca kadınlarda anafilaksi atağı ile menstrüel siklus arasındaki ilişki de sorgulanmalıdır (25).

Anafilakside genellikle, en az iki organ sistemi tutulumu söz konusudur, ancak bazı durumlarda sadece bir organ sisteminde tutulum olması (KVS'de hipotansiyon) tanı için yeterli kabul edilebilir. Anafilaksi için herhangi bir tanısal kriter grubu %100 duyarlılık ve özgüllük sağlamasa da 2004'te Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (*National Institutes of Allergy and Infectious Disease*, NIAID) tarafından yapılan panelde geliştirilen ölçütlerin tanıda yardımcı olduğu gösterilmiştir (Tablo 2) (26). Bu ölçütlerin doğruluğu bir acil servis ortamında geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %97, %82, %98 ve %69 olarak saptanmıştır.

Anafilaksi belirtileri ve bulguları, genellikle allerjen ile karşılaştıktan sonra 2 saat içinde ortaya çıkar (78).

Besin allerjisinde bu süre 30 dakikaya kadar düşebilirken, parenteral ilaç uygulamalarında veya böcek sokmalarında reaksiyon çok daha hızlı başlayabilir (79).

Anafilaksinin klinik bulguları dâhil olan organ sistemlerine bağlıdır. Anafilaksi belirtileri arasında en sık görülen cilt bulgularıdır (80,81). Bununla birlikte, anafilakside cilt bulguları hiç görülmeyebilir veya başlangıçta bulunmayabilir. Solunum ya da KVS bulguları hayati tehlike için en önemli belirteçlerdir (33). Solunum sistemi bulguları çocuklarda, kardiyovasküler sistem bulguları ise erişkinlerde daha sık görülür (82-88). Anafilakside etkilenen sistemlere göre belirti ve bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tanı ölçütleri belirlenmiş olmasına rağmen, klinik tablonun değişkenlik gösterebilme özelliği tanıyı zorlaştırmaktadır. Anafilaksi, bazen hipotansiyon veya bilinç kaybı gibi ağır belirtiler olmadan hafif bir tablo olarak ortaya çıkabilir. Bazen de tablo hafif belirtilerle başlayıp ağırlaşarak ilerleyebilir. Bu nedenle hekimlerin anafilaksinin değişken tablosunu ve ilerlemesini tanıması önemlidir (79,89,90). Ölümcül veya ölümcüle yakın anafilaksi geçiren hastaların özelliklerini inceleyen çalışmalar, bu hastaların çoğunda önceki reaksiyonların ağır olmadığını göstermiştir (79). Hafif anafilaksinin gözden kaçırılmaması, yalnızca belirli bir olayın ilerlemesini önleyerek daha ciddi bir sonuca engel olduğu

**Tablo 3. Anafilaksinin belirti ve bulguları**

Sistemler	Belirti ve bulgular	Görülme oranı (%)
Deri ve mukoza	Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntü Konjonktival eritem, göz yaşarması Dudak, dil, damak ve uvulada kaşıntı ve şişlik	80-90
Solunum	Burun: kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hapşırık Larinks: kaşıntı, darlık hissi, disfoni, seste kabalaşma, kuru-sert öksürük, stridor Akciğer: nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, derin öksürük, hışıltı/bronkospazm (azalmış PEF) Siyanoz	70
Gastrointestinal	Bulantı, kramp tarzında karın ağrısı, kusma, ishal, disfaji	30-45
Kardiyovasküler	Göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, mental değişiklik, hipotansiyon, sfinkter kontrolünün kaybı, şok, arrest	10-45
Nörolojik	Ölüm hissi, huzursuzluk, zonklayıcı baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon; bebek ve küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri (irritabilite, oyunu kesme, anne-babaya sıkıca yapışma, vb)	10-15
Diğer	Ağızda metalik tat, uterus kasılmaları (postpubertal)	

için değil, gelecekte tekrar eden anafilaksilerin önlenmesini sağladığı için de önemlidir.

Anafilaksi tanısının atlanmasının önemli nedenlerinden biri de deri ve mukoza bulgularının her zaman tabloya eşlik etmemesidir. Deri ve mukoza belirtileri anafilaksi olgularının büyük kısmında görülmesine ve en sık belirti olmasına rağmen bazen hiç mevcut olmayabilir (90,91). Diğer sistemlerin ikisi veya daha fazlasının bir arada tutulumu söz konusu olabileceği gibi, bilinen bir allerjene maruziyet sonrası tek başına hipotansiyon da anafilaksi olarak kabul edilir. Böyle durumlarda deri ve mukoza belirtilerinin olmamasının anafilaksi tanısını ortadan kaldırmayacağı akılda tutulmalıdır.

Anafilaksi klinik tablosundaki değişkenliğe etki eden bir diğer önemli durum hastanın yaşıdır. Özellikle 2 yaş altında anafilaksi tablosunun tanımlanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Bu yaş grubundaki anafilaksi belirtilerinin bir kısmı başka birçok nedene bağlı olarak görülebileceği gibi bebeklerin doğal hareketleri de olabilir. Yine bu dönemde tansiyon ölçümü gibi objektif değerlendirmelerin elde edilmesinde de sorunlar yaşanmaktadır. Bebekler belirtileri sözel olarak ifade edememekte, çoğu zaman sorun kendini yalnız huzursuzluk ve ağlama şeklinde göstermektedir. Bu nedenle 2 yaş altında belirtiler daha dikkatle değerlendirilmelidir.

Anafilaksinin seyri sırasında hastada düzelme görülmesinden sonraki 72 saate kadar (ortalama 6-8 saat) reak-

siyonun tekrar ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. Bu duruma “bifazik anafilaksi” denilmektedir. Bifazik anafilaksi şiddeti ilk reaksiyona benzer olabileceği gibi daha hafif veya çok daha ağır, hatta ölümcül olabilir (92).

## LABORATUVAR

### Anafilaksi Tanısında Kullanılan Biyolojik Belirteçler

Günümüzde, anafilaksiyi tetikleyen allerjenin türüne ve vücuda giriş yoluna bakılmaksızın, anafilaksi sırasında yükselen ve henüz kesin olarak tanıyı doğrulayan biyolojik bir belirteç yoktur. Anafilaksinin tanısı dramatik seyri nedeniyle esas olarak klinik bulgulara göre konulmaktadır. Laboratuvar yöntemleri anafilaksi tanısında sınırlı bir öneme sahiptir. Ancak, ürtiker ve anjiyoödem olmaksızın ani gelişen kollaps ve şok tablolosunun tanısında laboratuvar testlerinin önemi daha fazla artmaktadır. Anafilaksi tanısına yardımcı laboratuvar testleri Tablo 4’te verilmiştir (93).

Anafilaksi sırasında serum/plazma triptaz, plazma histamin ve 24 saatlik idrarda histamin ve histamin metabolitlerinin (N-metil histamin) ölçülmesi şüpheli durumlarda tanıya yardımcı olabilir. Anafilaksi tanısında kullanılan laboratuvar tetkikleri arasında en önemlisi triptaz düzeyinin ölçülmesidir (**Kanıt düzeyi Ib, Öneri düzeyi B**). Serum/plazma triptaz düzeyinin anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan sonra en geç 3 saat içinde ölçülmesi önerilir (94). Triptaz için kan örneği alındıktan

**Tablo 4. Anafilaksi tanısında kullanılan güncel ve olası laboratuvar testleri (93).**

Mediyatör	Kan örneği alınması için önerilen zaman aralığı (pik zamanı)	Testin ticari kullanılabilirliği	Anafilaksi şiddeti ile korelasyon
<b>Önceden sentezlenen mediyatörler</b>			
Histamin (plazma)	0-30 dakika (5-10 dakika)	Evet	Evet
Histamin (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Evet	Evet
N-metil histamin (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Evet	Evet
N-metil imidazol asetik asit (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Hayır	Bilinmiyor
Triptaz (serum / plazma)	15 dakika-3 saat (60 dakika)	Evet	Evet
Kimaz (plazma / serum)	0-8 saat (bilinmiyor)	Hayır	Bilinmiyor
Heparin (plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Evet
<b>Dakikalar sonra üretilen yeni mediyatörler</b>			
Lipoksigenaz ürünü: LTE4 (24 saatlik idrarda)	Başlangıçtan sonra 24 saat içinde (bilinmiyor)	Evet (yalnızca birkaç ticari laboratuvar)	Evet
Siklooksigenaz ürünü: PGD2 (24 saatlik idrarda)	Başlangıçtan sonra 24 saat içinde (bilinmiyor)	Evet (yalnızca birkaç ticari laboratuvar)	Evet
Platalet aktive edici faktör	Bilinmiyor (çok kısa ömürlü 3-13 dakika; PAF-AH ile hızla metabolize olur)	Hayır	Evet
<b>Saatler sonra yeni sentezlenenler</b>			
IL-2 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IL-4, IL-13 (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
IL-5 (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
IL-6 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IL-10 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
TNF- $\alpha$ (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
sTNFRI (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IFN- $\gamma$ (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır

**PAF-AH:** PAF- asetil hidrolaz, **PGD2:** Prostaglandin D2, **LTE4:** Lökotrienler E4, **IFN- $\gamma$ :** İnterferon gamma, **TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör alfa, **sTNFRI:** Solubl tümör nekrozis faktör reseptör I

sonra mümkün olan en kısa sürede çalışılmalıdır, hemen çalışılacak ise kan örneğinin dondurulmasına gerek yoktur. Aynı gün içinde çalışma imkânı yoksa alınan kanın serumu ayrılıp dondurulmalı veya -20 °C saklanmalı ve 5-7 gün içinde analiz edilmelidir. Ancak -20 °C'de saklandığı takdirde triptaz düzeyinin 1 yıla kadar stabil kalabileceği bildirilmiştir (95-97). Triptaz düzeyi tipik olarak, allerjenin enjeksiyon yolu ile vücuda girdiği, ilaç ve venom anafilaksileri ile hipotansiyon ve şokun geliştiği şiddetli anafilaksi olgularının çoğunda yükselir. Buna karşın, besinler ile tetiklenen anafilaksilerde ve arteriyel

kan basıncının normal olduğu anafilaksilerde triptaz düzeyi artmayabilir veya hafif düzeyde artar (2,34,98) (**Kanıt düzeyi Ib, Öneri düzeyi B**).

Anafilaksi sırasında seri triptaz ölçümünün, bir kez ölçülen triptaz düzeyine göre, tanıya daha fazla yardımcı olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle anafilaksi düşünülen olgularda, serum triptaz düzeyinin reaksiyondan sonraki üç saat içinde ve reaksiyon tamamen düzeldikten 24 saat sonra olmak üzere, en az iki kez ölçülmesi önerilmektedir. Akut dönemde ölçülen triptaz düzeyi, bazal triptaz düzeyi

ile karşılaştırılmalıdır. Hastanın belirtileri düzeldikten 24 saat sonra ölçülen triptaz düzeyi, bazal değer olarak kabul edilmelidir. Reaksiyon sırasında ölçülen triptaz düzeyinin bazal düzeye göre %20+2 ng/ml artış göstermesi anafilaksi tanısını destekler. Serum triptaz düzeyinde artışa, anafilaksi dışında, sistemik mastositozis, bazı miyelodisplastik sendromlar, mast hücreli lösemi, ailesel alfa hipertriptazemi ve son dönem böbrek yetmezliğinde rastlanabileceği rapor edilmiştir. Bu nedenle anafilaksi tablosunun iyileşme döneminde serum triptaz düzeyinin normal ya da normal seviyeye yakın olduğunun gösterilmesi tanıda önemlidir. Buna karşın, hem akut dönemdeki triptaz düzeyi hem de bazal ölçülen triptaz düzeyi 11.4 ng/ml'den fazla ise, mastositoz veya klonal mast hücre bozukluğu tanılarının dışlanması gerekir. Ayrıca kişide heterofil antikorların varlığı triptaz düzeyinin yanlış pozitif çıkmasına neden olabilir. (99,100).

Anafilaksi olgularında kan histamin seviyesi 5–10 dakika içinde yükselip, 30–60 dakika içinde normal düzeyine döner (yarı ömrü ise yaklaşık 2-3 dakikadır). Salgılanan histaminin büyük bir kısmı 30 dakika içinde N-metil transferaz ve diamin oksidaz enzimleri tarafından sırasıyla N-metil histamin ve N-metil imidazol asetik asit'e metabolize olur (101). Bu metabolitler, dolaşımda histamin'den daha uzun süre kalır ve anafilaksinin başlangıcından sonra 30-60 dakika içinde plazma veya idrarda ölçülebilir. Anafilaksiden sonra tanısız amaçlı histamin veya histamin metabolitlerinin ilk 24 saatte toplanan idrar örneğinde ölçülmesi önerilmektedir. Ancak bu metabolitlerin düzeylerinin normal olması mast hücre aktivasyonunu ekarte ettirmez. Ayrıca anafilaksi olmadan idrar histamin ve metabolitlerinin düzeyi, "scombroid" balık zehirlenmesi ve histaminden zengin yiyeceklerin tüketilmesi sonucunda da yüksek ölçülebileceği unutulmamalıdır.

Plazma histamin düzeyinin anafilaksi olgularında tanı amacıyla pratikte kullanılması ve ölçümü son derece zordur. Ancak tanısız amaçlı serum histamin düzeyinin kullanılması düşünülüyorsa, kan örnekleri klinik tablonun başlangıcından sonraki 10 dakika- 1 saat arasında, geniş uçlu bir iğne ile alınmalı, +4 C° de taşınması sağlanmalı, hemen santrifüj edilmeli ve dondurulmalıdır. Reaksiyonun üzerinden bir saat geçmişse histamin düzeyinin yüksek olması beklenmez (102,103) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Serum matür beta triptaz, karboksipeptidaz A3, kimaz, PAF, bradikinin, IL-2, IL-6, IL-10, IL-33, çözünebilir tümör nekroze edici faktör reseptörü I (sTNFR1) ve idrar LTE4 ve 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -PGF<sub>2</sub> anafilaksi tanısını doğrulamada yararlı olduğu bildirilen diğer biyolojik belirteçlerdir. Günümüzde bazofil aktivasyon testi de, anafilaksinin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (25,50,104,105) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Anafilaksi çalışmalarının sonuçları, sisteinil lökotrenlerin tanıyı destekleyici bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiş, ancak anafilaksi şiddeti ile sisteinil lökotrien düzeyleri arasında korelasyonun zayıf olduğu saptanmıştır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Anafilaksi tanısına yardımcı mediyatörlerden biri olan PAF'ın, triptaz ve histamin ile karşılaştırıldığında reaksiyonun şiddeti ile daha iyi korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak anafilaksi sırasında artan PAF, PAF-asetil hidrolaz (PAF-AH) tarafından hızla metabolize edildiğinden konsantrasyonu 15-20 dakika içinde normal düzeye dönmektedir. Yarı ömrü 3 ila 13 dakika arasında değişir. Bu nedenle anafilaksi tanısında kullanımı zordur. Ancak anafilaksi tanısında, PAF üretiminin göstergesi olarak PAF-AH aktivitesi ölçülebilir. Düşük PAF-AH aktivitesi ile yükselmiş PAF düzeyi arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır (50,106) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

#### **Anafilakside Tetikleyicilerin Doğrulanması İçin Kullanılan Testler**

Anafilaksi olgularında yapılacak allerji testleri, tanı şüphesini doğrulamak, bilinmeyen etiyolojik ajanları tanımlamak ve yeni atakların önlenmesinin planlanması için gereklidir (Tablo 5).

Anafilaksi olgularında etiyolojik ajanın belirlenmesi için yapılan in vivo ve in vitro testlerin sonuçlarının öykü ile birlikte yorumlanması önerilmektedir. Testlerde pozitif saptanan allerjen kesin anafilaksi tanısını göstermediği gibi, tersine pozitif klinik öyküsü olan ve şüpheli allerjen ile yapılan testlerde de yalancı negatif sonuçlar saptanabilir.

Yanlış negatif test sonuçları aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir (107,108) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

- 1- Anafilaksi sonrası refrakter dönemde yapılan deri testleri negatif saptanabilir. Bu durumda testler 4-6 hafta sonra tekrarlanmalıdır.

**Tablo 5. Anafilaksi atağı için olası bir tetikleyicinin doğrulanması (1).**

- Allerjen deri testleri
  - Deri prik testi
  - İntradermal test (venom ve bazı ilaçlar için standardize edilmiştir)
- Allerjene spesifik IgE düzeyleri
- Allerjen provokasyon testi
  - Genellikle besinler veya ilaçlar ile yapılır
- Diğer provokasyon testleri
  - Egzersiz
  - Soğuk
  - Sıcaklık
  - Güneş ışığı
- İdiyopatik anafilaksi düşünülen hastalara yapılacak tetkikler
  - Daha önce tanınmayan bir tetikleyici arama
  - Bazal serum triptaz düzeylerinin ölçümü (normal değer <11.4 ng / mL)
  - Ciltte ürtikerya pigmentosa bulgusunun olup olmadığının araştırılması
  - Kemik iliği biyopsisi ve c-Kit mutasyon analizi

- 2- Anafilaksi atağı ile test arasında uzun bir zaman geçmişse tetikleyici allerjene karşı duyarlılık kaybolabilir. Bu nedenle deri testlerinin ve allerjen spesifik IgE ölçümünün reaksiyondan sonraki ilk 6 ay içinde yapılması tavsiye edilmektedir.
- 3- Anafilaktik reaksiyon IgE aracılı olmayan mekanizmalar ile gelişmiş olabilir.
- 4- Antijenler uygun olmayan koşullarda saklanmış olabilir.
- 5- Testlerin uygulama tekniğinde hatalar yapılmış olabilir.

#### AYIRICI TANI

Anafilaksi bazı klinik tablolar ile karışabilmektedir (Tablo 6). Bunlar arasında en sık görülenlerinden biri **vazovagal senkoptur**. Otonom sinir sisteminin istemsiz refleks uyarılması ile ortaya çıkan bu tabloda bradikardi, vazodilatasyon, hipotansiyon ve bilinç değişikliği vardır. Siyanoz olabilir; deri soluk, soğuk, aşırı terlidir; bulantı, kusma eşlik edebilir. Genellikle korku, stress vazovagal senkopu tetikler. Anafilakside en sık görülen bulgular olan ürtiker ve anjiyoödem eşlik etmeyişi, bronkospazmın olmayışı ayırıcı tanı açısından son derece önemlidir. Bir diğer önemli ipucu da anafilakside erken dönemde hipotansiyona bağlı refleks taşikardi görülürken vazovagal senkopta bradikardi olmasıdır (109) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

IgE'ye bağlı bir besin aşırı duyarlılık reaksiyonu **oral allerji sendromunda** çiğ sebze veya meyve yendikten hemen sonra dilde, dudaklarda, ağızda, boğazda, kulakta kaşıntı, kabarma ve/veya ödem olur ve anafilaksi ile karışabilir. Sıklıkla allerjik riniti olan adolesan ve erişkinlerde görülen bu tabloda polen ile çapraz reaksiyona giren besinlere karşı ağız içinde lokal mast hücre degranulasyonu olur. Ancak burada tablonun lokal olması, sistemik bulguların olmaması ile anafilaksiden ayrılır (61). (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**)

**Hereditör anjiyoödem (HAE)**, izole tekrarlayan anjiyoödemle seyreden, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Özellikle larinks tutulumu ile seyrettiğinde hem solunum hem de deri tutulumu olması ile anafilaksi ile karışır. Ancak HAE'de anjiyoödem ürtikerin eşlik etmeyişi en önemli ipucudur. HAE'de öyküde izole tekrarlayan anjiyoödem atakları vardır ve anafilaksi tedavisine yanıt vermez (110). (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**)

**Çin restoranı sendromu** (monosodyum glutamat veya sülfid içeren besinler) veya histamin içeren balık yenildikten sonra ürtiker, bulantı, kusma, terleme, baş ağrısı gibi akut gelişen belirtilerle ortaya çıkan "*Scromboidosis*" de anafilaksi ile karışabilir; öykü ayırıcı tanıda yardımcıdır. **Kızarıklık sendromuna** neden olan diğer nadir nedenler ayrıntılı alınan bir öykü ile anafilaksiden ayırt edilebilir. Daha çok erişkinlerde görülen miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler aciller ve



**Tablo 6. Anafilakside ayırıcı tanı (2,33,113) (Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D)**

Deri ve mukoza bulguları Ürtiker ve anjiyoödem Oral allerji (polen- besin) sendromu Mastositoz Hereditör anjiyoödem
Solunum sistemi bulguları Üst solunum yolu obstrüksiyonu (yabancı cisim aspirasyonu) Ciddi akut astım atağı
Kardiyovasküler hastalıklar Vazovagal senkop Pulmoner emboli Miyokard enfarktüsü Kardiyak aritmi Hipertansif kriz
Farmakolojik veya toksik reaksiyonlar Balık (uskumru) zehirlenmesi (histamin) Çin Restoranı Sendromu (monosodyum glutamat, sulfidler) İlaçlar (opiatlar, kalsiyum kanal blokörleri, vankomisin.. )
Kızarıklık ( <i>Flushing</i> ) sendromları Alkole bağlı Karsinoid sendrom Feokromasitoma Meduller tiroid karsinoma Vazo-intestinal peptid üreten tümörler (VIPoma) Post-menopozal
Şok Septik Hipovolemik Kardiyojenik Distribütif (Sistemik Kapiller Kaçış Sendromu)
Sindirim sistemi bulguları Besin proteininin tetiklediği enterokolit sendromu (FPIES)
Nöropsikiyatrik hastalıklar Hiperventilasyon sendromu Anksiyete, panik atak sendromu Vokal kord disfonksiyonu Epilepsi Psikoz Munchausen sendromu
Ani bebek ölümü sendromu (SIDS)

nöropsikolojik hastalıklarda deri bulgularının olmayışı anafilaksinin ayırıcı tanısında önemlidir (109,111) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Süt çocuğunda akut üst ve/veya alt solunum yollarında tıkanıklığa bağlı olarak ciddi solunum sıkıntısına yol açan nedenler anafilaksi ile karışabilir. Laringeal veb, vasküler halka veya malaziler gibi doğumsal anomaliler veya

yabancı cisim aspirasyonu, krup, bronşiolit, akut astım atağı ciddi kardiyovasküler yetmezlik tablosunda gelebilir. Ürtiker ve anjiyoödem gibi deri bulgularının olmayışı ve öykü ayırıcı tanıda yardımcıdır (112-114) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Süt çocuklarında görülen **ani bebek ölümlerinde** (*Sudden infant death syndrome, SIDS*) ayırıcı tanıda anafilaksinin de göz önünde tutulması önerilir, ancak bu konuda yeterli kanıt azdır (114) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Besin proteininin tetiklediği enterokolit sendromu (**FPIES**), çoğunlukla süt çocuklarında görülen bir gastrointestinal besin aşırı duyarlılığı tablosudur. Akut FPIES tablosu anafilaksi ile karışabilir. Bebekte sorumlu besini yedikten 1-3 saat sonra fişkırtır tarzda kusmalar, solukluk, letarji, hipotansiyon; bazı hastalarda 5-8 saat sonrasında da ishal gelişir. Ürtiker, anjiyoödem gibi deri bulgularının ve solunum bulgularının olmayışı ve besinin alınmasından sonra semptomların daha geç ortaya çıkışı ile anafilaksiden ayrılır (115) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Çocukluk çağında daha sık olarak kütanoz tipte (**ürtikerya pigmentosa**), erişkinlerde ise sistemik tipte görülen **mastositoz** tetiklendiğinde ani kızarıklık ve hipotansiyona yol açarak anafilaksi ile ayırıcı tanıya girer. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülen tipik deri bulguları ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bal arısı sokmasıyla veya ilaç kullanımıyla ağır anafilaksiye giren ancak venom veya ilaç allerjisi gösterilemeyen erişkinlerde ayırıcı tanıda bu hastalık akla gelmelidir (116,117) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**Sistemik kapiller kaçış sendromu** (*Systemic Capillary Leak Syndrome, SCLS*), daha çok erişkinlerde görülse de nadiren çocuk olgular da bildirilmektedir. Klinik tabloda akut gelişen ciddi hipotansiyon ile birlikte ödem görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte söz konusu olan kapiller geçirgenliğin ani artışı ile plazma sıvısının ve proteinlerinin ekstrasvazasyonu ve interstisyuma geçişidir. Çocuklarda SCLS'nda bir-iki gün süren ateş, halsizlik, soğuk algınlığı gibi prodromal bulguların oluşu anafilaksi ayırıcı tanısında önemlidir. SCLS'de ürtiker anjiyoödem gibi deri bulgularının olmayışı, hipotalbüminemi gelişmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (118-120) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Anafilaksinin ayırıcı tanısında yer alan bazı hastalıklar için yardımcı özellikler Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7. Anafilaksinin ayırıcı tanısında yardımcı özellikler (Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D)**

Hastalık	Benzerlikler	Ayırıcı Özellikler
Ürtiker	Yaygın ürtiker ve/veya anjiyoödem	Deri bulgularının izole olması
Oral allerji sendromu	Yüzde ürtiker ve anjiyoödem, dilde anjiyoödem, damakta kaşıntı, stridor	Belirtilerin yüz ve faringeal bölgede sınırlı kalması, sistemik bulguların eşlik etmeyişi
Ürtikerya pigmentosa	Deride kaşıntılı plaklar	Sistemlere ait belirtilerin olmayışı
Hereditör anjiyoödem	Yüzde anjiyoödem, stridor	Ürtiker eşlik etmez, anafilaksi tedavisine yanıtız
Yabancı cisim aspirasyonu	Stridor	Deri bulguları eşlik etmez
Ciddi akut astım atağı	Solunum sıkıntısı, hışıltı	Deri bulguları eşlik etmez
Vazovagal senkop	Bilinç değişikliği, hipotansiyon	Deri bulguları eşlik etmez, bradikardi olur.
Sistemik kapiller kaçış sendromu	Anjiyoödem, hipotansiyon	Ürtiker eşlik etmez, hipoalbuminemi, hemokonsantrasyon
Besin proteininin tetiklediği enterokolit sendromu (FPIES)	Tekrarlayan kusma, letarji, hipotansiyon	Deri bulguları yok, besin alındıktan 1-3 saat sonra tekrarlayan kusmalar, kusma ile ishalin arasında 2-4 saat ara olması

## ÖZEL DURUMLARDA ANAFİLAKSİ

### Gebelerde Anafilaksi

Gebelikte anafilaksi, anne ve bebekte ölümcül seyreden şiddetli bir reaksiyona yol açması ve hipoksiye bağlı ensefalopati geliştirmesi bakımından risk taşır (121). Progesteron hakimiyeti nedeniyle gebelikte anafilaksiye yatkınlık artar (122). Plasental histaminaz anafilakside salgılanan histamine karşı fetusa korur (123). Ancak annede hemodinamik durumun bozulması veya fetomaternal bariyer fonksiyonlarının azalması fetusta morbidite ve mortaliteyi artırır. Normal koşullarda IgE yapısındaki antikorlar plasenta yoluyla anneden fetusa geçemez. İntrauterin anafilaksi, allerjenlerin (besin) plasenta yoluyla fetusa geçmesi ve spesifik IgE üretilmesi ile açıklanır (124).

Doğum sancılarını başlatmak üzere verilen oksitosin, sağlık personelinin kullandığı lateks eldiven ve koruyucu antibiyotikler (penisilin, sefalosporin) gebelerde anafilaksiye neden olan en önemli allerjen kaynaklarıdır (33). Bunların dışında anafilaksiyi tetikleyen diğer faktörler gebe olmayanlar ile aynıdır.

Gebelerde anafilaksi tanısı klinik bulgulara dayalı olarak koyulur. Titizlikle alınan öykü ve fizik muayene bulguları tanı için laboratuvar bulgularından daha önemlidir. Gebelikte anafilaksin en önemli belirti ve bulguları: sırt ağrısı, uterus kasılmaları, zamansız doğum sancuları, genital bölgede kaşıntı ve fetal sıkıntı durumudur (125).

Gebe olanlarda anafilaksi yönetimi ve tedavisi, genel hatlarıyla gebe olmayanlardaki gibidir (33,124). Gebe uterusun vena kava inferiora bası yapmasını önlemek için hasta sol tarafına yarı yatar pozisyona getirilir. Plasental perfüzyonun idamesini sağlamak için sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde tutulmalıdır. Miyadında gebe olanlarda gelişen ve kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren anafilaksilerde göğüs üzerine ritmik olarak bası uygulanması riskli olabilir. Yirmi dört haftadan uzun süreli gebe olanlarda anafilaksi geliştiğinde ise fetal kalp atışlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Ayrıca uygun tedaviye rağmen hastanın hemodinamik bulgularının kötüye gitmesi durumunda acil sezaryen uygulanması da dikkate alınmalıdır. **(Kanıt düzeyi 4, Öneri düzeyi D)**

### Yaşlılarda Anafilaksi

İmmünolojik fonksiyonlar yaşlılıktan olumsuz etkilenir, antijenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtları birlikte azalır (126). İmmünolojik yaşlanma olarak adlandırılan bu durum tip-I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının da baskılanmasına neden olur. Dolayısıyla anafilaksi yaşlılarda erişkinlere göre daha az sıklıkla gelişir ve daha hafif bulgularla seyredir (127). Ancak anafilaksin tanısı, yönetimi ve tedavisi bazı küçük ayrıntılar dışında erişkinlere benzer.

Elli yaş üzerinde anafilaksi için en önemli tetikleyici faktörler ilaçlar (analjezik-anti-inflamatuar, antimikrobiyal), radyokontrast maddeler ve böcek sokmalarıdır (124,128). Anafilaksi, bilinen bir koroner arter

hastalığı olmayanlarda “akut koroner sendroma” neden olabilir (129,130). “*Kounis sendromu*” olarak adlandırılan bu duruma anafilaksi esnasında mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler (histamin, lökotrienler, PAF v.s) yol açar: infarktüs, aritmi veya anjinal ağrılar ortaya çıkar (99,131).

Hastanın kardiyovasküler durumu ve kullandığı ilaçlar (beta-blokür, ACE inhibitörü) yaşlılarda anafilaksi yönetimi ve tedavisini güçleştiren en önemli faktörlerdir (33,124). Burada anafilaksinin tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkacak kardiyak komplikasyonlar ile mevcut kardiyak durum dikkate alınarak karar verilmelidir. Ancak hiçbir yaş grubunda anafilaksi tedavisinde adrenalinin kesin kontrendike olduğu bir durum yoktur. (**Kanıt düzeyi 4, Öneri düzeyi D**)

### İlaçlara Bağlı Anafilaksi

İlaçlar, anafilaksi nedenleri arasında genel toplumda ikinci sırada; erişkinlerde ise ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca ölümcül anafilaksinin en sık nedenidirler (9,132). IgE aracılı mekanizmalarla anafilaksiye en sık yol açan ilaç gruplarının başında beta-laktam antibiyotikler ve nöromusküler bloke edici ilaçlar gelmektedir (9,33,133,134). Steroid dışı anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar ise IgE dışı mekanizmalarla oluşan anafilaksi sebeplerinin başında sayılmaktadır (132,135).

İlaç aşırı duyarlılıklarında tanı, genellikle öyküye dayanmaktadır. Bunun bir sebebi birçok ilaç için IgE aracılı duyarlılığı gösterecek uygun deri testi ekstresinin bulunmamasıdır (107). Anafilaksi geçirmiş hastalarda ilaç provokasyon testi, diğer tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı hastalarda yöntemin kâr/zarar oranı değerlendirilerek uygulanabilmektedir (136) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

İlaçla anafilaksi geçiren bir hastada söz konusu ilacın kullanımı klinik olarak zorunluysa ve söz konusu ilaca eşdeğer etkili alternatif bir ilaç yoksa ilaç desensitizasyonu, geçici tolerans indüksiyonu amacıyla yapılmalıdır. Bu işlem, söz konusu ilaca bağlı olarak farklı şekillerde uygulanabilir. Başlıca IgE aracılı reaksiyonlarda, paklitaksel ve diğer kemoterapötik ilaçlarda olduğu gibi IgE antikorundan bağımsız anafilaksilerde de yapılır. İlacın türü ve uygulanma yöntemine göre işlemin süresi farklılık göstermekle birlikte genellikle 4 ile 12 saat kadardır (137) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Bu işlem, hastaların monitörizasyon imkânı bulunan, anafilaksi dâhil acil

durumların tedavi edilebileceği deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Birçok antibiyotik sınıfı, insülin, kemoterapötik ajanlar, humanize monoklonal antikorlar gibi biyolojik ajanlar için desensitizasyon protokolleri tanımlanmıştır (138).

### Antibiyotikler

**Penisilin ve sefalosporinler** anafilaksi sebepleri arasında başı çeken antibiyotiklerdir. Penisiline bağlı anafilaksi geçiren hastalarda tanı için uygulanan major determinant benzylpenicilloyl polylysine ve minör determinant penisilin G deri testlerinin negatif prediktif değeri %95 ile %99 arasındadır (107) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Tek başına penisiline bağlı anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda sefalosporinlere bağlı hayati tehlike taşıyan reaksiyon riski, düşük de olsa bulunmaktadır (107) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**)

**Beta-laktam dışı antibiyotikler** ise daha seyrek olarak anafilaktik reaksiyonlara yol açar. Bu ilaçların çoğunda IgE aracılı reaksiyondan sorumlu metabolitler ve allerjenik determinantlar gösterilemediği için tanı daha zordur. İlaçların ticari formlarıyla yapılan deri testleri tanı için yol göstericidir. Deride tahriş yapmayan ilaç konsantrasyonu ile yapılan deri testinde elde edilen pozitif sonuç, ilaca spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterir. Testin negatif bulunması durumu ise yöntemin negatif prediktif değeri düşük olduğundan söz konusu ilaca karşı ilaç allerjisinin bulunmadığı anlamına gelmemektedir (139) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Vankomisin**, mast hücrelerinin direkt aktivasyonuna yol açarak IgE antikorlarından bağımsız olan ‘**kırmızı adam**’ sendromuna neden olur. Bu sendromda hızlı infüzyona bağlı olarak kaşıntı, eritem, yüz, boyun ve göğüs kafesinin üst bölgesinde kızarıklık, seyrek olarak da hipotansiyon gelişir. Bu tablonun vankomisine bağlı anafilaksiden ayırt edilmesi klinik olarak güç olabilmektedir. Bunun için tahriş yapmayacak konsantrasyonlardaki vankomisin ile deri testi yapılmalıdır. Vankomisin ile gelişen bu sendrom, infüzyon hızının yavaşlatılmasıyla önlenir (107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**)

### Steroid dışı anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar

**Steroid dışı anti-inflamatuar** ilaçların anafilaksiye sıklıkla yol açabileceği, oluşan klinik tablonun çok ciddi olabileceği de bildirilmektedir (140). Selektif COX-2 inhibitörleriyle bile anafilaksi görülebilmektedir.

Hastaların çoğunluğu tek bir NSAİ ilaçla anafilaksi tarif ederken yapısal olarak ilişkisiz NSAİ ilaçları tolere edebilmektedir (141) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Ancak birden fazla NSAİ ilaç grubuyla anafilaksi öyküsü bulunan hastalar da bildirilmiştir (142).

### ***Biyolojik ajanlar ve monoklonal antikorlar***

Biyolojik ajanlar ve monoklonal antikorlar büyük moleküler yapılarıyla anafilaksiye yol açabilmektedir (143,144). Biyolojik ajanlara bağlı anafilaksi geçiren hastalara deri testi uygulanmalıdır. Örneğin; rituksimab, infliksimab ve transtuzumaba bağlı allerjik reaksiyon geçiren hastaların çoğunda intradermal deri testleri pozitif saptanmıştır (144) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Deri testlerinin negatif prediktif değeri ise tam olarak bilinmemektedir. Anafilaksiden sorumlu biyolojik ajanın yerine kullanılabilir alternatif bir ilaç bulunmuyorsa hastada hızlı desensitizasyon ile geçici tolerans sağlanabilir ve ilacın uygulama aralarındaki süreye bağlı olarak her uygulamada desensitizasyonun tekrarlanması gerekebilir (107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Omalizumaba** bağlı anafilaksi olguları incelendiğinde hastaların büyük bir kısmında semptomların geç döneme başlayarak ilerleyebildiği görülmüştür (145). Bazı hastalarda hastaneye yatış gerekmiştir. Hangi hastaların anafilaksi için risk taşıdığı ise bilinmemektedir (107). Bu nedenle ilk üç uygulamada hastalar iki saat; takip eden uygulamalarda ise 30 dakika gözlem altında tutulmalıdır (107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Omalizumab evde ya da anafilaksinin tedavi edilemeyeceği bir ortamda uygulanmamalıdır. Omalizumab uygulamadan önce hastaya ilacın yararı, riskleri ve alternatif tedaviler anlatılarak onam formu doldurulmalıdır. Ayrıca uygulamadan önce hastaların vital bulguları kontrol edilmeli, astım kontrol testi ve solunum fonksiyon testleri ölçülmelidir. Hastalara anafilaksi belirti ve bulguları yanı sıra adrenalin oto-enjektörün kullanımı anlatılmalıdır. Bu nedenle omalizumab uygulanan her hastaya adrenalin oto-enjektörü yazılabilir ve omalizumab uygulaması sırasında ve uygulamadan sonraki 24 saat içinde yanlarında taşımaları tavsiye edilebilir (107) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**Setuksimab** ile oluşan anafilaksinin ilacın ağır zincirindeki Fab bölgesinde bulunan alfa-gale karşı oluşan IgE antikorlarıyla geliştiği saptanmıştır. Aynı IgE antikorlarının kırmızı ette bulunan galaktoz yapıdaki

karbonhidrat epitoplarına da bağlandığı ve böylece et ile duyarlılaşmış bu kişilerde ilacın ilk doz uygulamasında dahi anafilaksi gelişebildiği varsayılmaktadır (76).

### ***Kemoterapötik ilaçlar***

Kemoterapötik ilaçlar arasında sisplatin ve karboplatin gibi platin içeren ilaçlar ve paklitaksel gibi taksanlar en çok anafilaksiye yol açan ilaçlardır (146). Deri testleri, ilaçlara karşı duyarlılığı ve desensitizasyonun hangi dozdan başlanması gerektiğini göstermede yardımcıdır (147) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Tek başına karboplatine bağlı anafilaksi tarif eden ancak deri testi negatif saptanan hastalarda deri testleri tekrarlanmalıdır. Çünkü zaman içinde bu testlerin pozitifleştiği dolayısıyla desensitizasyon ihtiyacının ortaya çıktığı bildirilmektedir (148) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Bunun dışında hastaların yaklaşık %30'unda ilk infüzyonda akut anafilaktik reaksiyon görülmektedir ve hızlı desensitizasyon işlemi gerekmektedir (65). (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Bazı kemoterapötik ilaçların bileşeni olarak kullanılan heparin gibi maddeler ya da ilaçların çözülmesini sağlayan bazı solventler anafilaksiden sorumlu olabilir (149).

### ***Radyokontrast madde***

Radyokontrast maddelere bağlı istenmeyen etkilerin sıklığı %5-8 olarak bildirilmektedir. Anafilaktik tip reaksiyonların çoğu IgE aracılı değildir ve ilacın dozu ile konsantrasyonundan bağımsız olarak gelişmektedir. Ancak gelişen klinik, anafilaksiden farklı değildir. Tedavi gerektiren ciddi kusma, yaygın ürtiker, anjiyoödem gibi orta şiddetteki reaksiyonlar hastaların yaklaşık %1'inde gelişmektedir. Hayati tehlike taşıyan reaksiyonlar, yüksek osmolaliteli konvansiyonel ajanlarla %0.1'den daha az sıklıkta oluşmaktadır. Mortalite ise ortalama her 75000 hastada bir hasta olarak tahmin edilmektedir. Düşük osmolaliteli ajanların kullanımıyla anafilaktik reaksiyon riski konvansiyonel ajanlarla görülenlerin beşte biri oranında bildirilmektedir (107).

Radyokontrast maddeye bağlı anafilaktik reaksiyon geçirme riski taşıyan hastaların başında daha önce bu ajanlarla anafilaktik tip reaksiyon geçirmiş olan hastalar gelmektedir. Bu risk %16 ile %44 arasında bildirilmektedir. Ayrıca beta-blokör kullanan hastalar, kardiyovasküler hastalığı olanlar ve astımlı hastalarda daha ciddi reaksiyonlar beklenmektedir (107). Radyokontrast maddelerle gelişen anafilaktik reaksiyonlarda deniz mahsullerine maruziyetin etkisini, başka bir deyişle deniz

mahsullerindeki veya iyotlu solüsyonlardaki organik olmayan iyot seviyesinin radyokontrast maddelere bağlı gelişen anafilaktik reaksiyonlarla ilişkisini gösteren kanıt bulunmamaktadır (150) (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi B**).

Radyokontrast maddeye bağlı anafilaktik tip reaksiyon geçiren bir hastada daha sonraki uygulamalarda düşük osmolaliteli alternatif bir radyokontrast madde tercih edilmeli ve prednizon, difenhidramin ve efedrin gibi ilaçlarla yapılacak premedikasyonu takiben uygulanmalıdır (107) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Bu amaçla işlemden 13 saat, 7 saat ve 1 saat önce oral 50 mg prednizon ve yine işlemden 1 saat önce oral ya da intramusküler 50 mg difenhidramin önerilmektedir (151) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Eğer hastaya acilen radyokontrast madde uygulanacaksa vakit kaybetmeden intravenöz 200 mg hidrokortizon (veya eşdeğeri) yapılmalı, radyokontrast madde verinceye kadar her 4 saatte bir tekrarlanmalı ve yine radyokontrast maddeden 1 saat önce intramusküler 50 mg difenhidramin uygulanmalıdır (152) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Yakın zamanda radyokontrast maddeye bağlı, pozitif deri testi ya da bazofil aktivasyon testi ile kanıtlanmış IgE aracılı reaksiyonlar tanımlanmıştır. Erken tip reaksiyon geçiren hastalar arasında bu tür reaksiyonların sıklığı değişken olmakla birlikte daha çok ciddi reaksiyon geçirenlerde saptanmaktadır (107). Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada bu durum 122 hastanın 32'sinde (%26) tespit edilmiştir (153). Radyokontrast maddeye bağlı erken sistemik reaksiyon geçiren hastaların çoğu premedikasyon yöntemiyle bir sonraki radyokontrast madde uygulamasını tolere edebilmektedir. Bu nedenle bu hastalardaki pozitif test sonuçlarının klinik önemi henüz bilinmemektedir. Premedikasyona rağmen tekrarlayan anafilaktik reaksiyon geçiren hastalarda deri testleri IgE aracılı reaksiyonu göstermek amacıyla uygulanabilir. Bu testlerin negatif prediktif değeri de bilinmemektedir (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi B**). Ayrıca ilaç provokasyonları, yalancı negatif test sonuçlarının olabileceğini göstermiştir (154) (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi B**).

### Perioperatif Anafilaksi

Anesteziye bağlı anafilaksi sıklığı, kesin olarak bilinmemektedir. Klinik gözlemlere göre genel anestezi sırasında anafilaksi, lokal ya da spinal anesteziye göre daha fazla görülmektedir ve 1:10000 ile 1:20000 arasında değişen

bir sıklıkta bildirilmektedir. Bu değişken sıklık, uygulanan tüm anestetik maddelerin belirlenmesinde, tanıda ve anafilaksin fark edilmesinde yaşanan zorluklara bağlıdır (133,155).

Perioperatif anafilaksi sırasında deri belirtilerinin daha az gelişmesi, cerrahi sırasında anafilaksiyi maskeleyebilecek ya da taklit edebilecek fizyolojik değişikliklerin oluşması, vücudu kaplayan örtünün ürtiker gibi deri belirtilerinin fark edilmesini önlemesi, anestezi altındaki hastanın semptomları dile getirememesi ve çok sayıda ilacın aynı anda uygulanması gibi faktörler perioperatif anafilaksin tanınmasındaki başlıca zorluklardır (107). Daha önce anestezi sırasında anafilaksi geçirmiş olmak, mastositoz tanısı ve kadın cinsiyet perioperatif anafilaksi için başlıca risk faktörleridir (133,156).

Perioperatif dönemde geçirilen anafilaksin mortalitesi ve morbiditesi, diğer anafilaksilere göre daha yüksektir (107). Tahmini mortalitenin %1.4-6 civarında olduğu, hastaların %2'sinde ise beyin hasarının geliştiği bildirilmektedir (155). Perioperatif anafilakside bildirilen bu artmış riskin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak anafilaksiye neden olan ilaçlara intravenöz yol ile daha sık maruz kalınması, anafilaksin geç fark edilip tedavi edilmesi ve cerrahinin neden olduğu fizyolojik değişikliklerin hastalarda anafilaksi gelişimini kolaylaştırabilmesi gibi faktörler bunda rol oynayabilir (107).

Perioperatif anafilaksin patogenetik mekanizmaları çok çeşitlidir. İlk mekanizma, özellikle radyokontrast maddeler, opioidler ve nöromusküler blokaj yapan bazı ilaçlarda görülen immünolojik olmayan direkt mast hücre ve bazofil degranülasyonudur. Ayrıca antibiyotikler, ve latekse bağlı IgE aracılı anafilaksi ve özellikle kan transfüzyonlarında görülen IgE'den bağımsız immünokomplekslerin komplemanı aktiflediği immünolojik mekanizmalar ile de anafilaksi gelişebilmektedir (107). IgE aracılı anafilaksiler perioperatif anafilaksilerin %60'ını oluşturur ve diğerlerine göre daha ciddi seyretmektedir (155). IgE aracılı anafilaksi yapması muhtemel ajanlar arasında lateks, beta-laktam antibiyotikler, nöromusküler blokaj yapanlar, protamin, klorheksidin, IgA eksikliği olan hastalara yapılan IgA içeren kan transfüzyonları, barbitüratlar, izosulfan mavisi ve lenf nodu diseksiyonlarında kullanılan diğer boyalar sayılabilir (107).

Perioperatif dönemde bildirilen anafilaksilere en sık neden olan etkenlerin farklı toplumlarda aynı olmadığı görülmüştür (157). ABD’de antibiyotikler perioperatif anafilaksilerin %50’sinden; Avrupa’da ise nöromusküler blokaj yapan ajanlar %70’inden sorumludur (158,159). Bu nedenle anafilaksi söz konusu olduğunda bu dönemde kullanılan tüm ajanlar belirlenmeli ve araştırılmalıdır (157). Bu amaçla opioidler, nöromusküler blokaj yapan ajanlar, antibiyotikler gibi ilaçlar, kan ürünleri, boya maddeleri ve lateks göz önünde tutulmalıdır (107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Başlıca sorumlu **antibiyotikler** arasında beta-laktamlar ve vankomisin gelmektedir. Beta-laktam antibiyotikler IgE aracılı anafilaksiye yol açarken vankomisin hem direkt mast hücrelerinden mediyatör salınımına hem de IgE aracılı reaksiyonlara neden olur (107).

**Nöromusküler blokaj yapan ajanlar** hem IgE aracılı hem de IgE’den bağımsız mekanizmalarla anafilaksiye yol açabilir (160). Bu ilaçların ilk uygulamasında görülen anafilaksiden ve grup içinde yaklaşık %70 sıklıkta görülen çapraz reaksiyonlardan tersiyer ya da kuaterner amonyum yapısı sorumlu tutulmaktadır (161). Çapraz reaksiyon, ilacın provokasyonunu sorunsuz tolere eden hastada yalancı deri testi pozitifliği şeklinde anlaşılabilir ve söz konusu nöromusküler blokaj yapan ajan yanlış olarak anafilaksiden sorumlu tutulmuş olur. Yapılarında aynı kuaterner amonyumu içermeleri nedeniyle çapraz reaksiyon veren ilaçlar arasında morfin, asetil kolin, kolin ve neostigmin sayılabilir. Nöromusküler blokaj yapan ajanlarla görülen her dört reaksiyonun üçü kadın hastalarda bildirilmektedir. Bu durum kozmetik ürünlerde bulunan amonyum bileşiklerle olan çapraz reaksiyonlara bağlanmaktadır (162). Bu nedenle alternatif ilacı belirlemede deri testlerinin tahmini değeri bilinmemektedir (163). Tanıda prik deri testleri, yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı ile altın standart kabul edilir İntradermal testler ise yalancı pozitiflik durumu göz önünde tutularak değerlendirilmelidir (164) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Deri testinde bir nöromusküler blokaj yapan ajana bağlı pozitif yanıt alınırsa çapraz reaksiyon nedeniyle diğer nöromusküler blokaj yapan ilaçlarla da deri testi yapılmalıdır (165) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Narkotikler** özellikle intravenöz yol ile verildiklerinde sıkça kızarıklık ve ürtikere, ayrıca anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir. Morfin, kodein ve meperidin dermisteki mast hücrelerindeki opioid reseptörlerini uyararak spesifik

IgE’den bağımsız olarak mast hücre degranülasyonuna yol açar. Morfin, meperidin, kodein ve methadon arasında çapraz reaksiyon görülmektedir. Fentanil ve türevleri ise bu reseptörlere bağlanmaz. İnfüzyon hızının yavaşlatılması, yan etkilerin ciddiyetini azaltır. Morfin ve fentanile bağlı nadiren IgE aracılı anafilaksiler bildirilmiştir. Narkotiklerle yapılan deri testleri, bu ilaçların spesifik olmayan histamin salınımına yol açması ve yöntemin prediktif değerinin bilinmemesi sebebiyle tanıda çok yardımcı değildir. Fentanil diğer opioidlerle karşılaştırıldığında daha az yalancı pozitif deri testi sonucuna neden olmaktadır (107) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**İndüksiyon ajanları**, anestezi sırasında görülen anafilaksi ataklarının %2’sine yol açmaktadır (133). Barbitüratlar genellikle IgE aracılı reaksiyona yol açar ve kadınlar erkeklerden 3 kat daha fazla etkilenmektedir (166). Barbitüratlar arasında çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Barbitürat dışındaki indüksiyon ajanları, örneğin benzodiazepinler, propofol, etomidat ve ketamin nadiren reaksiyona neden olur. Eski propofol preparatlarında bulunan hint yağı anafilaksiye yol açtığından günümüzde propofol yumurta fosfatidi içeren soya fasulyesi emülsiyonunda hazırlanmaktadır. Bu yeni preparatla allerjik reaksiyonlar oldukça nadir görülsede ürünün paketinde soya fasulyesi ve yumurta allerjisi için uyarı yazısı bulunmaktadır. (167). Propofolün mast hücrelerini etkileyerek direkt histamin salınımına yol açabildiği gösterilmiştir (157). Tiopental ise nadiren anafilaksiye yol açar. Daha önce ilaca maruz kalınması ve kadın cinsiyet başlıca risk faktörleridir. Tiopental direkt mast hücrelerinden histamin salınımına yol açabildiği gibi IgE aracılı reaksiyona da neden olur (157).

**Dekstran ve hidroksietil nişasta** gibi volüm genişleticiler, kan yerine kullanılan sıvı replasman ürünleridir. Dekstran bazı bakteriyel antijenlerle çapraz reaksiyona yol açabildiğinden ilk infüzyonda anafilaksiye neden olabilir. Bu ürünlerle anafilaksi %0.1’den az hastada görülür (107). Reaksiyon IgG aracılığıyla geliştiğinden tanıda IgE aracılı test yöntemleri yardımcı olmamaktadır (168) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Jelatin içeren plazma genişleticilerinde ise jelatin duyarlılığına bağlı anafilaksi bildirilmektedir. Bunlarda hem IgE aracılı hem de IgE’den bağımsız mekanizmalar sorumludur (169) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Hidroksietil nişasta ile ciddi reaksiyonlar %0.006 sıklıkta bildirilmektedir. IgE aracılı mekanizmalar seyrek de olsa rol oynayabilmektedir. Bu nedenle deri testleri tanıda yardımcıdır (170) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Kan transfüzyonları**, anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Kırmızı kan hücrelerinin uyumsuzluğunda olduğu gibi spesifik IgG antikoları rol oynar ve komplemanların aktivasyonu C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin oluşumuna yol açar. Transfüzyondan sonraki ilk altı saat içinde ortaya çıkan transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı sırasında gelişen hipotansiyon, hipoksi ve nefes darlığı, anafilaksiyi taklit edebilir ve transfüzyona bağlı ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır (171).

**Protamin**, heparinin antikuagülan etkilerini geriye çevirmek için kullanılır ve hem IgE aracılı hem de IgE'den bağımsız anafilaksiye yol açabilir. Bazı çalışmalarda protamine bağlı reaksiyonu tetikleyen faktörler olarak daha önce NPH insülin kullanmış olmak, balık allerjisi, ve diğer ilaçlara allerji olarak gösterilmiştir (172).

**Klorheksidin**, sterilizasyonu sağlamak için kullanılan solüsyonlarda, cerrahi temizlikte çok sık kullanılır. Anestezi sırasında görülen anafilaksilerin yaklaşık %12'sinden klorheksidin sorumlu olabilmektedir (157). Bu hastalarda tanı için %0.5'lik klorheksidin diglukonat ile prik test; negatif bulunması durumunda ise %0.0002'lik dilüsyonla intradermal test uygulanır. Bazı hastalarda elde edilen pozitif sonuç, reaksiyonda immünolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. (173) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Bu testlerin prediktif değeri bilinmemektedir (107).

Canlı hücrelerin boyanmasını sağlayan boya **izosulfan mavisi**, metilen mavisi gibi diğer anilin boyaları özellikle meme kanserinde metastatik lenf bezlerinin belirlenmesinde kullanılır. Izosulfan mavisi ile %1-3 sıklıkta anafilaksi riski mevcuttur. Uzamış ya da bifazik anafilaksi bildirilmiştir. Patent V mavisi ile anafilaksi aynı sıklıkta, metilen mavisi ile ise daha seyrek görülmektedir (174).

**Lokal anestetik maddeler** yapılarında ester ya da amid grubu bulundurmalarına göre iki gruptur. Ester grubu içinde sık çapraz reaksiyon görülmesine rağmen amid grubu içinde seyrek bildirilmektedir. Lokal anestetik maddelere bağlı reaksiyon öyküsü olan hastalarda alternatif ilaçla deri testi ve subkutan provokasyon testleri uygulanmalıdır. Reaksiyona yol açan ilacın kendisi ve farklı gruptan alternatif bir lokal anestetik madde ile testler yapılmalıdır. Sırasıyla prik yöntemle başlanmalı, negatif bulunduğu intradermal teste geçilmeli ve yine negatif bulunması halinde ise artan dozlarla subkutan provokasyon yöntemi uygulanmalıdır (138,157) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Perioperatif anafilaksi geçiren bir hastada bir sonraki anesteziye sorumlu ajan kullanılmamalıdır. Bu amaçla sorumlu ajanı ve alternatif ilaçları bulmak için her hasta allerji merkezine yönlendirilmelidir. Allerji merkezlerine gönderilen hastaların yanında reaksiyonu ayrıntılı bir şekilde anlatan epikrizin, uygulanan tüm ilaçların ve maruz kalınan maddelerin tam listesinin bulunması ve ayrıca anafilaksiden önce maruz kalınan maddelerin belirtilmesi ve ameliyat sırasında alınan notlar, çizelgeler gönderilmelidir (157) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Anafilaksiye neden olan ajanın bulunması kısaca ilaçların uygulanma zamanı ile anafilaksi başlangıcı arasındaki ilişkinin belirlenmesine ve sadece belirli ajanlar için bulunan sIgE ölçümüne bağlıdır. Çünkü söz konusu ilaçlarla özellikle genel anestetiklerle provokasyon oldukça zor bir yöntemdir. Genel olarak cerrahi operasyonların ilk 30 dakikasında ortaya çıkan anafilaksinin antibiyotikler, nöromusküler blokaj yapan ajanlar ya da hipnotiklerle geliştiği; ilk 30 dakikadan sonra başlayan anafilaksilerden ise lateks, protamin, boyalar, plazma genişleticilerinin ya da kan transfüzyonlarının sorumlu olduğu görülmüştür (107). Anestezi sırasında gelişen anafilaksilerin çoğunluğu dakikalar içinde ve ön planda intravenöz ilaç uygulamalarına bağlı görülmektedir. Deriye, mukozaya uygulanan boyalar, antiseptik solüsyonlar, üretra veya peritonla temas eden lateks içeren ürünler ya da subkutan ilaçlar anafilaksiden sorumlu olduğunda ise söz konusu sorumlu ajanların emilmesine bağlı olarak anafilaksi 15 ile 30 dakikadan sonra gelişmektedir (156,157). Jelatin infüzyonunda da reaksiyon genellikle 15-30 dakika sonra görülmektedir (156). Sorumlu ajana karşı sIgE gelişimi ise söz konusu ajana önceden maruz kalınmaya, latekste olduğu gibi besin allerjenleriyle aralarındaki çapraz reaksiyonlara ya da nöromusküler blokaj yapan ajanlarda görüldüğü gibi diğer ilaçlarla aralarındaki çapraz reaksiyona bağlıdır (107).

Perioperatif dönemde anafilaksiden şüphelenildiği durumlarda anestezi ekibi tarafından serum triptaz tayininin yapılması önemlidir. Büyük bir çalışmada IgE aracılı perioperatif anafilaksilerin %68'inde; IgE'den bağımsız anafilaksilerin ise %4'ünde serum triptazı yüksek bulunmuştur (133) (**Kanıt düzeyi IIB, Öneri düzeyi B**). Bu nedenle normal serum triptaz düzeyi anafilaksinin olmadığını göstermemektedir (156) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Parenteral ilaç uygulamalarında ya da hipotansiyonun eşlik ettiği anafilakside daha çok yüksek olma eğilimindedir (99).

Allerji hekiminin dikkate alacağı tanı yöntemlerinin başında hastadan alınan ayrıntılı bir anamnez gelir. Bu nedenle anestezi hekiminin yazdığı ayrıntılı epikriz şüpheli ajanları belirlemede en önemli bilgiyi oluşturur. Bilinen allerjik hastalıklar, önceki anestezi sırasındaki reaksiyonlar, hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (157) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Sorumlu ajanın belirlenmesinde sIgE tayini yapılabilir. Ölçüm reaksiyon sırasında ya da reaksiyondan sonraki altı ay içinde yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan ticarî ekstreler suksametonyum, morfin, bazı antibiyotikler, lateks, klorheksidin ve tiopental gibi kısıtlı sayıda madde için bulunmaktadır. Etkenin bulunmasında yardımcı diğer uygulamalar, deri testleri, bazofil aktivasyon testi gibi yaygın kullanıma geçmemiş olan çeşitli in vitro testler ve provokasyon testleridir (157) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Perioperatif dönemde kullanılan ilaçlarla deri prik testleri ve negatif bulduklarında intradermal testler Ulusal İlaç Allerji Rehberi'nde belirtilmiş şemalara uygun olarak en erken reaksiyondan altı hafta sonra yapılmalıdır (138,155) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Eğer testlerin yapılması için altı hafta beklenmeden yapılma durumu olursa sadece pozitif testler dikkate alınmalı ve postoperatif altıncı haftada aynı testler tekrarlanmalıdır (155) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Testlerin değerlendirilmesinde özellikle nöromusküler blokaj yapan ajanlar ve opioid maddelerle görülen spesifik olmayan direkt histamin salınımı göz ardı edilmemelidir (175,176). İn vitro testler ise deri testlerine göre daha az duyarlıdır ve her iki yöntemin de prediktif değeri bilinmemektedir (107).

Deri testi amacıyla sulandırılan atracurium, rocuronium, mivacurium, cisatracurium dışındaki anestetik maddeler deri testinde kullanılmak üzere üç ay geçmemek kaydıyla +4 °C'de saklanabilir (177) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Lateks, penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler için deri testi ve in vitro sIgE ekstreleri bulunmaktadır (178) (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi B**). Nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, beta-laktam antibiyotikler ve barbitüratlarla deri testi yapılmalıdır. Birden fazla maddeye duyarlı bulunan bir hastada testlerin prediktif değeri bilinmediği için en az bir sonucun yalancı pozitif olduğu düşünülebilir. Bu durum özellikle nöromusküler blokaj yapan ajanlar ya da opioidler için söz konusudur. Bu ilaçlarda örneğin nöromusküler blokaj

ajanlarında deri testleri negatif olan alternatif ilaçların kullanımı güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Perioperatif dönemde anafilaksiye neden olan ilaçlar içinde yer alan lokal anestetik maddelerin, antibiyotik ve ağrı kesicilerin alternatiflerinin belirlenmesinde alternatif ilaçlarla ve geçirilen reaksiyonun şüpheli olduğu durumlarda ise ilaçların kendisiyle ilaç provokasyon testleri uygulanır. Anestetik ilaçlar için ise bu yöntem, ilaçların ciddi farmakolojik etkileri nedeniyle önerilmemektedir (157) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). İlaç provokasyonları, bu konuda donanımlı ve deneyimli allerji merkezlerinde her ilaç için tanımlanmış şemalara uygun olarak yapılmalıdır (138).

Bütün bu incelemelere rağmen belirli bir ajana karşı allerji gösterilemeyebilir. Bu durumda yüksek riskli ajanlardan kaçınma ve **genel önlemlerin** alınması gerekir (107) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Gelecekteki anestezi uygulamalarında alınması gereken **genel önlemler** şöyledir:

- 1) Anesteziden önce astımlı hastalar olabildikleri en iyi kontrol durumunda olmalıdırlar.
- 2) Özellikle anafilaksi sebebinin kesin olarak gösterilemediği hastalarda mümkünse beta-blokör ilaçlar kesilmelidir. Beta-blokör ilaçlar, anafilaksinin ciddiyetini artırabilir, adrenaline yanıtı azaltabilir. Ancak bazı hastalarda, örneğin beta-blokajın gerekli olduğu önemli kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda cerrahi öncesi ilacın kesilme konusu birçok disiplini içeren konsültasyonlar ile ele alınmalıdır.
- 3) ACE inhibitörleri, anafilakside gelişen fizyolojik kompensatuvar yanıtı etkileyebileceği ve bradikinine bağlı vasküler değişiklikleri arttırabileceği için anestezi öncesinde kesilebilir. Ancak bu konuda tartışmalı bilgiler bulunmaktadır. Bu ilaçların kesilme kararı, geçirilen reaksiyonun ciddiyetine ve anafilaksiye yol açan belirli bir sebebin olup olmamasına göre her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.
- 4) Mast hücre ve bazofillerden direkt histamin salınımına yol açan ilaçlar, örneğin morfin, vankomisin, kuaterner nöromusküler blokaj yapan ilaçlar özellikle peş peşe uygulanacaklarsa mümkün olan en yavaş şekilde infüze edilmelidir. Tercihen bu tür etkileri olmayan ilaçlar seçilmelidir.



- 5) Antibiyotikler, dikkatli hemodinamik monitörizasyon ile yavaş olarak verilmelidir. Yükleme dozları ya da ilk dozlar mümkünse anestezi öncesi hasta uyanık halde iken verilmelidir.
- 6) Anestezi öncesi bazal serum triptaz seviyesinin artmamış olması, anafilaksi riski taşıyan hastaların önceden belirlenmesi için yol gösterici olabilir. Bazal triptazın >11,4 ng/ml olması klonal mast hücre hastalıklarının; >20 ng/ml olması ise mastositozun varlığını düşündürmesi bakımından önemlidir (107).
- 7) Atopik kişiler ya da günlük hayatında latekse maruz kalan hastalarda latekse bağlı reaksiyon riskinin artma ihtimali akla getirilmelidir (157).
- 8) Daha önceki reaksiyondan sorumlu ilaçlar lokal anestetikler değilse lokal anestezi veya rejyonel anestezi, genel anesteziye tercih edilmelidir (157). Bu yöntemlerde nöromusküler blokaj yapan ajanların, hipnotik indüksiyon ajanlarının kullanılmaması, hastaların uyanık olup spontan solunum yapmaları, kaşıntı, dispne gibi semptomları fark edebilmeleri başlıca avantajlardır (107). Genel anestezi zorunlu ise ilk olarak volatil anestetikler uygulanmalıdır (157).
- 9) Daha önceki reaksiyon sırasında uygulanmış olan tüm ajanlar mümkünse bir sonraki cerrahide kullanılmamalıdır. Bu hastaların daha önce latekse maruz kaldığı varsayılarak lateksiz ortamda ameliyat edilmelidir. Ayrıca alternatif dezenfektanlar kullanılmalıdır (157).
- 10) Daha önce anestezi sırasında ciddi allerjik reaksiyon geçiren hastalar opere edilirken tüm ekip yeni bir anafilaksi için hazırlıklı olmalı, anafilaksi hızla tanınıp tedavi edilmelidir (157).
- 11) Antihistaminler ve steroidlerle yapılan premedikasyon sadece direkt histamin salınımı yapan ilaçlara bağlı reaksiyonların şiddetini azaltabilir ya da ilaçlara bağlı gelişen bronkospazm ve hemodinamik değişiklikleri önleyebilir (155) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Bu ilaçlara bağlı reaksiyonları önlemek için bu tür ilaçların birlikte kullanımı önlenmeli ve infüzyon hızları yavaşlatılmalıdır (157).
- 12) Allerjik rinit ya da astımı kontrol altında olan hastalar ya da perioperatif dönemde kullanılması muhtemel ilaç ya da maddeler dışındaki faktörlere allerjisi bilinen

hastalar anestezi sırasında görülen anafilaksi için riskli kabul edilmemelidir. Bu kişilerde anestezi hazırlığı sırasında sistematik ilaç duyarlılık testlerinin yapılması önerilmemektedir. Bu önerinin nedeni deri testlerinin yalancı pozitif veya negatif sonuçlar verebilmesidir (155).

Genel anestezi anafilaksi geçiren, daha sonra spinal ya da epidural anestezi alan hastalarda reaksiyon tekrarı bilinmemektedir. Spinal anestezi sırasında anestezinin uygulandığı bölgenin altında sempatektomi uygulandığı ve bu nedenle bazal kan basıncının azaldığı, böylece anafilaksi sırasında uygulanacak adrenalin ve benzeri sempatomimetik ajanlara karşı yanıtın azaldığı unutulmamalıdır. Bu durum, özellikle reaksiyondan sorumlu ilacın bulunmadığı hastalar için oldukça önemlidir. Spinal anestezi uygulanacak hastalarda da genel anestezi öncesi uygulanan genel önlemlerin alınması önemlidir (107).

Sonuç olarak perioperatif anafilaksin araştırılması için ayrıntılı bir anamnez alınmalı, olayın ayrıntıları öğrenilmeli, olay sırasında mast hücre mediyatörlerini ölçen testlerin sonuçları değerlendirilmelidir. IgE aracılı bir reaksiyondan şüphelenildiğinde söz konusu allerjenler için deri testleri, in vitro sIgE tayini yapılmalıdır. Perioperatif anafilaksi geçiren bir hastada bir sonraki anestezi öncesinde sorumlu ajan mevcut yöntemlerle bulunmalı, bulunamadığı durumlarda ise yüksek riskli ajanların kullanımı önlenmeli ve genel önlemler alınmalıdır. Spinal ya da epidural anestezi tercih edilmelidir (107).

### Lateks

Lateks allerjisi, atopi ve latekse düzenli maruziyet gibi risk faktörlerine bağlı olarak gelişmektedir (157). Lateks eski yayınlara bakıldığında perioperatif anafilaksilerin %20'sinden sorumlu tutulmaktadır. Ancak giderek daha az kullanımı bu oranı belirgin olarak düşürmüştür. Cerrahi koşullarda en önemli lateks kaynakları steril eldivenler, idrar kateterleri ve çeşitli sondalardır. Serum setleri, kan basıncı manşetleri gibi sert kauçuk malzemeler, lateks proteinini az içermektedir. Başlıca lateks içermeyen ürünler ise ambular, kateterleri bacağına bağlamaya yarayan bağlar, bandajlar, yapışkan petler, elektrot petleri, entübasyon tüpleri, infüzyon setleri ve portlarıdır (107).

Lateks allerjisi, eski cerrahiler ya da meslekî nedenlerle lateks eldivenlere, kateterlere sıkça maruz kalmış kişilerde, örneğin sağlık çalışanlarında ve spina bifidalı çocuklarda

daha çok görülmektedir (179). Bu risk grupları dışında medikal olmayan maruziyetler örneğin eldiven kullanımı, balonla temas gibi birçok neden latekse karşı duyarlanmaya yol açabilir. Latekse bağlı anafilaksi tanısı için lateks in vitro sIgE ve deri testi ekstreleri kullanılmaktadır (107). Deri prik testinin sensitivitesi ve spesifitesi in vitro spesifik IgE testinden daha fazladır (180) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Ayrıca lateks eldivenle yapılan provokasyon yöntemleri tanıda yardımcıdır (157).

Doğumdan itibaren tamamen latekssiz ortama maruziyet, latekse bağlı primer duyarlanmayı önleyebilmektedir. Spina bifidalı çocuklar ilk cerrahi ameliyattan itibaren tüm medikal ortamlarda latekse hiç maruz kalmadıklarında latekse karşı duyarlılık geliştirmemişlerdir. Sağlık personelinin pudrasız lateks eldiven ya da latekssiz eldiven kullanması latekse duyarlanma sıklığını azaltmıştır (155) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Bu nedenlerle ve lateks sublingual immunoterapinin etkinliğinin az olması nedeniyle bu tedavi yaygın uygulamaya geçilmemiştir (181) (**Kanıt düzeyi 1A, Öneri düzeyi A**).

#### Egzersiz ilişkili anafilaksi

Egzersiz ilişkili anafilaksi (*Exercise-induced anaphylaxis*, EIAN), anafilaksinın sadece egzersiz ile ilişkili olarak ortaya çıkmasıdır. Eğer anafilaksinın ortaya çıkması egzersiz öncesinde besin alımı (özellikle hastanın duyarlı olduğu bir besin) ile ilişkili ise besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi (*Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis*, FEIAN) terminolojisi kullanılır. Her iki tip anafilaksi tüm yaş gruplarında bildirilmiş olsa da genellikle adolesan ve genç erişkin hastalarda görülür. Erkeklerde biraz daha fazladır. Genellikle sporadiktir ama ailesel olgular da bildirilmiştir. (182,183).

Besine bağlı olsun ya da olmasın, EIAN'da semptomlar egzersizin herhangi bir aşamasında, hatta bazen egzersiz tamamlandıktan sonra ortaya çıkabilir. Erken semptomlar sıcak basması ya da kızarıklık (*flushing*), yaygın kaşıntı, ürtiker ve yorgunluk hissidir. Bu semptomlara rağmen egzersize devam edilmesi halinde klinik şiddetlenmeye başlar ve anafilaksinın bilinen tüm semptomları ortaya çıkar. Egzersizin sonlandırılması ile genellikle semptomlar düzeler, bazen (hafif şiddetli olgularda) tamamen ortadan kalkar. Bu nedenle, başlangıç semptomları ortaya çıkar çıkmaz egzersizi sonlandırmak, olduğu yerde kalmak hatta yardım aramak ya da hastaneye gitmeye çalışmak için bile

hareket etmemek çok önemlidir. (182,184). (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Bununla birlikte tablonun ölümle sonuçlanabilmesi de mümkündür (185). Ama bu tür fatal olgularda ölüm nedeni çoğu kez anafilaksi yerine başka nedenler ile örneğin kardiyak olaylarla ilişkilendirilmekte ve gerçek tanı gözden kaçırılmaktadır.

Hem EIAN hem de FEIAN'da atak sıklığı değişkendir. Genellikle ataklar her egzersizde ortaya çıkmaz. Bununla birlikte her egzersiz sonrası semptom yaşayan hastalar da vardır. Her egzersiz şiddetinde görülebilir fakat zorlu egzersizlerde daha fazla gözlenmektedir (21,186).

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilakside başta buğday olmak üzere tahıllar ve kabuklu deniz ürünleri etken olarak öne çıkmaktadır. Ancak literatürde FEIAN ile ilişkili çok sayıda besin bildirilmiştir (sebzeler, meyveler, baklagiller, et, inek sütü ve yumurta) (184,187). Genellikle hep aynı besinler semptomlara neden olur, ama bunun da istisnaları vardır. Hatta bazı hastalarda semptomların sadece farklı gıdaların birlikte alınmasıyla ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Gıdanın çiğ ya da pişmiş olması veya pişirilme şekli bile semptomların ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (188,189).

Egzersiz ilişkili anafilaksi ve FEIAN'da semptomların ortaya çıkmasını etkileyen faktörler de olabilir. Alkollü içecek alınmış olması, polen duyarlı hastalarda polen mevsiminde egzersiz yapılması, çok sıcak ya da soğuk havada egzersiz yapılması, ya da steroid dışı antiinflamatuvar ilaç alınması anafilaksinın daha kolay başlamasına neden olabilir (21,182).

Bu grup anafilaksilerde patogenez tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Klinik tablo mast hücre aktivasyonu ile salınan mediyatörlere bağlıdır. EIAN'da egzersiz sırasında mast hücrelerinin nasıl aktive olduğu net değildir. Egzersiz sırasında salınan endojen endorfinler ve gastrin mast hücre degranülasyonu ile ilişkili tutulmaktadır. FEIAN'da ise hastanın duyarlı olduğu besinleri egzersiz olmaksızın tolere edebiliyor olması gastrik permeabilite ile ilgili bir teorinin varlığını desteklemektedir. Bu teoriye göre; istirahat halinde, sindirilmemiş ya da tam sindirilmemiş besin antijenleri dolaşıma geçmezken, egzersiz sırasında gastrik permeabilite artmakta ve bu antijenler dolaşıma geçerek mevcut toleransı bozmakta ve anafilaksinın başlamasına neden olmaktadır. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç ya da alkol alımının anafilaksiyi kolaylaştırması da bu maddelerin gastrik permeabiliteyi artırıyor olmasına bağlanabilir (182,190).

Bu olgulara tanı koyabilmek için çok titiz bir değerlendirme yapmak gerekir. Atak öncesi, sırası ve sonrası anamnezin çok ayrıntılı olarak alınması şarttır:

- Atakların egzersizin belli bir aşamasında mı, yoksa herhangi bir aşamasında mı ortaya çıktığının tespiti önemlidir. Çünkü ileriye yönelik olarak hastaya emniyetli egzersiz düzeyi önerileri yapılabilir.
- Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi tanısını koymadan önce, besin alımıyla ortaya çıkan semptomların egzersiz ile ilişkisi ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve egzersizle şiddetlenmiş olan primer bir besin allerjisinin varlığı atlanmamalıdır.
- Egzersizin sonlandırılması ile semptomların azalıp azalmadığı iyi sorgulanmalıdır.
- Egzersiz dışında, vücut sıcaklığının artmasına neden olan diğer durumlarda da (en önemlisi sıcak banyo) semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı sorgulanmalı ve kolinerjik ürtiker ataklarından ayırımı yapılmalıdır.
- Egzersiz ilişkili anafilaksi ve FEIAN'da kolaylaştırıcı faktör olarak bilinen durumların (ilaçlar, alkol alımı vs) olup olmadığı sorgulanmalıdır.
- Egzersizin açık havada mı yoksa kapalı bir ortamda mı yapılmış olduğu öğrenilmelidir (hava durumu ile ilişkisi, ortamda spesifik allerjenlerin varlığı vs).
- Hastada solunum yollarıyla ilişkili bir allerjik hastalığın olup olmadığı ya da fiziksel ürtiker öyküsünün olup olmadığı bilinmelidir.
- Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilakside sorumlu olduğu tahmin edilen besinin egzersiz olmaksızın tolere edilip edilmediği öğrenilmelidir.
- Polen allerjisi olan hastalarda, besin ile ilişkili semptomların oral allerji sendromundan ayırımı yapılmalıdır.
- Yine FEIAN'da sorumlu besin araştırılırken, egzersiz öncesinde alınan destekleyici ürünlerin olup olmadığı da öğrenilmelidir ki bu konu sıklıkla gözden kaçırılmaktadır.

Genel olarak, EIAN'da ortaya çıkmış olan klinik bulgular anafilaksi ile uyumlu olmalı ve tabloyu açıklayacak başka bir neden bulunmamalıdır. Kabul edilmiş bir provokasyon testi yoktur, ayrıca negatif sonuçlu provokasyon testi tanıyı dışlayamaz. Bu nedenle EIAN'da provokasyon testi yapmak çok anlamlı değildir.

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilakside ise yine ortaya çıkmış olan klinik bulgular anafilaksi ile uyumlu olmalı, tabloyu açıklayacak başka bir neden bulunmamalı ve egzersiz öncesinde besin alımı olmalıdır. Belli bir besinin sorumlu olduğu düşünülüyor ise o besine karşı duyarlılığın varlığı (spesifik İgE varlığı) gösterilmelidir. Provokasyon testleri için de aynı şeyler geçerlidir, standardize bir test protokolü olmaması ve negatif sonuçların tanıyı dışlamaması FEIAN'da de provokasyon testlerini gereksiz kılmaktadır (182-184,190) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

Egzersiz ilişkili anafilaksi ve FEIAN tanısı koymadan önce ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar söz konusudur: (182,191).

- Egzersiz sırasında ortaya çıkan ani yorulma, dispne veya hipotansiyon kardiyak olaylara bağlı olabilir. Ayırıcı özellikler: kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem veya larinks ödemi gibi bulgular yoktur.
- Egzersize bağlı bronkospazm. Ayırıcı özellik: semptomlar havayolları ile sınırlıdır.
- Egzersizle oluşan reflü boğazda yanma, retrosternal yanma ya da öksürük gibi semptomlara neden olabilir. Ayırıcı özellik: semptomlar ilerleyici değildir ve kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem veya larinks ödemi gibi bulgular yoktur.
- Soğuk ürtikeri/anafilaksisi, sadece soğuk ortamda yapılan egzersizlerde semptomlar ortaya çıkıyorsa düşünülmesi gereken bir tanıdır.
- Kolinerjik ürtiker hem deri semptomlarına hem de masif mast hücre sekresyonu olmuş ise sistemik semptomlara neden olabilir. Ayırıcı özellikler: derideki lezyonlar küçük noktalar şeklinde kaşıntılı plaklardır. Ortaya çıkmasında egzersiz yapılması şart değildir, vücut sıcaklığının pasif olarak arttığı durumlarda da ortaya çıkar.
- Mast hücre hastalıklarının klinik veya öykü ile EIAN'dan ayırmak zordur. Anafilaksi atağı sırasında ve semptomsuz dönemde sürekli yüksek serum mast hücre mediyatör düzeyleri tanı için gereklidir.
- Besin allerjilerine bağlı reaksiyonlar egzersiz sırasında kötüleşebilir. Bu durumu FEIAN ile karıştırmak mümkündür.

Bu grup anafilaksilerde hastaya yaklaşımda üzerinde durulması gereken bazı önemli noktalar vardır: (182,183).  
**(Kanit düzeyi IV, Öneri düzeyi D).**

- Hasta ve/veya ailesi atakların özellikleri, atak tetikleyicileri (tespitedilmiş ise) ve atakları kolaylaştıran/kötüleştiren faktörler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Atakların prodromal belirtileri hasta tarafından bilinmeli ve ortaya çıkar çıkmaz egzersiz sonlandırılmalıdır.
- Gerekirse acil tedavi planına uygun olarak adrenalin uygulaması yapılmalıdır.
- Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilakside sorumlu besin tespit edilmiş ise egzersizden 4 saat öncesine ya da 1 saat sonrasına kadar alınmamalıdır.

Profilaktik birtakım tedaviler önerilmiş olsa da rutin olarak uygulanmaları yönünde yeterli kanıt yoktur.

#### **Mast Hücre Hastalıkları (MHH) ve Anafilaksi**

Mast hücre hastalıkları, mast hücrelerinin sayıca artması ya da aktivitelerinin artması veya her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanabilir. Mast hücre hastalıklarında genellikle etkilenen, yani mast hücrelerinin infiltre ettiği, doku ve organlara ait birçok belirti ve bulgu görülür (192,193):

- Deri ve yumuşak doku: Deri ve yumuşak doku tutulumlarında deride kızarıklık gözlenir. Mast hücre hastalıklarında kızarıklık, kural olmamakla birlikte, diğer organ ve sistem bulguları ile birlikte. Diğer nedenlere bağlı olabilen ve sadece boyun üst kısmında izole kızarıklık pek görülmez (192,194). Mast hücre hastalıklarında kızarıklık epizodiktir, genellikle terleme ile birlikte değildir ve saatler boyu devam edebilir. Deri semptomu olarak kızarıklık dışında kaşıntı, dermografizm ya da ürtiker/anjiyoödem de görülebilir.
- Gastrointestinal sistem: Karın ağrısı veya abdominal kramplar, retrosternal yanma, bulantı ve kusma ve bazen de ishal şeklindedir.
- Üst ve alt solunum yolu semptomları: Burun akıntısı ya da burunda konjesyon, nefes darlığı ve hışıltı şeklindedir. Bazen konjunktival şikayetler de bunlara eşlik edebilir.
- Kardiyovasküler semptomlar: Hipotansiyon atakları, buna bağlı başdönmesi ve senkop ya da aritmiler olarak görülebilir. Açıklanamayan hipotansif ataklar

kızarıklık ya da bulantı-kusma, karın ağrısı veya ishal ile birlikte ise MHH akla gelmelidir.

- Nöropsikiyatrik bulgular: Baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ya da algılamada zorluk gibi nörolojik ya da psikiyatrik belirtiler de olabilir.
- Diğer: Bazen de ani ve hızlı mast hücre mediyatör salınımı ile birden fazla doku ve organın semptomları bir arada, yani açıklanamayan bir anafilaktik atak şeklinde ortaya çıkabilir.

MHH; primer, sekonder ve idiyopatik olarak sınıflandırılır:

- Primer MHH
  - o Mastositozis
    - Sistemik
    - Kutanoz
  - o Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu
- Sekonder MHH
  - o Allerjik hastalıklar
  - o Fiziksel ürtikerler
  - o Kronik inflamasyon veya neoplaziler ile birlikte olan mast hücre aktivasyonu
- İdiyopatik MHH
  - o İdiyopatik anafilaksi
  - o İdiyopatik ürtiker
  - o İdiyopatik histaminerjik ürtiker
  - o İdiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu

**Primer MHH** nadir görülür. Anormal genetik ya da yüzey belirteçleri taşıyan mast hücre klonlarının varlığı sözkonusudur. En iyi tanımlanmış örneği mastositozistir. Kutanoz olsun, sistemik olsun, mastositozis hastalarında mast hücre mediyatörlerine bağlı sistemik belirti ve bulgular görülür.

- **Sistemik mastositozis**'de anormal mast hücreleri deri, kemik iliği ya da diğer organları infiltre eder. Hastalarda en sık görülen semptomlar kızarıklık, abdominal kramplar ve hipotansiyondur. Bu semptomlar birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir. Bazı hastalarda açıklanamayan tekrarlayan anafilaksiler görülebilir. Sistemik mastositozis hastalarında semptomları

tetikleyen birçok faktör olabilir. Bunların başında arı sokmaları gelir. Hastada venom spesifik IgE olmasa bile, yani arı allerjisi olmasa bile, hipotansif reaksiyonlar görülebilir. Yine aynı şekilde yılan sokmaları da sistemik mastositoziste semptomları ortaya çıkartabilir. mast hücre degranülasyonuna neden olabilen ilaçlar (kodein, morfin, radyokontrast maddeler, aspirin, NSAİ ilaçlar ve vankomisin gibi antibiyotikler), alkol alımı, baharatlı gıdaları tüketmek dikkat edilmesi gereken tetikleyicilerdir. Hastanın soğuk ya da sıcak bir ortama maruz kalması, masaj yaptırmak gibi mekanik travmalar, egzersiz yapmak ya da cerrahi girişimler gibi fiziksel faktörler mediyatör salınımını başlatabilir. Bazen sayılan bu faktörlerin hiçbirisi olmaksızın sadece emosyonel durumlarda bile mast hücreleri aktive olabilir (194,195).

- **Kutanöz mastositozis** infant ve küçük çocuklarda görülür ve genellikle adölesan yaşta kendiliğinden kaybolur. Mast hücre birikimi deridedir, organ tutulumu yoktur ama yine de sistemik dolaşıma geçen mediyatörler nedeniyle sistemik semptomlar görülebilir. Diffüz kutanöz mastositozis varsa anafilaksi, yaygın kaşıntı, gastrointestinal kramplar ve diyare görülebilir (196).
- **Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu (MMAS)** ise tipik olarak erişkinlerde görülen farklı bir mast hücre hastalığıdır. Kızarıklık, abdominal kramplar ve hipotansiyon gibi tekrarlayan ataklarla karakterizedir (197,198).

**Sekonder mast hücre hastalıkları** allerjik hastalıklardır. Ayrıca normal sayı ve fonksiyonda da olsa MH lerinin birtakım uyarımlarla aktive olduğu durumları da kapsar.

- Allerjik hastalıklar denildiğinde tipik olarak besin, ilaç ya da diğer allerjenlere IgE aracılıklı tüm reaksiyonlar kastedilmektedir.
- Fiziksel uyarımlar (vibrasyon, ısı değişiklikleri, egzersiz ya da güneş ışığı) ile bazı yatkın kişilerde mast hücre aktivasyonu olabilir.
- Mast hücreleri kronik inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklarda da sekonder olarak sayıca artabilir ve jeneralize kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem gibi semptomlara neden olabilir. Bu durum bazen solid veya hematolojik malignitelerde de görülebilir.

**İdiyopatik mast hücre hastalıklarında** mast hücre aktivasyonuna neden olan tetikleyiciler ya da klonal

mast hücre çoğalması gösterilemez. Bu grupta idiyopatik anafilaksiler, kronik idiyopatik ürtiker/anjiyoödem ve ayrıca idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu yer alır. İdiyopatik olan bu hastalıkların altında henüz tanımlanmamış genetik defektlere bağlı primer mast hücre hastalıklarının da olması muhtemeldir (192,199).

**Mast hücre hastalıklarının tanısı** klinik şüphe ile başlar. Kızarıklık, ürtiker, diyare, karın krampları, hışıltı, senkop gibi semptomlardan birkaçının birlikte olması MHH'nı düşündürmelidir. Çok sayıda alt grubu olan bu hastalıkların herbiri için ayırımı gitmek ise klinik bulgular ve ileri laboratuvar tetkikleri ile mümkün olur. Karakteristik deri lezyonlarının olması kutanöz ya da sistemik mastositozisi düşündürür.

İnfant ve çocuklarda mastositozis genellikle deriye sınırlıdır. Ürtikeriya pigmentoza veya makulopapüler kutanöz mastositozis olarak adlandırılan cilt lezyonları ve mast hücre aktivasyonunu düşündüren sistemik semptomlar vardır.

Erişkinde ise tekrarlayan anafilaktik ataklar veya tekrarlayan mast hücre aktivasyonu bulguları varsa mastositozis, monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu ya da idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu düşünülmelidir.

Serum triptaz ölçümü mast hücre aktivasyonunu gösteren en spesifik belirteçtir. Değerlendirme için kişinin bazal triptaz düzeyi ölçülür. 11.4 ng/ml'nin üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilir. Bazal düzeyin normal olduğu durumlarda semptomların hemen sonrasında ölçülen serum triptaz düzeyi ise mast hücre aktivasyonunu gösterecektir: 1,2 x bazal düzey +2 ng/ml'den büyük değer mast hücre aktivasyonunu gösterir.

Triptazın bazal düzeyi iki farklı ölçümde 20 ng/ml'nin üzerinde bulunmuş ise sistemik mastositozis düşünülür. Aktivasyon semptomları sonrası alınan kan örneğinde değer yüksek bulunursa, hastanın semptomsuz döneminde de tekrar ölçüm yapılmalıdır. Bu ölçümde triptaz düzeyi normal sınırlara dönmüş ise mast hücre sayısında artma olmaksızın mast hücre aktivasyonu olduğunu gösterir.

Aktivasyon sırasında triptaz düzeyi değerini elde etmek için, kan örneği semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 15 dakika ile 3 saat arasında alınmalıdır. İdeal serum saklama koşulu -20 santigrat derecedir.

Primer MHH hastalığı ya da idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu düşünülen olgular, bu konularda

özelleşmiş merkezlerde incelenmelidir. (192) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

### İdiyopatik Anafilaksi

Anafilaksi nedeni ayrıntılı araştırmalara rağmen ortaya konamamış ve anafilaksi ile ilişkili olabilecek sistemik mastositozis gibi durumların varlığı gösterilememiş olgular “ıdiyopatik” anafilaksi olarak adlandırılır. Çocuk hastalarda da gösterilmiş olmasına rağmen erişkinlerde daha sık gözlenir (75,200). Olguların yaklaşık üçte ikisi kadın hastalardır. Ülkemizde prevalans çalışması yoktur ama ABD kaynaklarına göre prevalansı yaklaşık 1/10.000 olarak tahmin edilmektedir (201).

İdiyopatik anafilakside de temel mekanizmanın mast hücre degranülasyonu olduğu, atak sırasında mast hücre mediyatörlerinin geçici olarak yükselmesi ile ortaya konmuştur (75). Bunun yanında yine atak sırasında T ve B lenfosit ve bazofil hücre aktivasyonu olduğu da gösterilmiştir (202).

Belirti ve bulgular nedeni bilinen anafilaksiden farklı değildir. Hafif ataklar olabileceği gibi hayatı tehdit eden ya da ölüme neticelenen idiyopatik anafilaksi atakları gözlenebilir (75).

İdiyopatik anafilaksinın sınıflandırması atakların sıklığına ve klinik belirtilere göre yapılır. Son iki ayda en az iki atak veya son bir yılda en az altı atak varlığında “sık ataklı” (F, *frequent*); bu kriterlerden herhangi birinin olmadığı durumda ise “sık olmayan ataklı” (I, *infrequent*) İdiyopatik anafilaksi olarak tanımlanır. Ürtiker ve/veya anjiyoödem kardiyovasküler, solunum ve/veya gastrointestinal belirtiler eşlik ediyorsa “İdiyopatik anafilaksi-Yaygın” (IA-*Generalized*, IA-G); diğer sistemik belirtiler olmaksızın (bazı hastalarda ürtiker bulunabilir) dilde, farinkste, larinkste şiddetli anjiyoödem bağlı belirgin üst solunum yolu tıkanıklığı ile seyrediyorsa “İdiyopatik anafilaksi-Anjiyoödem” (IA-A) olarak sınıflandırılır (75).

İdiyopatik anafilaksi tanısı diğer potansiyel nedenlerin ve anafilaksiye benzer durumların dışlanmasıyla konur. İşte bu aşama çok önemlidir, çünkü bazen olgunun değerlendirilmesi sırasında gözden kaçabilecek nadir anafilaksi nedenleri olabilir. Bu nedenler şu şekilde özetlenebilir:

- İnhalan allerjenlerle kontamine gıdalar anafilaksi nedeni olabilir. Bunun bilinen en iyi örnekleri

polenler ile kontamine “arı poleni” adlı destekleyici gıda maddesi ve mite allerjenleriyle kontamine un ürünleridir (203,204).

- Gıdalardaki gizli allerjenler, yani gıda içeriğinde olduğu halde etikette belirtilmeyen antijenik maddeler duyarlı kişilerde anafilaksiye neden olabilir.
- Kereviye, kişniş ve rezene gibi halk arasında “şifalı ot” olarak bilinen baharatların tüketimi yine duyarlı kişilerde anafilaksi nedeni olarak bildirilmiştir (205). Yine halk arasında karnıyarık tohumu olarak bilinen “fısılyum” da birçok hastalıktan kilo vermeye kadar uzanan bir gerekçe ile pazarlanmaktadır ve anafilaksi ile sonuçlanan olgular vardır (206). Kontrolsüz bitkisel ürün kullanımı allerji biliminde de önemli bir sorundur. Çünkü hastalar değişik nedenlerle bu tür maddeleri kullandıklarını genellikle hekime söylemezler.
- Son yıllarda popüler bir konu olan kırmızı ette bulunan alfa-gal adlı karbohidrat allerjeni de özellikle gecikmiş anafilaksi ataklarında etken olabilir.
- İdiyopatik anafilaksi araştırılırken ilaç kullanımı çok ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bazı ilaçlar hastalar tarafından ilaç olarak algılanmaz ve hekim sorduğunda bilerek ya da bilmeyerek söylenmez.
- Lateks allerjisi de bazen gözden kaçabilir. Günlük kullanımda 40.000’den fazla üründe lateks vardır ve çok değişik maruziyet yolları söz konusudur. Lateks duyarlılığı gelişme riski taşıyan gruplarda özellikle araştırılmalıdır (75).
- Anafilaksinın nedeni bazen hekim tarafından kolaylıkla fark edilmeyebilir. Bu duruma en güzel örnekler ısırık lokalizasyonu tespit edilememiş arı ya da böcek sokmalarıdır. Anafilaksinın hemen sonrasında yapılması gereken ayrıntılı beden muayenesi çoğu kez unutulmaktadır. Böylece orofarinkste ya da ayak parmak arasında olabilecek bir böcek sokması gözden kaçmaktadır. Bir diğer örnek de, nadir olmasına rağmen varlığından habersiz olunan hidatik kistin rüptüre olması veya sadece sızdırması ile kist sıvısının dolaşıma geçmesidir (207,208).
- Nadir diğer durumlar arasında, anafilaksi ile seyredebilen hastalıkları (MHH) ya da anafilaksiyi taklit etmiş ama aslında anafilaksi olmayan klinik durumları da (HAE atağı, kızarıklık sendromları, akut astım atakları ya da somatizasyonlar) saymak gerekir.

İdiyopatik anafilakside tedavi, nedeni belli anafilaksiden farklı değildir. Antihistamin ilaçlarla ya da kortikosteroidlerle profilaksi şeklinde yaklaşımlar vardır.

İdiyopatik anafilaksinın yıllar içinde sıklığının azaldığı, hatta bazı hastalarda tamamen ortadan kalktığını göstermiş çalışmalar vardır (75,200).

### **Venom Allerjisi, Venom İmmünoterapisi (VİT) ve Anafilaksi**

Toplumda daha önceki arı sokmalarını tolere edebilen birçok kişinin Hymenoptera venomuna duyarlanması olduğu bilinmektedir (209). Bir çalışmada daha önceden venom duyarlanması olan 94 hastaya re-challenge yapılmış ve bu hastalar venom deri testleri, sIgE düzeyleri, bazofil aktivasyon testleri, bileşene dayalı tanı yöntemleri ile değerlendirilmiş, yaklaşık %43.6'sında geniş lokal reaksiyon (duyarlanmamış kişilere göre 9.5 kat artış); %5.3'ünde ise sistemik reaksiyon görülmüş, çalışma sonunda asemptomatik duyarlanma ile geniş lokal reaksiyon ve sistemik reaksiyon gelişecekleri ayırt edebilecek bir parametre gösterilememiştir (210).

İleride olacak arı sokmasının allerjik bir reaksiyona yol açıp açmayacağı öykü ve kişinin immün durumu ile ilgilidir. Arı venomu ile sistemik reaksiyon yaşamış ve duyarlanması olan kişilerde tekrar sistemik reaksiyon oluşma riski %45 olarak verilmektedir. Fakat daha önce arı sokması ile reaksiyon yaşamamış kişilerde de duyarlanma olması durumunda sistemik reaksiyon olabileceği bildirilmiştir (211). Sistemik reaksiyon riski balarısı ile duyarlanması olanlarda eşek arısı ile duyarlanması olanlara göre daha fazladır. Erişkinlerde risk çocuklara göre daha yüksektir. Öncesinde ciddi sistemik reaksiyon geçirenlerde risk geçirmeyenlere oranla daha fazladır (211-213). Her temas sonrası daha ciddi bir reaksiyon geçirileceğine dair inanış doğru değildir. Tam tersine zaman geçtikçe reaksiyon şiddetinde bir azalma olmaktadır (211). Yakın zamanda yaşanmış bir reaksiyondan sonra tekrar venom ile karşılaşmada %50 sistemik reaksiyon riski varken, 7 ile 10 yıl sonrasında bu risk %25'e düşmektedir (214). Bu arada sistemik reaksiyon riskinin hiçbir zaman ortadan tamamı ile kaybolmayacağı da unutulmamalıdır.

Geniş lokal reaksiyonlar genellikle sistemik reaksiyon için bir risk faktörü değildir. Bu kişilerde anafilaksi riski %5-10 arasında değişmektedir. Geniş lokal reaksiyonların çoğunda venom ile karşılaşma sonrası aynı tarzda reaksiyonlar gelişir. Deri prik testinde belirlenen pozitiflik veya sIgE düzeyleri gelecekte olacak reaksiyonları öngöremez ve bugün için geniş lokal reaksiyonlar ile

sistemik reaksiyonları öngörecektir bir laboratuvar belirteç yoktur (26,211-213).

Bir önceki reaksiyonun şiddeti aslında sonraki oluşabilecek reaksiyonların şiddetini belirleyen en değerli göstergedir. Anafilaksi sırasında ürtiker veya anjiyoödem olmaması da şiddetli reaksiyonun göstergesidir (215). Epidermal prik testi ve spesifik IgE değerleri oluşacak reaksiyonların şiddetini öngörmekten ziyade oluşabilecek reaksiyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Bazal serum triptaz değerlerinin yüksek olması anafilaksi riski ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca mast hücre aktivitesini yansıtan diğer mediyatörlerdeki anormalliklerin de anafilaksi şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazal serum triptaz yüksekliği hem sistemik reaksiyon şiddeti için bir risk faktörüdür hem de VİT başarısını ve immünoterapi sırasında sistemik reaksiyon ortaya çıkıp çıkmayacağını öngörmeye değerlidir (216). Ayrıca "indolent sistemik mastositoz" hastalarında anafilaksinın en sık nedeni arı venomudur ve hastalığın ortaya çıkmasına ve tanı konmasına da yardımcı olur (217).

Venom immünoterapisi duyarlı olan kişilerde sistemik reaksiyon riskini etkili bir şekilde azaltmakta; tedaviye devam süresi uzadıkça risk daha fazla azalmaktadır. Mevcut rehberlere göre önerilen tedavi süresi ortalama 5 yıldır. Anafilaksi riskinin yüksek olduğu yaşlılar, kardiyak veya pulmoner hastalığı olanlar, yüksek bazal serum triptaz düzeyi olanlar, venom immünoterapisi sırasında veya öncesinde sistemik ciddi reaksiyon geçirenlerde süre uzatılabilir. Klonal mast hücre hastalığı olanlarda ise ömür boyu tedavi gereklidir (33). Omalizumab tedavisi de daha öncesinde VİT'i tolere edemeyenlerde yardımcı tedavi olarak verilebilir (218).

Sistemik derlemeler ve meta-analizler hem çocuklarda hem de erişkinlerde subkutan yoldan uygulanan (subkutan immünoterapi, SKİT) VİT'in (SKİT-VİT) etkinliğini göstermiştir (219,220) (**Kanıt düzeyi I, Öneri düzeyi A**). Venom immünoterapisi ile tedavi edilen hastalar adrenalin oto-enjektör taşımak zorunda olanlara göre daha yüksek yaşam kalitesine sahip bulunmuştur (221). Bu nedenle SKİT-VİT hem anafilaksi geçiren erişkin ve çocuklara hem de sistemik kutanöz reaksiyon geçiren erişkinlere standart olarak önerilmektedir (26) (**Kanıt düzeyi I, Öneri düzeyi A**). Kutanöz sistemik reaksiyon gösteren bazı çocuklarda adrenalin oto-enjektör bulunması faydalı olabilir (108). Hızlı VİT protokolleri (*Rush*) de klasik ve "Cluster" protokoller kadar etkili bulunmuştur (222). Fakat çok hızlı (*ultrarush*) protokollerde hızlı protokollere göre (216); hızlı protokollerde de klasik protokollere göre daha fazla advers olay rapor edilmiştir (223).

### Subkütan Allerjen İmmünoterapide Anafilaksi

Tedavi protokolüne (konvansiyonel veya hızlı) göre değişmekle birlikte hastada immünoterapiye bağlı sistemik reaksiyon gelişme riski %1-%34 arasında değişmektedir (4). Yapılan çalışmalara göre, 1945' den 2001' e kadar 82 ölüm olgusu bildirilmiştir (224-226). Yıllık mortalite hızı 1984-89 arasında 1/2.8 milyon enjeksiyon, 1985-89 arasında 1/2 milyon enjeksiyon ve 1985-2001 arasında 1/2.5 milyon enjeksiyon olarak bulunmuştur. Sonuç olarak 2001'e kadar ortalama olarak yıllık 3 ila 3.4 ölüm olmakta iken; 2001-2007 arasında SKİT'e bağlı toplam 6 mortalite rapor edilmiştir. 2008-11 arasında hiç ölüm olmamıştır. Mortalitedeki azalmanın 2003'de allerjen immünoterapi pratik uygulama rehberinin uygulamaya girmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (227,228). Anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyonlar çoğunlukla enjeksiyon sonrası ilk 30 dakika içerisinde kendini gösterirler (229). Bu nedenle immünoterapi enjeksiyonu sonrası hastayı en az 30 dakika gözlem altında tutmak gereklidir.

SKİT'de mortalite için risk faktörleri için Tablo 8'de gösterilmiştir (224-226):

#### SKİT'de anafilaksi için risk faktörleri

**Kontrolsüz astım:** Kontrolsüz astım ölümcül ve ölümcül olmayan reaksiyonlar için çok önemli bir risk faktörüdür (4,224,225,230).

Reid ve ark. 1985-1989 arasındaki ölümcül 13/15 olgunun (%87) astımlı olduğunu vurgulamıştır (225).

**Tablo 8. SKİT'de mortalite risk faktörleri\* (230)**

Risk Faktörleri	% oran
Kontrolsüz astım varlığı	33-92
Polen sezonu pik dönemlerinde yapılan uygulamalar	29-41
SKİT e karşı önceden sistemik reaksiyon varlığı	28-42
Adrenalin uygulamasında gecikme veya yapılmamış olması	33 ve 7-18
Doz veya uygulama hataları	6-27
Enjeksiyon sonrası yetersiz bekleme zamanı	6-13
30 dk'dan sonra reaksiyon başlaması	6-18
Yetkin olmayan kişilerce uygulama yapılması	4-18
Birlikte beta blokür ilaç kullanımı	0-13

\*Ölümler sonuçlanmayan reaksiyonlar için de benzer faktörler tanımlanmıştır

Hastaların neredeyse tamamının değişken veya steroid bağımlı olgular olduğu, birçok defa acil servise başvuru öykülerinin olduğu ve SKİT enjeksiyonu yapıldığında en az iki astım semptomlarının olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da astımın varlığı ve hızlı allerjen spesifik immünoterapi (AİT) şeması sistemik reaksiyon gelişmesi açısından daha riskli bulunurken, diğer çalışmada ise polen allerjeni içermesi ve tekrarlayan geniş lokal reaksiyonların önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (231,232). Bu bilgiler ışığında kontrolsüz astım varlığı, SKİT'e bağlı ağır reaksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Enjeksiyon uygulaması öncesinde hasta astım semptomlarının varlığı açısından değerlendirilmelidir.

**Doz ve uygulama hataları:** Ölümcül olmayan reaksiyonlarda doz hataları (230), başka hastaya ait enjeksiyon ve hatalı enjeksiyon uygulamaları önemli hatalar olarak ön plana çıkmaktadır (4) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**Önceden sistemik reaksiyon varlığı:** Önceki enjeksiyonlar sırasında sistemik reaksiyon varlığı, sonraki enjeksiyonlarda sistemik reaksiyona bağlı ölüm riskini %20'ye kadar arttırmaktadır (224). Bu nedenle, önceden sistemik reaksiyon gelişmiş ise dozun azaltılması veya immünoterapinin kesilmesi düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**İmmünoterapi sonrası yetersiz bekleme süresi:** Enjeksiyon sonrasında gerekli gözlem süresince bekletilmeyen hastalarda ölümcül reaksiyonlar



bildirilmiştir (224). İmmünoterapi uygulama rehberi 3. baskısında SKİT enjeksiyonu sonrası en az 30 dk süreyle klinikten ayrılmama önerilmektedir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**Tedavi protokollerinin anafilaksi gelişimine etkisi:** Önceki çalışmalarda inhalan allerjenlerle yapılan “rush” tedavilerinin daha yüksek sistemik reaksiyona yol açtığı görülmüştür, bununla birlikte “cluster” rejimlerin daha fazla sistemik reaksiyon yaptığıyla ilgili görüş birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda, “cluster” ve rush rejimlerin daha çok grade 1 ve grade 2 derecesinde sistemik reaksiyon sıklığıyla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (4,224).

*Rush* protokolleri inhalan allerjenlerle uygulandığında sistemik reaksiyon riski artmaktadır. Ancak venom immünoterapisinde benzer oranda bir riskten söz edilemez. Tek allerjenle uygulanan “cluster” protokollerinde sistemik reaksiyon riskinin konvansiyonel uygulamalardan farklı olmadığı düşünülmektedir (231).

**Adrenalin dozunun skit hastasında yapılmaması veya geç yapılması:** Anafilaksi gelişen hastalarda adrenalin uygulamasının geciktirilmesi ve yapılmamasının kötü gidiş için önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (4). (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

#### Sublingual İmmünoterapi (SLİT) ve Anafilaksi

SKİT ile kıyaslandığında SLİT ilişkili sistemik reaksiyon riski belirgin olarak daha düşüktür. 2005 yılına kadar yapılan 104 SLİT çalışmasının değerlendirildiği bir analize göre SLİT ilişkili sistemik reaksiyon oranı %0.056 bulunmuştur (toplam 14 SLİT ilişkili anafilaksi, 1.4/100.000) (234).

## TEDAVİ

Anafilaksi, yaşamı tehdit edebilen acil bir klinik tablo olduğu için tanı konulduktan hemen sonra hızla tedavi edilmelidir (25) (**Kanıt düzeyi Ib, Öneri düzeyi A**).

İlk müdahale ve tedavinin mümkünse tanının ilk konulduğu yerde yapılması hayati önem taşır. Tablo 9’da sağlık kuruluşu dışında yapılması gereken tedavi basamakları görülmektedir (235).

Bir sağlık kuruluşunda olası bir anafilaksi durumunda kullanılmak üzere, hazır halde bulundurulması gereken araç ve gereçler Tablo 10’da gösterilmiştir (25).

Hastane şartlarında tedavi sırasında yapılması gerekenler şunlardır (2,25,107,235):

1. Tedaviye başlamadan önce hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, solunum yolu açılmalı, antijenle teması hemen kesilmeli (örneğin almakta olduğu ilacın durdurulması, arı sokması söz konusu ise arının iğnesinin parçalanmadan çıkarılması) ve anafilaktik reaksiyona müdahale konusunda deneyimli personele haber verilmelidir. (**Kanıt düzeyi Ib, IV, Öneri düzeyi A**).
2. Hasta sırtüstü ve bacakları yukarı gelecek şekilde yatırılmalı ve rahat nefes alması ve maske ile oksijen alması (8-10 L/dk) sağlanmalıdır. Bulantı veya kusma varsa aspirasyonu önlemek için hasta, başı yana dönük olacak şekilde yatırılmalıdır. Hamilelerin sol yana yatırılması gerekir. Hastanın oturur/ayakta pozisyonda tutulması “boş ventrikül sendromuna” yol açarak ölümle sonuçlanabilir (236) (Hastanın nefes darlığı yatar pozisyonda artıyorsa, dikkatli bir şekilde oturur pozisyona getirilebilir) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Tablo 9. Sağlık kuruluşu dışında anafilaksi tedavisi**

1. Hasta, bacaklar gövde hizasından yukarıda olacak şekilde sırtüstü yatırılmalı ve havayolu açık tutularak solunum sağlanmalıdır.
2. Hemen adrenalin yapılmalıdır. Adrenalinin dozu yetişkinlerde 0,5 mg; çocuklarda 0,01 mg/kg (en fazla 0,3 mg) olmalı ve uyluğun ön-yan tarafından ve intramüsküler yolla verilmelidir. Tabloda bir düzelme olmazsa adrenalin aynı dozda 5-15 dakika ara ile yapılmaya devam edilmelidir.
3. Hastanın antijenle teması kesilmelidir. Örnek olarak arı sokması varsa arının iğnesi parçalanmadan çıkarılmalıdır. Besine bağlı anafilaksilerde ağız içinin yıkanarak temizlenmesi gerekir.
4. Difenhidramin; yetişkinlere 50 mg, çocuklara 1 mg/kg İM veya İV yolla verilmelidir.
5. Olanak varsa damar yolu açılmalı ve serum fizyolojik infüzyonuna başlanmalıdır.
6. Metilprednizolon, 2 mg/kg (maksimum 50 mg) (veya eşdeğeri bir kortikosteroid) oral/İM veya İV yolla verilmelidir.
7. Hasta olanakları daha iyi olan bir sağlık kuruluşuna hemen sevk edilmelidir.

3. Tedavide verilmesi gereken ilk ilaç adrenalindir. Adrenalinin yetişkin dozu 0.2-0.5 mg; çocuk dozu 0.01 mg/kg olup (maksimum doz 0,30 mg) ilaç uyulğun ön-yan tarafına (vastus lateralis kasına) intramüsküler (İM) yolla verilmelidir (237). Hastada semptomlar devam ettiği sürece adrenalin 10-15 dakika ara ile birkaç kez daha verilebilir (**Kanıt düzeyi Ib, Öneri düzeyi A**).
4. İM yolla verilen adrenaline yanıt alınmazsa ve ağır hipotansiyon ve kardiyovasküler şok belirtileri ortaya çıkarsa adrenalin infüzyon yoluyla verilebilir. Yetişkinlerde infüzyon pompası ile 2-10 µg/dk hızında ve kan basıncı izlenerek verilir. Çocuklarda adrenalinin infüzyon şeklinde verilmesi gerektiğinde 0.1-1 µg/kg/dk dozunda başlanır ve gerekirse hastanın kan basıncına göre doz artırılabilir (en fazla 10 µg/dk) (25,107) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). İnfüzyon sıvısı hazırlamak için 1 mg adrenalin, 250 ml %5'lik dekstroz içine konulur. Elde edilen karışımın 1 mililitresinde 4 µg adrenalin bulunur. Ciddi aritmilere yol açabileceği için sulandırılmamış adrenalin kalp durması dışında infüzyonla verilmemelidir.
5. Damar yolu açılır ve İV yolla sıvı (10 dk. İçinde 10-20 ml/kg) (serum fizyolojik) olarak başlanır. Verilecek sıvı miktarı hastanın kliniğine göre ayarlanır ve gerektiğinde bu miktar 100 ml/kg'a kadar artırılabilir.
6. Adrenalinden sonra olmak koşulu ile oral, İM veya İV (3-4 dakikada) yollardan H<sub>1</sub> antihistamin -örneğin difenhidramin, 1 mg/kg, maksimum 50 mg- verilir. Gerektiğinde bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanır.
7. Bronkospazm bulguları (hışıltı gibi) varsa 2.5-5 mg salbutamol nebulizatör ile nebulizatör yoksa salbutamol inhalerden 4 puf olacak şekilde verilir. Gerekirse bu doz 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlanabilir.

**Tablo 10. Anafilaksi tedavisi için sağlık kuruluşlarında hazır bulundurulması gereken tıbbi araç ve gereçler****A- Temel Araç ve Gereçler**

- Turnike
- 1-ml ve 5-ml'lik, tek kullanımlık şırıngalar
- Oksijen tüpü veya kaynağı, maske ve burun problemleri
- Adrenalin ampulleri: 0,25mg/ml (1/4000 lik); 0,5 mg/ml (1/2000'lik) ve 1 mg/ml (1/1000'lik). Son kullanma tarihleri geçmemiş olmalıdır.
- Difenhidramin ampulleri
- Ranitidin veya Simetidin ampulleri
- Metilprednizolon ve Deksetazon ampulleri
- Ambu maskesi, hava yolu kanülleri, laringoskop, çeşitli ebatta endotrakeal tüpler, 12 numaralı iğne
- Damar yolu açmak için gerekli araç ve gereç
- İntravenöz sıvılar: Serum fizyolojik, Ringer laktat solüsyonu,
- Salbutamol içeren inhaler ve nebulize solüsyonu, jet nebulizatör, aracı cihazlar
- Glukagon ampul
- EKG cihazı

**B- Destekleyici Araç ve Gereçler**

- Aspiratör cihazı
- Dopamin ampul
- Sodyum bikarbonat ampul
- Aminofilin ampul
- Atropin ampul
- Lateks içermeyen eldivenler

**C- Diğer Araç ve Gereçler**

- Defibrillatör
- Kalsiyum glukonat
- Konvülziyonda kullanılacak ilaçlar
- Lidokain

8. Ranitidin, 1mg/kg (maksimum 50 mg), damar yolundan verilir.
9. Metilprednizolon, 2 mg/kg (maksimum 50 mg), oral, İM veya İV yavaş infüzyon ile verilir, bu doz gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır.
10. Beta-blokör kullanma öyküsü varsa glukagon, yetişkinlerde 1-5 mg, çocuklarda 20-30 µg/kg, maksimum 1 mg ve en az 5 dakikadan uzun sürede gidecek şekilde İV yolla verilmelidir. Ardından glukagon 5-15 µg/dakika, IV infüzyon olarak devam edilir (238) (**Kanıt düzeyi IIa, Öneri düzeyi B**).
11. Şok tablosu gelişirse 400 mg dopamin, 500 mL %5'lik dekstroz içine konulmalı ve 2-20 µg/kg/dk hızında ve kan basıncı kontrol edilerek verilmelidir.

#### Anafilaksi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 11'de özetlenmiştir (239-244).

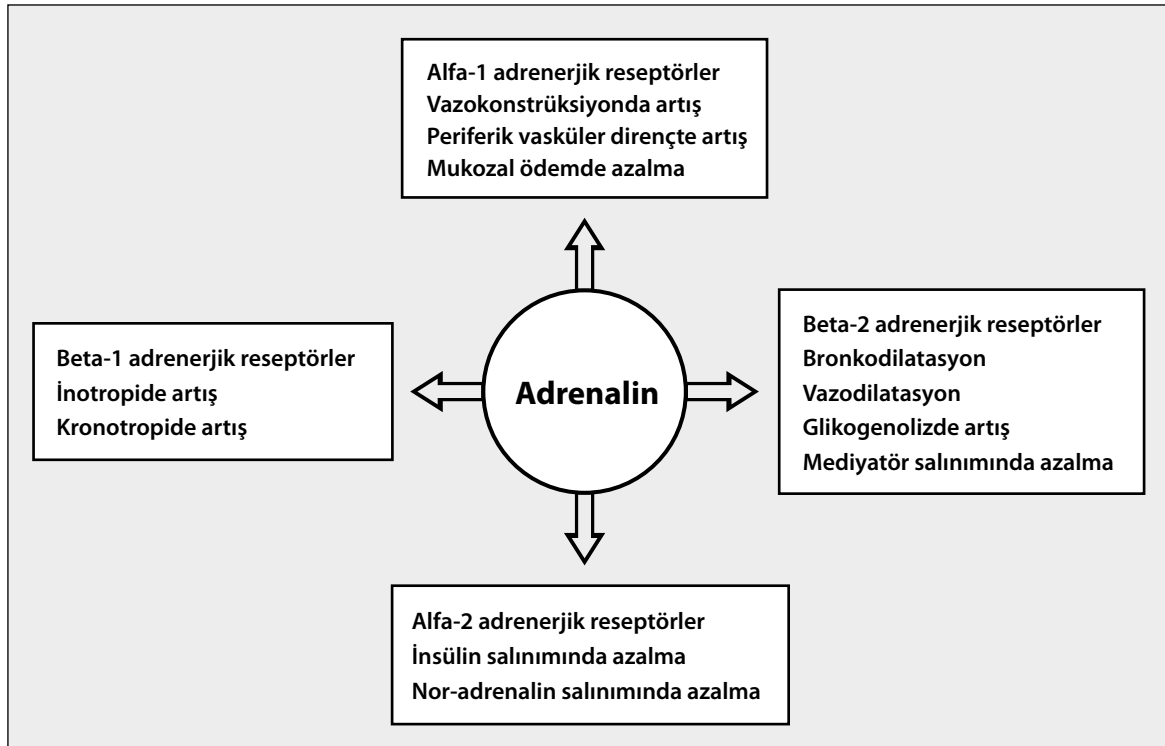
**Adrenalin:** Adrenalin, anafilaksi tedavisinde kullanılan en önemli ve temel ilaçtır (26,245,246). Anafilaksi tablosu geliştiğinde adrenalinin geç verilmesi durumunda hasta kaybedilebilir (247) (**Kanıt düzeyi Ib, Öneri düzeyi A**).

Adrenalin çok yaygın sistemik etkilere sahiptir. Bunu alfa ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden yapar (Şekil 4) (247). Adrenalinin fizyolojik etkileri: vazokonstriksiyon, kalpte kronotropi ve inotropi; bronkodilatasyon, mast hücreleri ve bazofillerden histamin ve diğer mediyatörlerin salınımının azalması, periferik vasküler dirençte artış, kardiyak outputta artış, solunum mukozasındaki ödemde ve dirençte azalmadır (245,246).

Adrenalin, normal dozlarda bile endojen katekolamin salınması (korku, heyecan gibi) durumlarındaki gibi hafif anksiyete, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı ve tremor yapabilir. Özellikle, yüksek dozlarda ve intravenöz yolla verirse ciddi aritmilere, hipertansiyona ve intrakraniyal kanamaya yol açabilir.

Adrenalin kullanımı için mutlak bir kontrendikasyon yoktur, ancak şu durumlarda dikkatli olmak gerekir:

- Kalp-damar hastalıkları
- MAO inhibitörü alınması (adrenalinin metabolizması bloke olur)
- Trisiklik antidepresan kullanılması (adrenalinin etki süresi uzar)



Şekil 4. Adrenalinin etki mekanizması ve sistemler üzerine olan etkileri (247. kaynaktan adapte edilmiştir).

Tablo 11. Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar (239-244)

Girişim	Doz ve uygulama yolu	Açıklama
<b>Adrenalin 1:1000 v/v (1 mg/mL)</b>	Uyluk anterolateral bölgesine, IM; erişkinde 0.2-0.5 mg; çocukta 0.01 mg/kg (en fazla 0.3 mg)	Derhal ver; ihtiyaç halinde 5-15 dakikada bir tekrar et; toksik etkiler için monitörize et
<b>Adrenalin infüzyonu</b>	1:1000 v/v (1 mg/mL) çözeltiden 1 mg, 250 mL %5 dekstroz (veya SF) içine eklenerek (4 µg/mL yoğunluk), 1-4 µg/dakika (15-60 damla/dakika) infüzyon hızında verilir (10 µg/dakika doza kadar çıkılabilir)	IM adrenalin ve IV (IO) sıvı tedavisine rağmen hipotansif şok varlığında ver; yanıtı kan basıncına göre ayarla Devamlı infüzyon, YOĞUN BAKIM İZLEMİ gerektirir; toksik etkiler için monitörize et
<b>Volüm genişleticiler</b>		
<b>Serum fizyolojik (SF)</b>	Erişkinde, 1-2 L (ilk 5 dakikada 5-10 mL/kg), IV(IO), hızlı infüzyon; çocukta, 20 mL/kg, (prepubertal ve/veya 40 kg altında), ilk 1 saatte	Infüzyon hızı kan basıncı ve nabız hızına göre ayarlanır. Olası en büyük kateter olası en büyük, en güvenli vene takılmalıdır. Hızlı infüzyona kolaylık sağlayan setler kullanılmalıdır. Volüm yüklenmesi yönünden izlenmelidir.
<b>Ringer laktat</b>		
<b>Antihistaminler</b>		
<b>Difenhidramin</b>	Erişkinde, 25-50 mg, IV (IO); çocukta (prepubertal ve/veya 40 kg altında), 1 mg/kg (en fazla 50 mg), IV (IO); 10 dakikadan daha uzun sürede	İkinci basamak tedavi ilaçları; Ürtikerin baskılanmasında H <sub>1</sub> ve H <sub>2</sub> antihistaminler, tek başına H <sub>1</sub> antihistaminlere göre daha başarılıdır. Standart oral dozlar daha hafif reaksiyonların tedavisinde kullanılabilir.
<b>Ranitidin</b>	Erişkinde, 50 mg, IV (IO); çocukta (prepubertal ve/veya 40 kg altında), 12.5-50 mg; 10 dakikadan uzun sürede	
<b>Kortikosteroidler</b>		
<b>Metilprednizolon</b>	1-2 mg/kg/gün, IV (IO)	İkinci basamak tedavi ilaçları; tam dozu bilinmemektedir; akut atakta rolü yoktur.
<b>Prednizon</b>	0.5 mg/kg/gün, PO	
<b>Vazopressör</b>		
<b>Dopamin</b>	400 mg, 500 mL %5 dekstroz (veya SF) içinde, 2-5 µg/kg/dakika hızında IV infüzyon	Adrenalin ve sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam ettiği olgularda kullan: infüzyon hızını kan basıncına göre monitörize et; Devamlı infüzyon, YOĞUN BAKIM İZLEMİ gerektirir
<b>Noradrenalin</b>	Erişkinde, 2-4 µg/dakika IV bolus ardından sistolik basıncı 80-100 mmHg düzeyinde tutacak şekilde 1-12 µg/dakika IV infüzyon	İnfüzyon hızını kan basıncına göre monitörize et; Devamlı infüzyon, YOĞUN BAKIM İZLEMİ gerektirir
<b>Metaraminol</b>	Erişkinde 2-10 mg, çocukta 10 µg/kg/doz	İnfüzyon hızını kan basıncına göre monitörize et; Devamlı infüzyon, YOĞUN BAKIM İZLEMİ gerektirir
<b>Vazopressin</b>	2-5 U, IV bolus,	Adrenalin, sıvı tedavisine ve diğer vazopressörlere rağmen hipotansiyonun devam ettiği olgularda kullan: Vazopressör etki için asla tek ilaç olarak kullanma: Reaksiyonun başlangıcında tek başına kullanıldığında veya yüksek dozlarda kullanıldığında zarar vericidir.
<b>Salbutamol</b>	0.15 mg/kg/doz (1.25 - 5.0 mg/doz), yüz maskesi aracılığı ile nebulizasyon	Adrenaline yanıtız bronkospazm (hışıltı, öksürük, nefes darlığı) halinde; üst solunum yolu tıkanıklığı ve laringospazmı önlemede ve tedavi etmede etkili değildir.

Tablo 11 devam

<b>İpratropium</b>	Erişkinde 500 µg, çocukta 250 µg, yüz maskesi ile nebulizasyon	Hışıltının devam ettiği hastalarda beta-agonistlere eklenebilir
<b>Atropin sülfat</b>	0.3-0.5 mg, IV, 10 dakikadan daha uzun aralıklarla, toplam 3 mg doza kadar çıkılabilir (erişkinde)	Bradikardi ve hipotansiyonun devam ettiği hastalarda kullanılabilir
<b>Glukagon</b>	Başlangıç dozu, 1-5 mg (çocukta 20-30 µg/kg, en yüksek 1 mg), yavaş IV (IO) infüzyon (5 dakikadan uzun sürede), sonra 5-15 µg/dakika IV infüzyon	Beta adrenerjik blokür kullanan olgularda kullan; kusma yönünden dikkatle izle; infüzyon hızını kan basıncına göre monitörize et
<b>Metilen mavisi</b>	Tek dozda, bolus şeklinde, 1.5-2 mg/kg, 100 mL %5 dekstroz içinde, 20 dakikadan uzun süre içinde infüzyon	En uygun doz bilinmemektedir; G6PD'li, pulmoner hipertansiyonlu, akut akciğer hasarı olan olgularda mutlaka kaçınılmalıdır.

**G6PD:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, **IM:** İntramüsküler, **IO:** İntraosseöz, **IV:** İntravenöz, **PO:** Oral

Tablo 12. Çeşitli ülkelerde bulunan adrenalin oto-enjektörleri

Marka	Doz (mg)	Ülke
<b>Penepin</b>	0.15; 0.30;	Türkiye
<b>Anapen</b>	0.15; 0.30; 0.50;	Avrupa ülkeleri
<b>Epipen</b>	0.15; 0.30;	ABD, Kanada
<b>Auvi-Q</b>	0.15; 0.30;	ABD
<b>Adrenaclick</b>	0.15; 0.30;	ABD
<b>Epinephrine USP auto-injector</b>	0.15; 0.30;	Kanada
<b>Emerade.</b>	0.15; 0.30; 0.50;	Avrupa ülkeleri
<b>Jext</b>	0.15; 0.30;	İskandinav ülkeleri

- Yakın zamanda intrakranial cerrahi müdahale geçirilmesi
- Aort anevrizması
- Kontrol altında olmayan hipertiroidi
- Kontrol altında olmayan hipertansiyon
- Metilfenidat gibi uyarıcı ilaçların kullanılması

Adrenalin ülkemizde 1ml'de 0,25 mg (1/4000), 0,50 mg (1/2000) ve 1 mg (1/1000) olarak üç ticari formda bulunur.

Adrenalinin ayrıca çok sayıda hazır oto-enjektörleri bulunmaktadır. Bunlarda 0,15; 0,30 ve 0,50 mg adrenalin bulunmaktadır. (Anapen, Epipen, Emerade vb). Ülkemizde de Penepin adlı preparatın 0,15 mg'lık ve 0,30 mg'lık formları vardır (Tablo 12). Adrenalin oto-enjektörlerinin (AOE) iğne uzunluğu 12,7-23 mm arasında değişmektedir (248). Hastaların yaşına ve vücut ağırlığına uygun enjektör yazılmalı ve uygulama yeri hasta üzerinde gösterilmelidir (248).

Oto-enjektörlerin 7-25 kg arasında 0,15 mg, daha kilolu çocuklarda ve yetişkinlerde 0,30 mg ve obez yetişkinlerde ise 0,50 mg olacak şekilde kullanılması önerilmektedir (249) (**Kanıt düzeyi IIa, Öneri düzeyi C**). Anafilaksi gelişen olguların yaklaşık %30'unda birden fazla sayıda adrenalin dozu gerekmektedir (250) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**). Bundan dolayı riski yüksek olgularda en az iki tane adrenalin oto-enjektörü reçete edilmelidir (251). Ayrıca hastalar ve aileleri oto-enjektörün doğru kullanımı konusunda eğitilmeli ve bu eğitim sık sık tekrarlanmalıdır (23,79). Adrenalin oto-enjektörü reçete edilme endikasyonları rehberin "Taburculuk" bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

**Antihistaminler:** H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> antihistaminlerin anafilaksiye kullanılması bu ilaçların ürtikerde etkili olmasından esinlenerek başlanmıştır (252). Antihistaminler hayat kurtarıcı olmasalar da kaşıntı ve ürtiker gibi semptomları düzeltirler (**Kanıt düzeyi IIa, Öneri düzeyi B**). H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> antagonistleri birlikte kullanıldığı zaman daha etkili olmaktadır. Antihistaminler

damar genişletici etkilerinden dolayı –özellikle adrenalini verilmemişse-hipotansiyonu ağırlaştırabilirler.

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidlerin anafilaksi tedavisindeki yeri tam olarak ortaya konulamamıştır (253). Ancak astım gibi diğer allerjik hastalıklarda etkili olmasından hareketle burada da kullanılması mantıklı bulunmuştur (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Ayrıca, bifazik anafilakside kortikosteroidlerin nüksleri önleyebileceği düşünülmektedir. Burada akıld tutulması gereken çok önemli bir husus, kortikosteroidlerin asla adrenalinden önce verilemeyeceği ve onun yerini tutamayacağıdır. Bu ilaçların 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon veya eşdeğeri şeklinde verilmesi ve iki-üç gün verilip, azaltılmadan kesilmesi önerilmektedir.

**Beta-2 adrenerjik uyarıcılar:** Anafilaksi tablosunda ortaya çıkan hışıltı, adrenalini verilmiş olmasına rağmen düzelmezse akut astım atağında kullanılan dozlarda ve şekilde salbutamol verilebilir (77) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

**Glukagon:** Beta-blokör ilaç kullanmakta iken anafilaksi gelişen olgularda adrenaline rağmen inatçı hipotansiyon ve bradikardi ortaya çıkabilir. Bu durumda hemen glukagon verilmelidir (238) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Glukagonun beta-reseptörlerin aracılığı olmadan inotropik ve kronotropik etkisi vardır (254,255).

**Sıvılar ve selektif vazokonstriktör ajanlar:** Anafilakside tedavisi en zor ve yaşamı tehdit eden iki durum akut laringobronkospazm ile ağır hipotansiyon ve şok tablosudur. Klinik tablonun ilk 10 dakikasında intravenöz sıvının %30'a kadar olan kısmı hızla damar dışına çıkabilir (25). Vazodilatasyonun da etkisi ile daha da derinleşebilecek olan bu tabloyu düzeltmek için hemen on dakikada gidecek şekilde 20-50 ml/kg dozunda kristalloid bir sıvı (serum fizyolojik veya Ringer laktat) verilmelidir (25,256,257). Anafilaktik şokta intravenöz infüzyon yoluyla verilen adrenalini gibi metaraminol, metoksamin ve vazopressin de etkili bulunmuştur (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**Metilen mavisi:** Bazı dirençli anafilaksi olgularında derin vazodilatasyon (vazopleji) oluşabilir. Böyle durumlarda, özellikle perioperatif anafilaksilerde bir NOS ve guanilat siklaz inhibitörü olan metilen mavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir (258) (**Kanıt düzeyi IV,**

**Öneri düzeyi D**). Kullanılabilecek doz tam bilinmemekle beraber kalp cerrahisinde 1,5-2 mg/kg dozunda 20-60 dakikada gidecek şekilde verilebileceği belirtilmektedir. Ancak anafilakside kullanımına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Bu ilacın pulmoner hipertansiyonu, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve akciğer hasarı olan olgularda kullanılmaması gerekir.

**Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO):** İnatçı anafilaksisi olan olgularda, bilinen tedavi yöntemlerine yeterli yanıt alınamaması durumunda -kalıcı iskemik asidoz gelişmeden önce- ECMO denenebilir (259) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

#### Anafilaksi Tedavisinde Sık Yapılan Hatalar

1. Adrenalinin hemen verilmemesi (25,79)
2. Adrenalinin uygun yerden (uyluğun ön-yan tarafından) ve İM verilmemesi
3. İlk ilaç olarak adrenalini yerine antihistamin ve kortikosteroid verilmesi (23,252,253)
4. Hastanın kısa sürede oturtulması veya ayağa kaldırılması/yürütülmesi (236)
5. Hastanın en az 6-8 saat gözetim altında tutulmadan taburcu edilmesi (260)
6. Hışıltı olduğunda ilk ilaç olarak adrenalini yerine salbutamol verilmesi (256)

Anafilaksi tedavisine alınan yanıtın gözlenmesini kolaylaştırmak ve daha objektif ölçütlere dayandırabilmek için tedavinin başlangıcında ve takibinde belirli aralıklarla reaksiyon şiddetinin ölçülebileceği bir derecelendirme skorlaması kullanmak hekimlere kolaylık sağlayacaktır. Pratik bir şiddet derecelendirmesi Tablo 13'de verilmiştir.

#### DİRENÇLİ ANAFİLAKSİ

Tedaviye dirençli ve ölümcül anafilaksi her yaş grubunda gelişebilir. Sağlık sistemi gelişmiş ülkelerde bile dirençli anafilaksin en uygun tedavisi henüz net olarak tanımlanamamıştır. Kaynakların sınırlı olduğu sağlık sistemlerinde, adrenalini, oksijen ve IV sıvı gibi temel ihtiyaçların karşılanamaması dirençli anafilaksi için riski yükseltmektedir (2).

Tablo 13. Anafilaktik reaksiyonun şiddetine göre derecelendirilmesi (81)

	Deri/mukoza	Gastrointestinal sistem	Solunum sistemi	Kardiyovasküler sistem	Nörolojik
<b>Hafif</b>	Gözlerde ve burunda ani kaşıntı, yaygın kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem	Ağızda kaşıntı, ağızda karıncalanma dudakta hafif şişme, bulantı veya kusma, hafif karın ağrısı	Burun tıkanıklığı ve/veya hapşırık, burun akıntısı, boğaz kaşıntısı, boğazda sıkışma hissi, hafif hışıltı	Taşikardi (>15 atım/dk artış)	Aktivite seviyesinde azalma ve anksiyete
<b>Orta</b>	Yukarıdakilerden herhangi biri	Yukarıdakilerden herhangi biri, kramp tarzında karın ağrısı, ishal, tekrarlayan kusma	Yukarıdakilerden herhangi biri, boğuk ses, havlar gibi öksürük, yutma güçlüğü, stridor, dispne, orta derecede hışıltı	Yukarıdaki gibi	Baş dönmesi, ölüm korkusu hissi
<b>Ağır</b>	Yukarıdakilerden herhangi biri	Yukarıdakilerden herhangi biri, bağırsak kontrolünün kaybı	Yukarıdakilerden herhangi biri, siyanoz veya O <sub>2</sub> saturasyonu <%92, solunum durması	Hipotansiyon ve/veya kollaps, disritmi, şiddetli bradikardi ve/veya kalp durması	Konfüzyon, bilinç kaybı

Tüm kılavuzların ortak önerisi adrenal infüzyonunun ancak vazopressör konusunda tecrübeli, anestezi uzmanı veya yoğun bakım doktorlarının bulunduğu merkezlerde uygulanması gerektiğidir (261). Erişkinlerde ve adolesanlarda i.v. adrenal 50-100 µg (0.05-0.1 mg) yavaş bolus uygulanır. En uygunu 0.1 mg/ml (1:10.000) solüsyonun 0.5-1 mL'sini 1-3 dakikada vermektir. Uygulama sonrası 3 dakika beklenerek cevap gözlenir. Ciddi hipotansiyon devam ediyor ve kalp hızı artmamış ise ikinci doz da benzer şekilde uygulanır. Bu arada infüzyon sıvısı hazırlanmaya başlanır ve devamında infüzyona geçilmelidir. Hipovolemik şoklarda sürekli infüzyon bolus uygulamaya göre daha etkindir (**Kanıt düzeyi II, Öneri düzeyi C**). Kardiyak arrest gelişmedikçe 1/10'luk konsantrasyondan daha yoğun solüsyon uygulanmamalıdır. Adrenalin infüzyon hızı erişkinlerde 2-10 µg/dk, çocuklarda ise 0.1-1 µg/kg/dk olacak şekilde ayarlanır (262,263). Hastalar EKG, pulse oksimetri ve tansiyon takibi ile sürekli monitörize edilmeli, hayatı tehdit edebilen hipertansiyon, miyokardiyal iskemi ve aritmilere karşı dikkatli olunmalıdır (26). Adrenalinin neden olabileceği solukluk, tremor, anksiyete ve çarpıntı gibi geçici farmakolojik etkiler nedeniyle ilaç kesilmemelidir. Yan etki riski, IV bolus, hızlı IV infüzyon veya doz titresinde yanlışlık, kan basıncı veya kardiyak monitörizasyondaki yetersizlik ile artmaktadır (264).

Akut koroner sendromlu KVS hastaları için adrenalinin olası kardiyak yan etkiler nedeni ile kullanılıp kullanılmaması tartışmalıdır. Bu noktada hekimin tüm

risk faktörlerini hızlıca değerlendirip tedavisiz anafilaksi sonuçları ile kardiyak nedenlerle ölüm olasılığı arasında bir karar vermesi gerekebilecektir. Bu çelişkili durum için hangisinin tercih edilmesi gerektiğine yönelik yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (265).

Anafilaksi esnasında damar içi sıvının yaklaşık %35'i damar dışına geçebilir. Endojen katekolamin salınımı, anjiyotensin II ve endotelin gibi mediyatörlerin yetersiz kaldığı durumlarda hayatı tehdit eden hipotansiyon gelişecektir. Bu nedenle tedaviye dirençli anafilakside sıvı replasmanı önemlidir. Hipotansiyonun belirgin olduğu durumlarda erişkinlerde 5-20 mL/kg çocuklarda ise 10 mL/kg serum fizyolojik, 10 dakika içinde hızla verilmelidir. Sıvı yüklemesine erişkinler için 1-2 litre, çocuklar için 100 ml/kg kadar devam edilebilir. Sıvı replasmanı uygulandıktan sonra halen hipotansiyon devam ediyorsa vazopressör ajanlar başlanabilir. Dopamin dozu 10 µg/kg/dk'ya kadar yükseltilebilir. Katekolaminlerin yetersiz kaldığı durumda vazopressin analogu olan terlipressin veya anjiyotensin tedaviye ilave edilebilir (263,266). Erişkinlerde ECMO yöntemi ile sonuç alındığı bildirilen olgu örnekleri bulunmaktadır (267-269)

Beta adrenerjik blokör kullanımına bağlı adrenal cevabının yetersiz olduğu durumlarda glukagon, beta agonistler (izoproterenol) kullanılabilir (270).

Katekolaminlere cevapsız anafilaktik şoklarda diğer bir tedavi seçeneği de metilen mavisidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**BiFAZİK ANAFİLAKSİ**

Bifazik anafilaksi, başlangıç semptomlarının tamamen düzelmesinden sonra tetikleyici ajanla tekrar temas olmadan bulguların yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanabilir (271). Sıklığı %0.4 ile %21 arasında değişmektedir (272). Sıklığın bu kadar farklılık göstermesi henüz tanımı için net bir fikir birliğinin olmaması, hafif olguların tanınmasında zorluk, gereksiz tanı ve toplum bazlı çalışmalarda yetersizlikle ilişkili olabilir. Bifazik reaksiyon için olası risk faktörleri Tablo 14’te gösterilmiştir (95,273-275). Hastaların %75’inde bifazik reaksiyon bulguları acıdan taburcu olmadan gözlenir. Bifazik anafilaksi, ilk reaksiyonun düzelmesinden sonraki 72 saat içinde gelişebilir ancak genel kanı ciddi ve uzamış anafilaksi bulgusu olmayan hastaların bulgularının düzelmesinin ardından 6-8 saat sonrasında taburcu edilebileceğini yönündedir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (272,276).

Klinik bulgular başlangıç bulgularıyla genellikle aynı veya daha hafif şiddettedir, ancak daha şiddetli de olabilir. Unifazik ve bifazik reaksiyonlar açısından yaş ve cinsiyet farklılığı gösterilememiştir (274,276). Fizik muayene bulgularında bifazik reaksiyonlarda geniş nabız basıncı dışında unifazik anafilaksi ile aynı bulgular elde edilmiştir (274). En sık deri ve mukoza tutulumu, dispne, hışıltı, taşikardi, takipne ve GİS belirtileri görülür (276).

Tedavi için başlangıç anafilaksi tedavi şeması uygulanmalı ve aynı ciddiyetle yaklaşılmalıdır. Bifazik reaksiyonların önlenmesi amacı ile başlangıç tedavisine kortikosteroid eklenmesi tüm rehberlerde önerilmekle birlikte, hem kortikosteroidlerin hem de antihistaminlerin bifazik reaksiyon gelişimini önleyip önlemediğine dair yeterli kanıt yoktur (274).

**Tablo 14. Bifazik reaksiyon için tanımlanan risk faktörleri (95,274-276)**

**Anafilaksi başlangıç döneminde aşağıdaki bulgulardan birinin varlığı**

- Adrenalinin 90 dakikadan daha geç yapılması
- Hipotansiyon
- 6-9 yaş aralığında olmak
- Hışıltılı solunum
- İn hale beta agonist ihtiyacı olması
- Diyare
- Sebebi bilinmeyen tetikleyici varlığı
- İlaç allerjisine bağlı anafilaksi varlığı

**UZAMIŞ ANAFİLAKSİ**

Anafilaksi kliniğinin tedaviye rağmen tamamen ortadan kalkmadığı, saatler boyunca sürebilen klinik tabloya uzamış-“*protracted*” anafilaksi denir (260,277). Uzamış anafilaksi olgularında klinik belirti ve bulgular, uygun ve etkin tedavilere rağmen 192 saate kadar ortadan kalkmayabilir (278,279).

İlk defa 1974 yılında Lockey tarafından tanımlanan uzamış anafilaksi, sık karşılaşılan bir durum olmayıp literatürde olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır (280-283).

Uzamış anafilaksi kliniğinin önceden tahmin edilmesi için tanımlanmış belirteçler yoktur. Her hastanın izlem süresi ve takibinin sonlandırılma şekli, bireysel niteliklere göre belirlenmelidir. (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).

**ANAFİLAKSİDE GÖZLEM**

Anafilaksi kliniği ile başvuran olgular acil serviste izlenebileceği gibi, hastaneye ya da yoğun bakıma yatış gereksinimi de ortaya çıkabilir. Daha ağır kliniği olan, özellikle KVS tutulumuna ait bulguları olan ve acil servisteki ilk müdahalede daha fazla medikasyon ile müdahale gerektiren olguların hastaneye yatışı daha sık gerektirdiği gösterilmiştir (285,286). Ancak bifazik reaksiyon riskini azaltan erken adrenalin uygulamasının hastaneye yatış riskini azaltmadığını rapor eden yayınlar yanında, acil servise varmadan uygulanan adrenalin dozlarının hastane yatışını azaltacağını öne süren çalışmalar da mevcuttur (284,286). Bu çelişkili raporlar gözetildiğinde, bifazik reaksiyon riskini azalttığı da gösterildiği için, erken adrenalin uygulamasının hastane yatışını azaltacağı düşünülebilir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Acil servis ya da yoğun bakım yatış süresince olgular, anafilaksi bulgularının yeniden ortaya çıkışı yanında adrenaline bağlı taşiaritrimler açısından ve hipo ya da hipertansiyon açısından da izlenmelidir. Özellikle kardiyovasküler instabilite bulgularının ağır anafilaksi olgularında ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır (287) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).

Anafilaksi tedavisi ve izlem süresinin optimize edilmesinde acil serviste görevli hekimlere bir protokol temin edilmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, her kurumun rehberlerde önerilen optimal izlem süre ve koşullarının sağlanması için bir yazılı protokol oluşturması ve personelini eğitmesi önerilir (288) (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi C**).



**Sonuç olarak;**

- Anafilaksi olguları klinik bulgularının ağırlığına göre acil servis ya da yoğun bakımda izlenmelidir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi D**).
- Anafilaksi nedeniyle acil servise başvuran olguların izleminde, süreyi belirlerken başvurudaki klinik ağırlık, adrenalın uygulaması ile bulguların başlangıcı arasında geçen süre göz önüne alınmalıdır. Tüm özellikleri olumlu olan olgularda izlem süresi 6-8 saat ile sınırlandırılabilir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi D**).
- Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği (EAACI), solunum yakınması ile gelen olguların 6-8 saat, dolaşım bozukluğu tablosunda gelenlerin ise 12-24 saat izlenmesini önermektedir (26) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**).
- Anafilaksi olgularının izlemi süresince bifazik reaksiyon gelişimi, adrenalın etkisinin azalmasına bağlı bulguların yeniden artması ve adrenalın yan etkisi açısından gözlenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**).
- Anafilaksi olgularının izleminde standardizasyonun sağlanması için, personelin eğitimi gereklidir (**Kanıt düzeyi IIb, Öneri düzeyi C**).

**TABURCULUK**

Taburculuk öncesinde hasta, reaksiyonun tekrar etme riski bakımından değerlendirilmeli ve riskli görülen hastalarda diğer koruyucu önlemler-tavsiyelerin anlatılmasının yanı sıra adrenalın oto-enjektörü de reçete edilmeli, hastaya ve gerekli ise yakınına ne zaman ve nasıl kullanacağı öğretilmelidir. Bu eğitim gerekli görülürse her yıl tekrarlanmalıdır. Anafilaksi riskini taşıyan hastalarla ilgilenen tüm profesyonel sağlık çalışanlarına da, adrenalın oto-enjektörlerinin kullanımı, anafilaksinin tanınması ve yönetimi kapsamında eğitim verilmelidir (235,242,289-291) (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Adrenalın oto-enjektörü reçete edilmesi için endikasyonlar Tablo 15'te özetlenmiştir (21,23,79,108,217,250,292-305).

Anafilaksi tablosunun tamamen düzelmesinin ardından hastaların, bazı uzmanlara göre kısa süreli oral antihistamin ve kortikosteroid (30-60 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) tedavisi ile acil servisten taburcu edilmesi önerilse de bu yaklaşımın gerekliliği yönünde kanıtlar yoktur. Hastanın geliş yakınmaları, klinik bulguları,

tedavide kullanılan ilaçlar-dozları, tedaviye yanıt durumları gibi bireysel nitelikler bu duruma karar vermede göz önüne alınabilir (**Öneri düzeyi D**).

**ANAFİLAKSİNİN UZUN DÖNEM İZLEMİ**

Anafilaksi ataklarının büyük kısmı hastane dışı ortamda ortaya çıkmaktadır (26). Bu nedenle hastaların ve/veya onların bakımından sorumlu kişilerin (ebeveynler, çocuk bakıcıları, kreş ve okul personeli) mutlaka anafilaksi gelişimini nasıl önleyeceğini, geliştiğinde nasıl tanıyacaklarını ve nasıl tedavi uygulayacaklarını bilmeleri gerekir (26,107,306,307). Halen anafilaksili hastaların uzun dönem izleminde önemli eksiklikler bulunmaktadır (308). Bu nedenle anafilaksi tanısı konulan tüm hastaların allerji ve klinik immünoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilir (1,26). Anafilaksili hastaların uzun dönem izlemi, gelecekte oluşabilecek atak riskini azaltmaya yönelik koruyucu önlemler ve acil durum hazırlığından oluşmaktadır (306).

**Koruyucu Önlemler:** Anafilaksi tekrarını azaltmaya yönelik koruyucu önlemler,

- Belirlenmiş allerjen/tetikleyiciden kaçınma ve korunma
- Eşlik eden kofaktör ve komorbid durumların optimal yönetimi ve
- Allerjen-spesifik veya non-spesifik immünomodülatuar tedavi yöntemlerinden oluşmaktadır (*immünomodülasyon*) (26,107,306).

Bu koruyucu yöntemler her hasta için yaş, iş, aktivite, hobi, sosyal yaşam ve tedavi ihtiyaçları göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi B**) (107).

**Allerjen/tetikleyiciden kaçınma ve korunma**

Anafilaksi nedeninin belirlenmesi ve bundan kaçınma ve korunma, tekrarın önlenmesinde temel yaklaşımdır (26,107,306,307). Aşağıda sık saptanan anafilaksi nedenlerine özgü kaçınma ve korunma önerileri sunulmuştur.

**Besinler:** Besinler, çocuklarda anafilaksinin belirlenmiş en sık nedenidir ve reaksiyona neden olan besin(ler)in hasta diyetinden mutlak uzaklaştırılması gereklidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (215). (Ayrıntılar için bakınız: Besin Allerjisi: Ulusal Rehber 2017)

**İlaçlar:** Anafilaksiye neden olan ilacın mutlak eliminasyonu önerilir (138,310-312). Sorumlu ilaçla

**Tablo 15. Adrenalin oto-enjektörü için endikasyonlar (21,23,79,108,217,250,292-305)**

	Endikasyon	Kd	Öd
<b>Kesin</b>	Besin, lateks, hayvan epiteli veya bir başka aeroallerjen kaynaklı ya da sakınılması olanaksız etkene bağlı anafilaksi geçmişi	IV	C
	Egzersiz tetiklediği anafilaksi	IV	C
	Önceden idiyopatik anafilaksi öyküsü	IV	C
	Besin allerjisine (oral allerji sendromu/polen-gıda sendromu hariç) eşlik eden kontrolsüz veya orta veya şiddetli düzeyde persistan astım	IV	C
	Sistemik reaksiyon öyküsü olan arı venom allerjisi olan erişkin hasta (arı venom immunoterapisi uygulanan idame safhasındaki hastalar dışında) ve mükerrer sistemik mukozal/deri reaksiyon öyküsü olan çocuklar	IV	C
	Altta yatan mast hücre bozukluğu veya bazal serum triptaz konsantrasyonu yüksekliğinin eşlik ettiği, herhangi bir böcek sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalar (venom immunoterapisi yapılanlar dahil)	IV	C
<b>Görece</b>	Öncesinde yer fıstığı/ağaç fıstığı(Antep fıstığı) na bağlı hafif-orta şiddette allerjik reaksiyonlar (oral allerji sendromu/polen-gıda sendromu hariç)	IV	C
	Besin allerjisi (oral allerji sendromu/polen-gıda sendromu hariç) olan genç/genç erişkin hasta	IV	C
	Besin katkı maddelerine (oral allerji sendromu/polen-gıda sendromu hariç) hafif-orta düzeyde allerjik reaksiyon öyküsü olanlar	IV	D
	Tıbbi yardıma erişim bakımından sorun yaşama ihtimali olan ve öncesinde besin, venom, lateks veya aeroallerjenlere bağlı gelişen hafif-orta şiddette allerjik reaksiyon yaşamış hastalar	IV	D
<b>Çift enjektör gereken durumlar</b>	Besin allerjisine (oral allerji sendromu/polen-gıda sendromu hariç) eşlik eden kontrolsüz veya orta veya şiddetli düzeyde persistan astım	IV	C
	Eşlik eden mast hücre hastalıkları ve/veya yüksek bazal serum triptaz konsantrasyonu	IV	C
	Çeşitli nedenlerle (coğrafi şartlar gibi) anafilaksi atağında gerekli tıbbi yardıma zamanında ulaşmasında sorun yaşayabilecek hastalar	IV	D
	Önceki anafilaksi atağında hastaneye ulaşım öncesinde klinik durumundan dolayı iki adet oto-enjektör yapılan hastalar	IV	D
	Öncesinde yaşamı tehdit eden düzeyde anafilaksi varlığı	IV	D
	Hastanın vücut ağırlığı bakımından tek oto-enjektör dozunun yetersiz kalacağı durumlar	IV	D

**Kd:** Kanıt düzeyi, **Öd:** Öneri düzeyi

çapraz reaksiyon geliştirmeyecek farklı sınıftan alternatif bir ilaç belirlenip ve bunun hasta için güvenilir ilaç olduğunu belirlemek için hastane ortamında allerji ve klinik immünoloji uzmanının gözetiminde ilaç yükleme testi yapılabilir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi C**) (311). Özellikle beta-laktam, NSAİ ilaç ve genel anestezi ilaçlarıyla reaksiyon öyküsü bulunan kişilerde gelecekte kullanılması için güvenilir alternatif ilacın belirlenmesi son derece önemlidir (311). Hasta ve/veya sorumlu bireylere sorumlu ilaç, çapraz reaksiyon gelişimine yol açabilecek ilaçlar ve gerektiğinde kullanabileceği güvenilir alternatif ilacın jenerik isimlerini kapsayan bir liste hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**)

(26). Aynı zamanda, hastanın dosyası ve sağlık kayıtlarına gerekli ve eksiksiz açıklamalar not edilmeli ve hastanın aile hekimi bilgilendirilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi B**) (312).

**Arı (venom) allerjisi:** Arı (venom) allerjisi olan hastaların tekrar arı tarafından sokulma riskini azaltmak için almaları gereken önlemler Tablo 16'da sunulmuştur (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi C**) (300,313,314).

**Egzersiz:** Egzersiz ilişkili anafilaksi öyküsüne sahip hastalarda, reaksiyon gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiş kofaktör ve/veya tetikleyicilerden uzak durulması tekrarın önlenmesinde temel yaklaşımdır (**Kanıt düzeyi**

**III, Öneri düzeyi A** (107). Besinler, NSAİ ilaç, alkol, soğuk su ve soğuk havaya maruziyet, yüksek nem ve polen düzeyi bu hastalarda sıklıkla tespit edilen kofaktör ve tetikleyicilerdir (306). Egzersiz öncesi 4-6 saat boyunca besin tüketmemesi, soğuk hava ve suda, yüksek nem ve polen varlığında egzersiz yapmaması önerilir (306). Bunlardan hiçbirinin tespit edilemediği durumlarda ise yine 4-6 saat açlık sonrası egzersiz yapılması tavsiye edilmelidir (306). Aynı zamanda bu hastalardan tek başlarına egzersiz yapmaması, herhangi bir semptom gelişirse hemen egzersizi sonlandırması, yardım çağırmak ve acil servise gitmek için koşmaması gerektiği özellikle anlatılmalıdır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi A**) (107).

**Lateks:** Lateksle ilişkili anafilaksi öyküsüne sahip hastaların lateks içeren ürünlerden kaçınmaları sağlanmalıdır. Eldiven, bebek emzikleri, oyuncaklar, balon, spor ekipmanları gibi günlük kullandığımız birçok ürünün lateks içerdiği, mutlaka kullanmadan önce ürün içeriğinin öğrenilmesi ve lateks içermeyen ürünlerin kullanılması gerektiği vurgulanmalıdır. Lateks allerjisine sahip hastalara yapılacak cerrahi girişim, diş çekimi ve diğer sağlık uygulamaları sırasında mutlaka lateks içermeyen ürünlerin kullanılması gerekliliği konusunda sağlık çalışanlarına bilgi verilmelidir. Bazı lateks allerjisine sahip hastalarda muz, kivi, avokado, domates ve patates ile

çapraz reaksiyon gelişebilmektedir. Hastalar izlemde bu yönden değerlendirilmeli ve çapraz reaksiyon varlığında bu besinler diyetten çıkarılmalıdır (107).

#### **Eşlik eden kofaktör ve komorbid durumlar**

Başta astım olmak üzere kronik solunum ve KVS hastalıklarına sahip hastalarda anafilaksi şiddeti veya ölüm riski artmaktadır (90,107,315). Çalışmalar kontrolsüz astım kliniğine sahip olanlarda anafilaksiye bağlı ölüm riskinin arttığını ortaya koymuştur (15,16). Bu nedenle anafilaksili hastaların uzun süreli izleminde astım kliniğinin kontrol altında olması sağlanmalıdır (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi A**) (26,107,306,307).

Kalp dokusunun mast hücresinden zengin olması ve bu hücrelerden anafilaksi sırasında vazoaktif mediyatörlerin salınımı sonucunda özellikle eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığı ve/veya hipertansiyona sahip orta ve ileri yaşlı hastalarda koroner arter spazmı ve miyokard infarktüsü gelişebilmektedir (130,316). Benzer şekilde bu hastalıklara sahip olgularda adrenalin tedavisi sonrasında miyokard infarktüsü ve/veya akut koroner sendrom geliştiği de iki olgu raporuyla bildirilmiştir (317,318). Bu raporların birinde hastaya adrenalin güncel hiçbir anafilaksi rehberinde önerilmeyen intravenöz yoldan uygulanmıştır (318). Günümüzde anafilakside adrenalin tedavisi için kesin bir

**Tablo 16. Arı sokmasından kaçınma ve korunma yöntemleri (300,313,314)**

1. Meyve bahçeleri ve çiçeklerin yoğun olduğu alanlardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Ağaçlardan ve yerlerden meyve toplanmamalıdır.
2. Açık alanlarda vakit geçirildiği sürede tüm vücudu kaplayan elbiseler giyilmeli, şapka ve gerekirse eldiven kullanılmalıdır. Çıplak ayakla dışarıda yürünmemelidir.
3. Yaşam alanlarına yakın arı kovanları ortamdaki kaldırılmalı, bu konuda profesyonel yardım alınmalı ve düzenli takibi yapılmalıdır.
4. Mümkünse allerjisi olanların bal arı yetiştiriciliğinden kaçınması, en azından VİT başlanana kadar ara verilmesi tavsiye edilmelidir. Arılarla temas ederken mutlaka koruyucu özel giysiler giyilmelidir.
5. Arıcıların ailelerindeki bireylerin/ çocukların sokulmasını önlemek için arı kovanları evden uzağa taşınmalı, arı yetiştiricileri eve giderken elbiselerini değiştirmeli, kovandan bal elde edilme işlemi evde yapılmamalıdır.
6. Mümkünse yüksek riskli hobilerden kaçınılmalıdır.
7. Mümkün olduğunca açık alanlarda ve piknikte arıları cezbeden et, kokulu ve tatlı yiyecekler tüketmekten uzak durulmalıdır. Açık havada tatlı/yapışkan yiyecekler tükettikten sonra mutlaka eller yıkanmalıdır.
8. Ağız içinden sokulma riski nedeniyle önceden ağzı açılmış şişe veya teneke kutulardan herhangi bir içecek içilmemelidir.
9. Çöpler açık alana bırakılmamalı, çöp kutularının kapakları kapalı tutulmalı ve çöplerin döküldüğü bölgelerden uzak durulmalıdır.
10. Arı tarafından sokulma riski oluştuğunda vücudun baş kısmı ellerle korunmalıdır. Muhtemelen çevrede başka arılar olacağından nedensiz arı öldürülmemelidir.\*
11. Arıların dikkatini çeken parlak renkli elbiseler giymekten kaçınılmalı, beyaz veya açık renkli giysiler tercih edilmelidir.\*
12. Keskin kokulu parfüm veya deodorant kullanımından, böcek koruyucuların vücuda sürülmesinden kaçınılmalıdır.\*

\*Son AAAAI/ACAAI ortak rehberinde (313) etkin koruyucu önlemler olarak kabul edilmemektedir.

kontrendikasyon bulunmamaktadır (26,107,306,307). Bununla birlikte izlemede kronik kardiyovasküler hastalıkların optimal yönetimi ve bu hastalarda uygulanacak adrenalın tedavisinin fayda/zararı hastayı takip eden kardiyolog ile birlikte değerlendirilmelidir (307).

Beta-adrenerjik blokör ( $\beta$ -blokör) ve ACE inhibitör kullanımı şiddetli, tedaviye dirençli ve uzamış anafilaksi kliniği ilişkili bulunmuştur (217,319,320). Bu ilaçların anafilaksidedeki endojen kompensatuvar mekanizmaları ve/veya tek hayat kurtarıcı tedavi olan adrenalinin etkilerini inhibe ettiği kabul edilmektedir (307). Aynı zamanda son dönemde yapılan klinik ve deneysel hayvan modeli çalışmasında, bu iki ilacı birlikte kullananlarda tek başına kullananlara göre şiddetli anafilaksi gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (321). Duyarlanmış hayvan modelinde de, bu ilaçların tek başına kullanımına göre ikisinin birlikte kullanımıyla anafilaksi şiddetinde ve mast hücre mediyatör salınımında artış saptanmıştır. Bu etkinin ise mast hücre uyarım eşliğinin düşmesiyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (33,321). Bu nedenle anafilaksi tekrarlama riskine sahip hastalarda ve AİT uygulanacak hastalarda mümkünse bu ilaçların yerine başka grup ilaçların kullanılması önerilmektedir. Bunun için hasta ilgili bölümlere danışılmalıdır. Benzer etkinlikte ilaç bulunamıyor ise bu ilaçların kesilmesi veya devamına altta yatan komorbid hastalıklar da dikkate alınarak her hasta özelinde fayda/zarar durumuna göre ilgili bölümlerle birlikte karar verilmelidir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi B-C**) (26,107,306,307).

Mastositoz ve mast hücre klonal bozuklukları olan hastalarda şiddetli ve ölümle sonuçlanan anafilaksi riski artış gösterir (312,313). Bu nedenle özellikle tekrarlayan ve nedeni tespit edilemeyen anafilaksi öyküsüne sahip hastalar mutlaka bu yönden araştırılmalıdır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi A**) (107).

Günümüzde her ne kadar altta yatan mekanizmalar her biri için tam olarak açıklanamamış olsa da anafilaksi riskini ve klinik şiddetini artırabilen kofaktörler tanımlanmıştır (26,107,306,315). Bunlar, egzersiz, alkol, NSAİ ilaçlar, soğuğa maruziyet, ateş, emosyonel stres, seyahat, premenstrual dönem, akut viral üst solunum yolu ve diğer infeksiyonlardır (1,33,306). Anafilaksi gelişiminde bunlardan bir veya birkaçı birlikte rol oynayabilir (315,322). Egzersiz, alkol, NSAİ ilaçların bağırsak geçirgenliğini ve besin allerjen emilimini artırarak, akut viral infeksiyonların mast hücre aktivasyon

eşliğini düşürerek, östrojenin ise e-NOS enzimini ve NO üretimini artırarak anafilaksi gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir (190,322,323). Bu kofaktörlerin rol oynadığı başta egzersizle ilişkili anafilaksili hastalarda korunma yöntemleri açıklanmalıdır (26,306).

### İmmünomodülasyon

İmmün sistem yanıtının düzenlenmesi/ değiştirilmesi işlemidir (322). Bu işlemi sağlayan ilaçlar ise immünomodülatör ilaçlar olarak isimlendirilir (322). Günümüzde anafilaksili hastalarda tekrarın önlenmesinde AİT, desensitizasyon ve farmakolojik profilaksi yöntemleri kullanılır (26,107,306,307). Bu tedavilerin konusunda deneyimli allerji ve klinik immünoloji uzmanları tarafından uygulanması tedavi başarısı ve olası ciddi yan etkilerin önlenmesi için gereklidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi A**) (33).

**Allerjen spesifik immünoterapi:** Hastanın klinik olarak duyarlı olduğu gösterilmiş standart allerjen ekstresinin düşük dozdan başlayarak ve giderek artan dozlarda uygulanmasıdır ve bilinen immünomodülatör tedavilerin en başında gelmektedir (190).

**Venom immünoterapi:** Arı sokması ile ortaya çıkan anafilaksinin önlenmesi kaçınma/korunma yöntemleriyle her zaman mümkün olmayabilir (300,33). Venom immünoterapisi, venom ilişkili anafilaksi geçirme öyküsü olan hastalarda tekrarı önemli ölçüde azaltan etkin bir tedavidir (325). Venom immünoterapisi uygulanmayan hastalarda reaksiyonların tekrar görülme riski %50 iken, tedavi edilen hastaların yaklaşık %85-95'inde tekrar arı soktuğunda herhangi bir reaksiyon gelişmemektedir (107,313). Venom immünoterapisi hakkında ayrıntılı bilgi için Allerjen İmmünoterapisi, Ulusal Rehber 2016'ya bakılabilir (324).

**Besin allerjisi spesifik immünoterapi:** Umut verici sonuçlar elde edilmesine rağmen henüz etkin bir korunma seçeneği olarak önerilmemektedir. (Ayrıntılar için bakınız: Besin Allerjisi: Ulusal Rehber 2017).

**Desensitizasyon:** Bir bireye allerjik olduğu ilacın kısa sürede artan dozlarda verilmesi sonucunda, efektör (mast hücreleri ve bazofiller) hücrelerde geçici olarak klinik yanıtızlığın oluşturulması işlemidir (138,310). Bir ilaca bağlı anafilaksi geçirme öyküsü bulunan bir hastada, sorumlu ilacın tekrar kullanılması gerektiğinde, sorumlu

ilaca alternatif bir ilaç yoksa veya mevcut alternatif ilaçlar sorumlu ilaç kadar etkili değilse, hastalığın tedavisi için sorumlu ilaçla desensitizasyon işlemi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi A**) (26,107,306,310-312). Sıklıkla ciddi sistemik enfeksiyon durumunda beta-laktam antibiyotiklerle, kistik fibrozisli hastalarda kinolonlarla, hematolojik ve solid tümörlü hastalarda platin bileşikler, taksanlar, monoklonal antikorlarla ve hemokromatozisli hastalarda desferoksaminle desensitizasyon işlemi yapılması gerekmektedir (311,312).

Desensitizasyon işlemi yapılırken öncelikle literatürde mevcut ve başarılı sonuç sağlanmış protokoller arasından seçim yapılması uygundur. En az on hastada başarıyla uygulanmış protokollerin seçilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi A**) (138). Sorumlu ilaçla literatürde desensitizasyon protokolü yoksa Castells ve arkadaşlarının 3 şişe (dilüsyon), 12 basamak desensitizasyon protokolü uygulanabilir (326). Bu protokolde tam doz (1/1), 1/10 ve 1/100 sulandırmaların yer aldığı üç farklı dilüsyonda ilaç elde edilir. Hasta çok şiddetli anafilaksi öyküsüne sahipse 1/1000'lik dilüsyonda 4. şişe de hazırlanması

ve 16 basamaktan oluşan protokolün uygulanması önerilir (Tablo 17) (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi A**) (138,326). Geçirilmiş reaksiyonun şiddetine göre, tedavi edici dozun 1/100.000-1/1.000.000'i başlangıç dozu olarak seçilebilir (327). Basamaklar arası süre 15 dakika-1 saat olmalı ve doz artımı önceki dozun 2.5 katından fazla olmamalıdır (310,311). Desensitizasyon sırasında %30-80 oranında reaksiyon gelişebilmektedir ve en fazla son şişede ve son dozlarda ortaya çıkmaktadır (138,310-312). Bu reaksiyonların çoğunluğu hafif ve tedaviyle kontrol altına alınabilen reaksiyonlar olmasına rağmen ciddi reaksiyon riski nedeniyle tüm önlem ve müdahalelerin yapılabileceği hastane şartlarında yapılması gerekir. Önceki öyküsünde şiddetli anafilaksiye sahip hastalarda desensitizasyon işlemi yoğun bakımda yapılmalıdır (138,310-312,327). Başarılı işlem sonrasında sorumlu ilaca karşı tolerans gelişir. Oluşan tolerans geçicidir ve ilaç düzenli bir şekilde kullanılmaya devam edildiği sürece devam eder (26,107,306,307). Doz aralığı en az ilacın yarı ömrünün iki katını geçerse veya tedavi kesilirse tolerans durumu kaybolur (26,107,306). Bu nedenle sorumlu ilacın tekrar kullanımı gerektiğinde desensitizasyon işlemi tekrarlanmalıdır (138,310,311).

**Tablo 17. Şiddetli anafilaksi öyküsüne sahip hastalar için 16 basamaklı hızlı intravenöz desensitizasyon protokolü (hedef doz: 532mg) (138,326)**

	Penisilin Solüsyon 1	Hazırlanışı	Solüsyon konsantrasyonu
	Solüsyon 1	250ml+0.266 mg	0.01 mg/ml
	Solüsyon 2	250ml+5.32 mg	0.021 mg/ml
	Solüsyon 3	250ml+53.2 mg	0.21 mg/ml
	Solüsyon 4	250ml+527.8 mg	2.11 mg/ml

Basamak	Solüsyon	Hız (ml/saat)	Süre (dakika)	Verilen hacim	Verilen doz (mg)	Toplam doz (mg)
1	Solüsyon 1	2.5	15	0.625	0.001	0.001
2		5	15	1.25	0.001	0.002
3		10	15	2.5	0.003	0.005
4		20	15	5	0.005	0.010
5	Solüsyon 2	2.5	15	0.625	0.013	0.023
6		5	15	1.25	0.027	0.050
7		10	15	2.5	0.053	0.103
8		20	15	5	0.106	0.209
9	Solüsyon 3	5	15	1.25	0.266	0.475
10		10	15	2.5	0.532	1.007
11		20	15	5	1.064	2.071
12		40	15	10	2.128	4.199
13	Solüsyon 4	10	15	2.5	5.278	9.477
14		20	15	5	10.556	20.033
15		40	15	10	21.112	41.146
16		80	174	232.5	490.854	532.000

Başlangıç dozu: 1/532.000, Toplam süre: 400 dakika

## Farmakolojik profilaksi

**Premedikasyon:** Radyokontrast maddelerin kullanımına bağlı immün ve immün olmayan mekanizmalarla anafilaksi gelişebilir (310). İyonik-yüksek ozmolarite ( $\geq 1400$  mosm/kg) sahip kontrast maddelerin yaygın olarak kullanıldığı dönemde yapılan gözlemsel çalışmalar, premedikasyon uygulamasının tekrar sistemik reaksiyon gelişme riskini %17-60 oranında azalttığını göstermiştir (328-330). Bazı küçük seri çalışma sonuçları ve olgu raporları ise özellikle immün (IgE)-aracılı ve/veya ciddi reaksiyonları olan hastalarda premedikasyonun reaksiyon tekrarını önlemede yetersiz kaldığını desteklemektedir (153). Aynı zamanda, daha önce allerjik reaksiyon öyküsü olmayan 10.011 erişkinin dahil edildiği sistematik derleme, premedikasyonun radyokontrast maddeye bağlı sistemik reaksiyon gelişimini önlemede yetersiz kaldığını göstermiştir (301). Günümüzde iyonik olmayan düşük (500-900 mosm/kg) ve/veya izozmolariteye (290 mosm/kg) sahip kontrast maddelerin yaygın kullanımıyla sistemik reaksiyon gelişme sıklığı azalmıştır (107). Bu nedenle radyokontrast madde ile reaksiyon öyküsüne sahip olmayan hastalarda premedikasyon önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi I, Öneri düzeyi A**) (26,308,315). Aynı zamanda, bazı rehberler radyokontrast madde ile ilişkili anafilaksi öyküsü olan hastalarda, tekrarlama riskini azaltmak için mutlaka önceden reaksiyona neden olan radyokontrast maddeden farklı moleküler yapıya sahip kontrast maddenin kullanılması ve Tablo 18'de gösterilen premedikasyon protokolünün uygulanmasını önermektedir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**) (107,307).

Bu yöntemle sistemik reaksiyon gelişme sıklığı %1'in altına düşürülse de (331), uygulama sırasında mutlaka tüm önlem ve müdahale şartlarının sağlanmış olması gereklidir (26,107,310). Bu önerilerin yanında EAACI

rehberi uygulama öncesi radyokontrast madde ile deri testleri yapılmasını da önermektedir (153). Ancak negatif deri test sonuçlarına rağmen uygulama sırasında sistemik reaksiyonlar gelişebilmektedir (107,332).

**Adrenalin:** Yapılan bir meta-analizde, yılan anti-venomu ile tedavi öncesinde hastalara adrenalin ile premedikasyon uygulamasının anafilaksi riskini azalttığı belirlenmiştir (333). Güncel rehberler de yılan anti-venomu uygulanacak hastalarda adrenalin ile premedikasyon yapılmasını önermektedir (**Kanıt düzeyi I, Öneri düzeyi A**) (26,306).

**Omalizumab:** Bir anti-IgE monoklonal antikorudur (215). Uzun dönem izlemde anafilaksi tekrarının önlenmesinde kullanılan VİT'de nadiren de olsa tekrarlayan şiddetli sistemik reaksiyonlar gelişebilir ve bu nedenle tedavinin sonlandırılması gerekebilir (4). Bu durum genellikle bal arısı venom allerjisinde, eşlik eden astım, mastositoz veya serum bazal triptaz düzeyi yüksek olanlarda görülmektedir (300,313). Özellikle bu hastalarda tekrarlayacak reaksiyonun ciddi, hatta ölümlü sonuçlanma riski daha yüksek olduğundan etkinliği kanıtlanmış VİT'in uygulanması çok daha fazla önem taşımaktadır (4,30,313,314). Son dönemlerde literatürde VİT öncesinde ve/veya eş zamanlı omalizumab tedavisiyle, başarılı immünoterapi uygulamaları olgu serileri olarak bildirilmektedir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**) (219,324,334). Benzer şekilde besin immünoterapisinde de eş zamanlı omalizumab tedavisiyle ciddi yan etki gelişiminin önlenmesine dair çalışmalar bulunmaktadır (335,336). Son dönemde yer fistiği allerjisine sahip çocuklar üzerinde yapılan randomize-plasebo kontrollü bir çalışma, oral immünoterapi ile birlikte omalizumab uygulanan gruptaki çocukların plasebo grubundaki çocuklardan yaklaşık beş kat daha fazla oranda, yan etki sıklığında artış olmaksızın hedef miktardaki (4 gr) yer fistiğini tüketebildiğini ortaya koymuştur (337). An-

**Tablo 18. Radyokontrast ile ilişkili anafilaksi öyküsüne sahip hasta premedikasyon protokolü (107,310)**

### Kortikosteroid [uygulama öncesi 13., 7. ve 1. saatte]

Erişkin: Prednisolon, 50 mg /doz, oral veya Metilprednizolon, 40 mg/doz, intravenöz

Çocuk: Prednisolon, 0.5-0.7 mg/kg/doz, oral (maksimum:50 mg/doz) veya Metilprednizolon, 0.5 mg/kg/doz, intravenöz (maksimum:40 mg/doz)

### H<sub>1</sub>-antihistamin [uygulama öncesi 1. saatte]

Erişkin: Difenhidramin, 50 mg, oral/intramusküler/intravenöz

Çocuk: Difenhidramin, 1 mg/kg, oral/intramusküler/intravenöz (maksimum:50 mg/doz)

*Acil uygulama gerektiğinde her 4 saatte bir yukarıdaki kortikosteroid dozu ile birlikte tek doz H1-antihistamin uygulanmalıdır.*

cak omalizumab tedavisinin hangi dozda, ne kadar süre ile uygulanacağı konusunda ortak görüş oluşması için yeterli klinik kanıt henüz mevcut değildir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (215).

**İdiyopatik anafilakside profilaksi:** Bazı hastalarda anafilaksiye neden olan allerjen/tetikleyici tüm tanısız değerlendirilmelere rağmen saptanamaz ve bunlar idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır (26,107,306,307). İdiyopatik anafilaksi, klinik özellikler ve atak sıklığına göre sınıflandırılır. Buna göre yılda en az altı veya son iki ayda en az iki atak geçiren hastalar sık tekrarlayan idiyopatik anafilaksi olarak tanımlanır (338). Bu gruptaki hastalara tanı anında sistemik kortikosteroid ve H<sub>1</sub> antihistamin profilaksisi başlanması önerilir (306). Yapılan çalışmalar, bu tedavinin atakları önleme de etkili olduğunu göstermiştir (338,339). Güncel profilaksi protokolüne göre sistemik kortikosteroid tedavisi klinik kontrol altına alınana kadar (genellikle 1-2 hafta) her gün kullanılmalıdır (Tablo 19). Kliniğin kontrol altına alınabilmesi için bazı olgularda ise daha yüksek dozda ve uzun süreli kullanılması gerekebilir (338). Ardından 1-2 hafta süreyle gūnaşırı aynı dozda devam edildikten sonra 1-2 hafta arayla dozu azaltıp (erişkinler için 5-10 mg) kesilir. Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra H<sub>1</sub> antihistamin dozunun azaltıp kesilmesi denenmelidir (339). Bazı olgularda atak tekrarı nedeniyle kortikosteroid tedavisi kesilemez (steroid bağımlı idiyopatik anafilaksi) (338). Bu hastalarda kortikosteroid dozunu azaltmak ve kesmek için profilaksiye mast hücre stabilizatörü, oral salbutamol veya montelukast tedavisi eklenebilir (338). Oral salbutamol

genellikle hastalar tarafından tolere edilememektedir (339). Bir olgu serisinde, steroid bağımlı beş hastanın tamamında tedaviye ketotifen eklenmesiyle atakların önlediği veya sıklığının azaltıldığı rapor edilmiştir (340). Steroid kurtarıcı bu tedavilerden klinik yanıt alınmaz ise kesilmesi önerilir (338,339). Son dönemde bu dirençli hastalarda omalizumab tedavisinin atak tekrarını önlediği olgu raporlarında bildirilmektedir (341,342).

### Uzun Dönem İzlemede Acil Durum Hazırlığı

Anafilaksi, uygulanan tüm koruyucu yöntemlere rağmen tekrarlayabilir (26,107,306,307). Bu konuda son zamanlarda yayınlanmış ilk prospektif çalışma, çoğu besinle ilişkili yaklaşık 300 anafilaksili çocuğun %18'inde bir yıl içinde anafilaksi atağının tekrarladığını ortaya koymuştur (343). Atağın, nerede, ne zaman gelişeceği, nasıl bir seyir göstereceği önceden öngörülemez (33). Bu acil, hayatı tehdit eden durumla karşılaşıldığında hızlı ve en doğru şekilde müdahale yapılması için her hastada acil durum hazırlığının tamamlanmış olması gereklidir (26,107,306,307). Acil durum hazırlığı için yapılması gerekenler dört başlıkta toplanmaktadır (1). Bunların en önemlisi AOE reçete edilmesi ve nasıl, ne zaman uygulanacağına öğretilmesidir. Acil tedavi planı, anafilaksi eğitimi ve tanımlayıcı kimlik taşıma diğer parçaları oluşturmaktadır (1).

### Adrenalin oto-enjektörü

Acil tedavi planının en önemli parçasıdır (1,26,107,306-308). Bu nedenle tekrarlama riski taşıyan hastalara tek

**Tablo 19. Sık tekrarlayan idiyopatik anafilaksi profilaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları (339)**

İlaçlar	Erişkin	Çocuk
H <sub>1</sub> -antihistamin Setrizin (oral)	≥ 10 mg/gün	< 5 yaş için 5 mg/gün 6-11 yaş için 5-10 mg/gün
Sempatomimetik Salbutamol (oral)	2-4 mg/doz x 2	6-12 yaş için 2 mg/doz x 2
Mast hücre stabilizatörü Ketotifen (oral)	2-4 mg/doz x 3	< 3 yaş için 1 mg/doz x 2
Kortikosteroid Prednisolon (oral)	Başlangıç dozu: 40-60 mg/gün 1-2 hafta 1 ay başlangıç dozu / gūnaşırı; aylık 5-10 mg doz azaltılması ve kesilmesi	Başlangıç dozu: 1-2 mg/kg/gün 1-2 hafta
Omalizumab*	?	?

\*Doz ve süre belirlenmemiştir.

hayat kurtarıcı tedavi olan adrenalin reçete edilmelidir (107,306,307). Günümüzde tedavide gecikmeye ve yanlış doz uygulamalarına neden olmaları nedeniyle AOE dışında diğer konvansiyonel yöntemlerin (adrenalin ampul-iğne-şırınga) reçete edilmesi önerilmemektedir (107,306). Mutlaka reçete edilen her hastaya ve/veya sorumlu bireylere AOE'nin nasıl kullanılacağı konusunda teorik ve pratik eğitim verilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi C**) (26,33,107).

#### Acil tedavi planı

Mutlaka her hasta için özel acil tedavi planı hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir (26,107,306,307). Halen acil tedavi planı içinde bulunması gerekenler konusunda ortak bir görüş sağlanamamıştır (306). Bu planda bir anafilaksi semptom ve bulgu listesi olmalıdır. Mutlaka adrenalin oto-enjektör tedavisinin gecikmeden uygulanması ve hemen ardından Acil 112'nin aranması veya acil servise gidilmesi gerektiği vurgulanmalıdır (306). Ayrıca, her hasta için farklılık gösteren ve tedavi başarısını etkileyen eşlik eden hastalıkların ve düzenli kullanılan tedavilerin belirtilmesi de önemlidir (1). İdeale yakın olarak düzenlenmiş anafilaksi eylem planı örneği Şekil 5'de gösterilmiştir. Bu eylem planı, düzenli vizitlerde hasta veya ebeveynler ile tartışılmalı ve yeni bilgiler ve değişen şartlar doğrultusunda güncellenmelidir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**) (26).

#### Anafilaksi eğitimi

Anafilaksi eğitimi, uzun dönem izlemde yapılması gereken tüm koruyucu ve tedavi edici uygulamaların kalkanıdır (1,306). Tüm anafilaksili hastalara, ebeveynlere ve diğer sorumlu personel/bireylere (çocuk bakıcısı, kreş personeli, öğretmen, kamusal alan çalışanlarına) anafilaksi eğitimi verilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (26,306,309). Bu eğitimlerde temel mesaj; anafilaksinin ölümle sonuçlanabilecek bir allerjik hastalık olduğu, uygun tedaviyle hayatın kurtarılabilirliğini kapsmalıdır (344). Anafilaksi eğitimlerinde, anafilaksi tekrarında ortaya çıkabilecek semptom ve bulguların neler olduğu ve AOE'nin ne zaman ve doğru şekilde nasıl uygulanacağı anlatılmalıdır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (26). Mutlaka AOE'nin nasıl kullanılacağı oto-enjektör maketleriyle uygulamalı olarak gösterilmelidir (1). Birçok çalışma, hasta ve/veya sorumlu bireylerin anafilaksi tekrarında AOE kullanımından kaçındığını, ebeveynlerin çocuklarına zarar verme ve yanlış uygulama korkusu yaşadıklarını, AOE yerine antihistamin ve/veya inhaler astım tedavilerini kullandıklarını, acil servise götürmenin

daha doğru olduğunu düşündüklerini ortaya koymuştur (295,306,345). Bu nedenle eğitim sırasında adrenalin kullanımını konusunda endişeler giderilmeli, anafilakside diğer hiçbir tedavinin hayat kurtarıcı olmadığı, adrenalin tedavisindeki gecikmenin anafilaksiye bağlı ölümün en sık nedeni olduğu, anafilaksi anında kullanımını engelleyecek bir neden olmadığı anlatılmalı ve gerektiğinde tereddüt etmeden kullanmaları için cesaretlendirilmelidir (344). Eğitimlerde gelecekteki atağın geçmiştekenden tamamen farklı olabileceği, AOE'yi daima yanlarında taşımaları gerektiği, her an ihtiyaçları olabileceği hatırlatılmalıdır (26,107,306,307). Her oto-enjektörün bir kullanım süresi olduğu ve bu tarih geçtiğinde yenilenmesi gerektiği açıklanmalıdır (346). Ayrıca, AOE'nin hayat kurtarıcı olduğu ancak sonrasında mutlaka acil servise başvurusu ya da 112'yi araması gerektiği söylenmelidir (306). Hasta veya ebeveynlerine düzenli kontrolün önemi anlatılmalıdır (345). Her kontrolde anafilaksi eğitimi tekrarlanmalı, yapılması gereken değişiklikler düzenlenmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (1,26,190,306).

#### Tanımlayıcı kimlik taşıma

Her hasta hastalığını, tetikleyici ajanların listesini, atak sırasında ne yapılması ve kiminle temasa geçilmesi gerektiğini belirten tanımlayıcı kimlik taşınmalıdır. Bunlar, kola veya ayak bileğine takılabilecek takılar şeklinde veya cüzdan içinde taşınabilecek kartlar şeklinde kullanılabilir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (26,107,306).

Anafilaksinin uzun süreli izlemi oluşturan tüm bu yaklaşımlar hasta ve/veya sorumlu bireylerde önemli psiko-sosyal sorunları da beraberinde getirmektedir (26,107,306). Yapılan çalışmalar hasta ve/veya sorumlu bireylerin artmış anksiyete ve endişe düzeyine sahip olduğunu ve buna paralel olarak yaşam kalitelerinin ciddi düzeyde bozulduğunu ortaya koymaktadır (347,348). Yaşam kalitesi bozulan ve ciddi anksiyeteye sahip hasta ve/veya sorumlu bireylerin psikiyatrist ve psikologlar tarafından takip edilmesi gereklidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (306). Anafilaksinin izleminde birçok faktör, artmış anksiyete ve endişe oluşumuna yol açabilmektedir (107,306). Bunların başında allerjiden kaçınma/korunma konusunda yaşanabilecek yetersizlikler ve AOE taşıma ve kullanma gerekliliği gelmektedir (295). Bu nedenle hastalar ve/veya aileler sosyal aktivite ve arkadaş toplantılarına katılma konusunda tutucu davranmaktadır (306). Özellikle çocuklarının okul çağına gelmesi ve kendi denetimlerinden uzaklaşması aileler üzerinde önemli bir endişe kaynağı olmaktadır (309).



**AİD**  
Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği  
[www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)

İsim:.....

Doğum tarihi:.....

**Anne Telefon**  
Cep:.....  
İş:.....  
Ev:.....

**Baba Telefon**  
Cep:.....  
İş:.....  
Ev:.....



1 Oto-enjektörün alt kısmındaki koruyucu kapağı kopararak koruyucu ağız deliği çıkararak çıkarınız. Kapağı ayıklayınız. Çubuk ve kolunuzu dik tutunuz.



2 Oto-enjektörü elinizle tutarak yer alan koruyucu iğneyi derinlemesine soktuğunuzdan emin olun. İğneyi çıkarmadan bekleyiniz. İğneyi çıkardıktan sonra 10 saniye bekleyip masaj yapınız.



3 Hiyatınıza değer olan Oto-enjektörü elinizden uzaklaştırarak koruyucu iğneyi çıkarınız ve derinlemesine Oto-enjektörün altına sokunuz. İğneyi çıkarmadan bekleyiniz. İğneyi çıkardıktan sonra 10 saniye bekleyip masaj yapınız.

**Planı hazırlayan doktor**  
İsim:.....  
Cep Tlf:.....  
İş Tlf:.....

## Anafilaksi Eylem Planı

**Belirtiler**

Dudaklarda, yüzde, göze şişme  
Kızarıklık / kabarıklık  
Ağızda karıncalanma  
Dilde şişme

Zor / sesli / öter gibi solunum  
Boğazda şişme / daralma  
Hışıltılı / hırıltılı solunum  
Sürekli / sert öksürük  
Konuşurken zorlanma / seste kabalaşma

**Penepin kullanımı için**

Karın ağrısı  
Kusma  
İshal

Çarpıntı  
Baş dönmesi / sersemlik  
Baygınlık hali  
Soluklaşma / gövdede gevşeme (bebeklerde)

**4 belirti grubundan en az 2 gruba ait belirtiler varsa anafilaksi tedavisine derhal başla SIRASIYLA AŞAĞIDAKİ BASAMAKLARI UYGULA**

**Hastayı düz bir şekilde yatır – ASLA ayakta tutma veya yürütme**

1 Bilinci yoksa  
kurtarma pozisyonu ver  
Nefes darlığı varsa oturt

2 Adrenalin oto-enjektör uygula: Uyluk, üst dış kısmına,

3 Acil tıbbi yardım iste: Tlf: 112

4 Allerjeni uzaklaştır: Arı sokmuşsa iğnesini çıkart, besin artıkları varsa ağız içini temizle

5 Aileyi ara

6 Yardım gelinceye kadar hasta ile kal

7 5 dakika içinde düzelmezse ikinci adrenalin dozunu yap



Astımlı bir hastada besin, arı veya ilaç allerjisi varsa ve bu hastada ANİ SOLUNUM SIKINTISI (hışıltı, devamlı öksürük ve seste kabalaşma dahil) ortaya çıkarsa deri belirtileri olmasa bile **HER ZAMAN ÖNCE adrenalin otoenjektör uygula, sonra astım ilacını ver**

Şekil 5. Anafilaksi eylem planı.

Asthma Allergy Immunol 2018;16: Ek Sayı: 1

49

### Okul ve Diğer Toplumsal Alanlarda Anafilaksi Tekrarının Önlenmesi

Anafilaksi ataklarının yaklaşık beşte biri okulda gelişmektedir (306,309). İngiltere genelinde yapılmış bir çalışma okulların %61'inde anafilaksi riskine sahip en az bir öğrencinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle her okulun okul yönetimi tarafından oluşturulacak bir resmi acil hareket planı olmalıdır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (309). Bu planın oluşturulması için okul yönetimi başta ulusal allerji dernekleri ve/veya allerji uzmanları olmak üzere bölgesel sağlık çalışanlarıyla iletişim halinde olmalıdır (309). Anafilaksi tekrarlama riskine sahip her çocuğa özel acil hareket planı düzenlenmeli ve planın gerektiğinde uygulanması için ülke ve okul şartları dikkate alınarak okul hemşiresi veya sınıf öğretmeni görevlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**). Aynı zamanda okulların AOE sahip olması ve gerektiğinde kullanılması, mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlayacaktır (306). Sağlık çalışanları tarafından okul görevlilerine anafilaksinin tanınması, klinik semptomlar ve acil tedavi uygulamaları konusunda eğitim verilmelidir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (309).

Bu eğitimler sadece okul görevlileri ile sınırlı kalmamalı, kamp sorumluları, havayolu, alışveriş merkezi, restoran ve besin endüstrisi çalışanları ile resmi kurumları kapsayacak şekilde tüm ortak yaşam alanı sorumlularına ve görevlilerine ulaştırılmalıdır (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**) (309,349). Bu eğitimlerde anafilaksinin basit bir sağlık sorunu olmadığı, tanınmaz ve tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabileceği vurgulanmalı ve bu konuda toplumsal farkındalık artırılmalıdır (306,309,49).

### Sağlık Uygulama Alanlarında Anafilaksi Riskini Azaltmaya Yönelik Genel Önlemler

Sağlık uygulama alanlarında (hastane, klinik ve muayenehane) tıbbi işlemler sırasında da anafilaksi gelişme riski kaçınılmazdır (306). Besin veya ilaç uyarı testi, bir biyolojik ajanın infüzyonu, AİT, ilaç uygulamaları ve enfeksiyöz hastalıkları önlemek için yapılan aşılama ile anafilaksi tetiklenebilir (107). Hastaya ya da işleme bağlı risk faktörlerinin bilinmesi, tanınması ve terapötik işlemler için hastaların dikkatli seçilmesi, her uygulama öncesi hastaların yeniden değerlendirilmesi (astım alevlenmesi veya FEV1 <%70) anafilaksi riskini en aza indirmek için gereklidir (306). İlaç uygulamaları öncesinde mutlaka bireyde ilaç allerjisi varlığı sorgulanmalı, varsa çapraz reaksiyonlar açısından değerlendirilmeli, mümkün

olduğu sürece oral ilaçlar tercih edilmeli ve parenteral uygulamadan kaçınılmalıdır (307). Aynı zamanda tanınması ve terapötik işlemler sonrası hasta işleme özgü belirli bir süre takip edilmelidir (307). Örneğin; parenteral ilaç ve allerjen immünoterapi uygulamasından sonra 30 dakika, besin uyarı testi tamamlandıktan sonra 1 saat, astım için omalizumab enjeksiyonu sonrası 30 dakikadan 2 saate kadar beklenmesi önerilmektedir (306). Ayrıca başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının anafilaksi tanısı ve tedavisi konusunda bilgi düzeylerinin yeterli olması gereklidir (2). Yapılan çalışmalar maalesef hekimlerin ve sağlık çalışanlarının anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarını göstermektedir (350,351). Bu nedenle ulusal allerji dernekleri ve allerji klinikleri tarafından anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda sağlık çalışanlarına düzenli eğitimlerin verilmesi son derece önemlidir (352).

### KAYNAKLAR

1. Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S161-S181.
2. Simons FE, Arduo LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organ J 2014;7:9.
3. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. J Allergy Clin Immunol 2017;139:182-88.
4. 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-S55.
5. 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;97:596-602.
6. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2015;45:1027-39.
7. 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;41:1767-76.
8. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:316-20.
9. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol 2014;133:461-67.
10. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. Allergy 2013;68:128-30.

11. Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:647-51.
12. Civelek E, Erkoçoğlu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, et al. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nationwide survey in Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016. doi: 10.12932/AP0752. (baskıda)
13. Lee AY, Enarson P, Clarke AE, La Vieille S, Eisman H, Chan ES, et al. Anaphylaxis across two Canadian pediatric centers: evaluating management disparities. *J Asthma Allergy* 2016;10:1-7.
14. Erdem SE, Karaman S, Nacaroglu HT, Ünsal Karkiner CŞ, Toprak Kanık E, Nalçabasmaz T ve ark. Anafilakside Riskli Grup: İnfant Anafilaksisi. *Asthma Allergy Immunol* 2016;14:31-36.
15. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-19.
16. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098-104.
17. Mueller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606-10.
18. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
19. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:748-52.
20. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-18.
21. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-27.
22. Lee S, Bashore C, Lohse CM, Bellolio MF, Chamberlain A, Yuki K, et al. Rate of recurrent anaphylaxis and associated risk factors among Olmsted County, Minnesota, residents: A population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:655-60.
23. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-18
24. Gülen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.008.
25. 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;126:477-80.
26. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
27. 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;117:391-97.
28. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-48.
29. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:506-15.
30. Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008;28:581-89.
31. Kalesnikoff J, Galli SJ. Anaphylaxis: mechanisms of mast cell activation. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:45-66.
32. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK, Horrow JC, Lowenstein E, Hirshman C, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 1989;320:886-92.
33. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
34. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assesment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1 Suppl):S2-S24.
35. Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactic reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:624-27.
36. Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:627-30.
37. Munoz-Cano R, Pascal M, Bartra J, Picado C, Valero A, Kim DK, et al. Distinct transcriptome profiles differentiate nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent from nonsteroidal anti-inflammatory drug-independent food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:137-46.
38. Zwirner J, Götze O, Sieber A, Kapp A, Begemann G, Zuberbier T, et al. The human mast cell line HMC-1 binds and responds to C3a but not C3a(desArg). *Scand J Immunol* 1998;47:19-24.

39. Ma T, Zhu ZG, Ji YB, Zhang Y, Yu YY, Liu BY, et al. Correlation of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase with sensitivity of gastrointestinal cancer cells to 5-fluorouracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *World J Gastroenterol* 2004;10:172-76.
40. Lieberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson N, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske R (eds). *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby-Elsevier, 2009:1027-1049.
41. Chrusch C, Sharma S, Unruh H, Bautista E, Duke K, Becker A, et al. Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1142-49.
42. Godot V, Arock M, Garcia G, Capel F, Flys C, Dy M, et al. H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:827-34.
43. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:176-83.
44. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991;36:857-65.
45. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, et al. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):750-52.
46. Austen KF. The Paul Kallos Memorial Lecture. From slow-reacting substance of anaphylaxis to leukotriene C4 synthase. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:19-24.
47. Raible DG, Schulman ES, DiMuzio J, Cardillo R, Post TJ. Mast cell mediators prostaglandin-D2 and histamine activate human eosinophils. *J Immunol* 1992;148:3536-42.
48. Arias K, Baig M, Colangelo M, Chu D, Walker T, Goncharova S, et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:307-14.
49. Kajiwaru N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1137-45.
50. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28-35.
51. Marsden PA, Brenner BM. Nitric oxide and endothelins: novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Semin Nephrol* 1991;11:169-85.
52. Lowenstein CJ, Michel T. What's in a name? eNOS and anaphylactic shock. *J Clin Invest* 2006;116:2075-78.
53. Cauwels A, Janssen B, Buys E, Sips P, Brouckaert P. Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO. *J Clin Invest* 2006;116:2244-51.
54. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Role of nitric oxide in anaphylactic shock. *J Clin Immunol* 1995;15:277-83.
55. Dong C. Regulation and pro-inflammatory function of interleukin-17 family cytokines. *Immunol Rev* 2008;226:80-86.
56. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9773-78.
57. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:735-46.
58. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128-37.
59. Oropoza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Kristensen T, Moller MB, Vestergaard H, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017 May 19. doi: 10.1111/all.13207.
60. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multicentre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-77.
61. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
62. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-S125.
63. Shek LPC, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:197-201.
64. Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:529-34.
65. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
66. Khan DA, Solensky R. Drug allergy: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S126-S137.
67. Berges-Gimeno MP, Martin-Lazaro J. Allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: is newer better? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:35-40.
68. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allerg* 2010;95:157-69.
69. Thong BY, Yeow-Chan. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:619-28.

70. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:213-30.
71. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-S148.
72. Haktanir Abul M, Orhan F. Anaphylaxis after prick-to-prick test with fish. *Pediatr Int* 2016;58:503-5.
73. Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:295-307.
74. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58:138-44.
75. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93.
76. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
77. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:599-608.
78. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008;63:1071-76.
79. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
80. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS; Vaccine Safety Datalink Team. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
81. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-76.
82. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfoehler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691-98.
83. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-99.
84. Steele R, Camacho-Halili M, Rosenthal B, Davis-Lorton M, Aquino M, Fonacier L. Anaphylaxis in the community setting: determining risk factors for admission. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:133-36.
85. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents-data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
86. 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.
87. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42:568-77.
88. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012;67:1451-56.
89. Confino-Cohen R, Goldberg A. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics, and outcome: a prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:73-78.
90. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:252-57.
91. Gelincik A, Demirturk M, Yilmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Colakoglu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:96-100.
92. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:408-16.
93. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:329-36.
94. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551-55.
95. Randall B, Butts J, Halsey JF. Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1995;40:208-11.
96. Edston E, van Hage-Hamsten M. beta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998;93:135-42.
97. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:404-8.
98. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy* 2014;69:265-68.
99. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
100. Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1660-62.
101. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods* 1997;13:43-52.

102. Takeda J, Ueda E, Takahashi J, Fukushima K. Plasma N-methylhistamine concentration as an indicator of histamine release by intravenous d-tubocurarine in humans: preliminary study in five patients by radioimmunoassay kits. *Anesth Analg* 1995;80:1015-17.
103. Oosting E, Keyzer JJ, Wolthers BG. Correlation between urinary levels of histamine metabolites in 24-h urine and morning urine samples of man: influence of histamine-rich food. *Agents Actions* 1989;27:205-7.
104. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG; Emergency Department Anaphylaxis Investigators. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:786-92.
105. Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:72-80.
106. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144-49.
107. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis-a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:341-384.
108. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-54.
109. Martelli A, Ghiglioni D, Sarratud T, Calcinai E, Veehof S, Terracciano L, et al. Anaphylaxis in the emergency department: a paediatric perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:321-29.
110. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72:300-13.
111. Ikizoglu G. Red face revisited: Flushing. *Clin Dermatol* 2014;32:800-8.
112. Sargant N, Erlewyn-Lajeunesse M, Benger J. Does anaphylaxis masquerade as asthma in children? *Emerg Med J* 2015;32:83-84.
113. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:537-40.
114. Dosanjh A. Infant anaphylaxis: the importance of early recognition. *J Asthma Allergy* 2013;6:103-7.
115. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114-24.
116. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:181-96.
117. Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:119-27.
118. Perme T, Pokorn M, Markelj G, Avcin T, Battelino T, Ursic T, et al. Two episodes of systemic capillary leak syndrome in an 8-year-old boy, following influenza A virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:222-24.
119. Hsu P, Xie Z, Frith K, Wong M, Kakakios A, Stone KD, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome in children. *Pediatrics* 2015;135:e730-35.
120. Iwasa T, Ohashi H, Kihira K, Koike Y, Otake K, Inoue M, et al. 10-year-old girl with life-threatening idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *BMC Pediatr* 2014;14:137.
121. MacGinnitie A. In utero anaphylaxis. *Med Hypotheses* 2011;76:70-72.
122. Berenguer A, Couto A, Brites V, Fernandes R. Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. *BMJ Case Rep* 2013;doi: 10.1136/bcr-2012-007055.published on-line.
123. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:350-57.
124. El-Gamal Y. Anaphylaxis vulnerable groups. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2015;13:3-6.
125. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-606.
126. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. *Clin Transl Allergy* 2011;1:11.
127. Campbell RL, Hagan JB, Li JT, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:401-6.
128. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *J Emerg Med* 2012;30:1674-78.
129. Tiwari AK, Tomar GS, Ganguly CS, Kapoor MC. Kounis syndrome resulting from anaphylaxis to diclofenac. *Indian J Anaesth* 2013;57:282-84.
130. Ridella M, Bagdure S, Nugent K, Cevik C. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:11-16.
131. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:337-41.
132. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318-28.
133. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E; Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-73.

134. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94:805-20.
135. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:414-20.
136. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
137. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
138. Çelik GE. İlaç aşırısı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım, Ulusal Rehber 2014. 1. baskı. Ankara, Türkiye: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014.
139. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
140. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68:929-37.
141. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcntara M, Castillo R, et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug induced reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:182-88.
142. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy* 2015;70:1461-67.
143. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-86.
144. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
145. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:210-12.
146. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA Jr, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-33.
147. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-14.
148. Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-47.
149. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008;358:2457-67.
150. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth? *Am J Med* 2008;121:158.
151. 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. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
152. Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:630-34.
153. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media— a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
154. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013;68:1203-206.
155. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.
156. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40:15-31.
157. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655-70.
158. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005;102:897-903.
159. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg* 2011;113:1202-12.
160. Baldo BA, Fisher MM. Mechanisms in IgE-dependent anaphylaxis to anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:131-40.

161. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983;306:262-64.
162. Birnbaum J, Porri F, Pradal M, Charpin D, Vervloet D. Allergy during anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1994;24:915-21.
163. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001;86:678-82.
164. Berg CM, Heier T, Wilhelmsen V, Florvaag E. Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:576-82.
165. Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Gueant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:55-64.
166. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F; Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
167. Wang H, Cork R, Rao A. Development of a new generation of propofol. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:311-15.
168. Zinderman CE, Landow L, Wise RP. Anaphylactoid reactions to Dextran 40 and 70: reports to the United States Food and Drug Administration, 1969 to 2004. *J Vasc Surg* 2006;43:1004-9.
169. Russell WJ, Fenwick DG. Anaphylaxis to Haemaccel and cross reactivity to Gelofusin. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:481-83.
170. Wiedermann CJ. Hydroxyethyl starch-can the safety problems be ignored? *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:583-94.
171. Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg* 2008;106:392-403.
172. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, Ellison N, DiSesa VJ, Strom BL. Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1916-22.
173. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409-15.
174. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:348-52.
175. Levy JH, Gottge M, Szlam F, Zaffer R, McCall C. Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth* 2000;85:844-49.
176. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1014-20.
177. Mertes PM, Laxenaire MC, Malinovsky JM, Florvaag E, Moneret-Vautrin DA. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: prick-tests are not intradermal test. *Anesth Analg* 2005;100:1539-40.
178. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting / allergic reactions to anesthetics. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:361-68.
179. Chaiear N, Foulds I, Burge PS. Prevalence and risk factors for latex allergy. *Occup Environ Med* 2000;57:501.
180. Suli C, Lorini M, Mistrello G, Tedeschi A. Diagnosis of latex hypersensitivity: comparison of different methods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:24-30.
181. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatology Treat* 2017;20:1-6.
182. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:261-75.
183. Dascola CP, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital J Pediatr* 2012;38:43.
184. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
185. Flannagan LM, Wolf BC. Sudden death associated with food and exercise. *J Forensic Sci* 2004;49:543-45.
186. Perez-Rangel I, Gonzalo-Garijo MA, Perez-Calderon R, Zambonino MA, Corrales-Vargas SI. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:121-23.
187. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, Yamashita N, Tadokoro K, Juji F, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:34-40.
188. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAN): a case report of FEIAN with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1100-105.
189. Adachi A, Horikawa T, Shimizu H, Sarayama Y, Ogawa T, Sjolander S, et al. Soybean beta-conglycinin as the main allergen in a patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis by tofu: food processing alters pepsin resistance. *Clin Exp Allergy* 2009;39:167-73.
190. Ansley L, Bonini M, Delgado L, Del Giacco S, Du Toit G, Khaitov M, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015;70:1212-21.
191. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy* 2016;9:191-98.
192. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.



193. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.
194. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004;55:419-32.
195. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-86.
196. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
197. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099-104.
198. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:147-52.
199. Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disease: What Is the Risk? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;1:34-38.
200. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:285-91.
201. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 1995;155:869-71.
202. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:368-71.
203. Greenberger PA, Flais MJ. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:239-42.
204. Sanchez-Borges M, Suarez-Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:216-20.
205. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, Croizier A, Kanny G. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:135-40.
206. Khalili B, Bardana EJ Jr, Yunginger JW. Psyllium-associated anaphylaxis and death: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:579-84.
207. Gelincik A, Ozşeker F, Büyüköztürk S, Colakoğlu B, Dal M, Alper A. Recurrent anaphylaxis due to non-ruptured hepatic hydatid cysts. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:296-98.
208. Stoevesandt J, Grundmeier N, Trautmann A. Gastroesophageal hymenoptera stings add to causes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:125-26.
209. Casale TB, Burks AW. Clinical practice. Hymenoptera-sting hypersensitivity. *N Engl J Med* 2014;370:1432-39.
210. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1635-43, e1631.
211. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:670-75.
212. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6 Pt 1):760-66.
213. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74.
214. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831-36.
215. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
216. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698-704 e691.
217. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54.
218. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1237-45.
219. Palgan K, Bartuzi Z, Gotz-Zbikowska M. Treatment with a combination of omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp sting. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:109-12.
220. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008838.

221. Watanabe AS, Fonseca LA, Galvao CE, Kalil J, Castro FF. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010;128:30-37.
222. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174-82.
223. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980;92:620-24.
224. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:1005-10.
225. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
226. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):6-15.
227. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee AAAAI. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
228. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:530-35.
229. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-31, e421.
230. DaVeiga SP, Golubski S, Lang DM. A retrospective survey of systemic reaction from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(suppl):S124.
231. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
232. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2015;37:280-86.
233. Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:123-28.
234. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
235. 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;127:587-93.
236. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:451-52.
237. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-73.
238. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emergency Medicine Journal* 2005;22:272-73.
239. Kemp SF. Office approach to anaphylaxis: sooner better than later. *Am J Med* 2007;120:664-68.
240. Kemp AM, Kemp SF. Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:371-78.
241. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, treatment and prevention of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 20015;35:363-74.
242. 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;62:857-71.
243. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions - guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008;77:157-69.
244. Krismer AC, Dünser MW, Lindner KH, Stadlbauer KH, Mayr VD, Lienhart HG, et al. Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:51-68.
245. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:354-61.
246. AAAI Board of Directos. Position statement: Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:666-68.
247. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:837-44.
248. Dreborg S, Wen X, Kim L, Tsai G, Nevis I, Potts R, et al. Do epinephrine auto-injectors have an unsuitable needle length in children and adolescents at risk for anaphylaxis from food allergy? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:11-18.
249. Sicherer SH, Simons FE. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2007;119:638-46.
250. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:133-38.
251. Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH. A retrospective study of epinephrine administration for anaphylaxis: how many doses are needed? *Allergy Asthma Proc* 1999;20:383-86.
252. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830-37.

253. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010;65:1205-11.
254. Sherman MS, Lazar EJ, Eichacker P. A bronchodilator action of glucagon. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:908-11.
255. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-73.
256. Simons FE, Camargo CA. Anaphylaxis: Rapid Recognition and Treatment. <https://tr.scribd.com/document/254508712/Anaphylaxis-Rapid-Recognition-and-Treatment>
257. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004;21:149-54.
258. Bauer CS, Vadas P, Kelly KJ. Methylene blue for the treatment of refractory anaphylaxis without hypotension. *Am J Emerg Med* 2013;31:264-66.
259. Weiss GM, Fandrick AD, Sidebotham D. Successful rescue of an adult with refractory anaphylactic shock and abdominal compartment syndrome with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and bedside laparotomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;19:66-70.
260. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26.
261. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201.
262. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132(18 Suppl 2):S501-S518.
263. Hartmann ME, Cheifetz IM. Pediatric Emergencies and Resuscitation. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2016:489-506.
264. Wheeler DW, Carter JJ, Murray LJ, Degnan BA, Dunling CP, Salvador R, et al. The effect of drug concentration expression on epinephrine dosing errors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:11-14.
265. Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1288-95.
266. Turner D, Cheifetz I. Shock. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2016: 516-528.
267. Zhang ZP, Su X, Liu CW. Cardiac arrest with anaphylactic shock: a successful resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Emerg Med* 2015;33:130.e3-4.
268. Wang ML, Chang CT, Huang HH, Yeh YC, Lee TS, Hung KY. Chlorhexidine-related refractory anaphylactic shock: a case successfully resuscitated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Anesth* 2016;34:654-57.
269. Sugiura A, Nakayama T, Takahara M, Sugimoto K, Hattori N, Abe R, et al. Combined use of ECMO and hemodialysis in the case of contrast-induced biphasic anaphylactic shock. *Am J Emerg Med* 2016;34:1919.e1-2.
270. Momeni M, Brui B, Baele P, Matta A. Anaphylactic shock in a beta-blocked child: usefulness of isoproterenol. *Paediatr Anaesth* 2007;17:897-99.
271. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:346-51.
272. Grunau BE, Li J, Yi TW, Stenstrom R, Grafstein E, Wiens MO, et al. Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis. *Ann Emerg Med* 2014;63:736-44.
273. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:217-23.
274. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:281-87.
275. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:312-16.
276. Rohacek M, Edenhofer H, Bircher A, Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy* 2014;69:791-97.
277. Zisa G, Riccobono F, Calamari AM, D'Antonio CD, Galimberti M. A case of protracted hypotension as unique symptom of a biphasic anaphylaxis to amoxicillin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:60-61.
278. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:977-85.
279. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:76-83.
280. Lockey RF, Bukantz SC. Allergic emergencies. *Med. Clin North Am* 1974;58:147-56.
281. Vinuya RZ, Simon MR, Schwartz LB. Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:232-34.
282. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-84.
283. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378-81.

284. Russell S, Monroe K, Losek JD. Anaphylaxis management in the pediatric emergency department: opportunities for improvement. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:71-76.
285. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:64-69.
286. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:162-68.
287. Nieto-Nieto A, Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Moro-Moro M, Rosado Ingelmo A, Gonzalez-Moreno A, et al. Clinical Profile of Patients With Severe Anaphylaxis Hospitalized in the Spanish Hospital System: 1997-2011. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:111-26.
288. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Munoz JA, Perez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:708-14.
289. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359-62.
290. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:751-56.
291. Vickers DW, Maynard L, Ewan PW. Management of children with potential anaphylactic reactions in the community: a training package and proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 1997;27:898-903.
292. Anagnostou K, Harrison B, Iles R, Nasser S. Risk factors for childhood asthma deaths from the UK Eastern Region Confidential Enquiry 2001-2006. *Prim Care Respir J* 2012;21:71-77.
293. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean P, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997;27:634-39.
294. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284-92.
295. Simons FE, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:301-6.
296. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005;35:746-50.
297. Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:395-400.
298. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125:711-18.
299. 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;60:1459-70.
300. 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;41:1201-20.
301. Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675-81.
302. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749-55.
303. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-19.
304. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-93.
305. Sicherer SH, Simons FE. Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:575-83.
306. Simons FE. Anaphylaxis: Assessment and Management. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016:524-36.
307. Brown SA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 1237-59.
308. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilo MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;69:168-75.
309. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy* 2014;69:1464-72.
310. Çelik GE, Pichler WJ, Adkinson F, Jr. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014:1275-95.
311. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
312. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youtlen LJ, Dugue P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.

313. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28-54.
314. Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016;71:931-43.
315. Simons FE, Arduoso 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;4:13-37.
316. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):7-11.
317. Rubio Caballero JA, Oteo Dominguez JF, Maicas Bellido C, Canton T, Barciela R, Garcia Moreno LM, et al. An adrenaline-induced vasospasm as the form of presentation of variant angina. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:273-76.
318. Shaver KJ, Adams C, Weiss SJ. Acute myocardial infarction after administration of low-dose intravenous epinephrine for anaphylaxis. *CJEM* 2006;8:289-94.
319. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1103-8.
320. Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-46.
321. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-99.
322. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977-84.
323. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:729-36.
324. Sin BA, Şahiner UM. Allerjen İmmünoterapisi Ulusal Rehber 2016. *Astım Allerji İmmunol* 2016;14( Ek sayı 1):7-9.
325. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-65.
326. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:585-606.
327. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
328. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867-72.
329. Marshall GD Jr, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy* 1991;67:70-74.
330. Ring J, Rothenberger KH, Clauss W. Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusion by combined histamine H1- and H2-receptor antagonists: results of a prospective controlled trial. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;78:9-14.
331. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology* 2009;253:372-79.
332. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, Yang MS, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258-62.
333. Habib AG. Effect of pre-medication on early adverse reactions following antivenom use in snakebite: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011;34:869-80.
334. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:266-70.
335. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1103-10.
336. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gomez A, Martorell-Aragones A, Molini-Menchon N, Cerda-Mir JC, Felix-Toledo R, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:544-46.
337. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:873-81.
338. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:349-62.
339. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:243-50.
340. Patterson R, Fitzsimons EJ, Choy AC, Harris KE. Malignant and corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis: successful responses to ketotifen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:138-44.

341. Lee J. Successful prevention of recurrent anaphylactic events with anti-immunoglobulin E therapy. *Asia Pac Allergy* 2014;4:126-28.
342. Jones JD, Marney SR Jr, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:550-51.
343. O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, Mill J, Asai Y, Eisman H, et al. The Risk of Recurrent Anaphylaxis. *J Pediatr* 2017;180:217-21.
344. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
345. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. A real-life study on acquired skills from using an adrenaline autoinjector. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:301-6.
346. Arga M, Bakirtas A. The past, the present and the future of epinephrine autoinjectors. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:115-22.
347. Manassis K. Managing anxiety related to anaphylaxis in childhood: a systematic review. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:316296.
348. Akeson N, Worth A, Sheikh A. The psychosocial impact of anaphylaxis on young people and their parents. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1213-20.
349. Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Poulsen LK, Gowland MH, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. *Allergy* 2014;69:1464-72.
350. Arga M, Bakirtas A, Turktaş I, Demirsoy S. Do pediatricians and the pediatric residents know how to use adrenalin autoinjector? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:26-31.
351. Altman AM, Camargo CA Jr, Simons FE, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, et al. Anaphylaxis in America: A national physician survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:830-33.
352. Arga M, Bakirtas A, Catal F, Derinoz O, Harmanci K, Razi CH, et al. Training of trainers on epinephrine autoinjector use. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:590-93.