

VENOM ALERJİSİ OLAN HASTALARIN ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ ÖNCESİNDE VE ESNASINDA GELİŞEN HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR? ÜÇÜNCÜ BASAMAK REFERANS MERKEZ DENEYİMİ

©Ceyda Tunakan Dalgıç, ©Asuman Çamyar, ©Emel Dilek, ©Gökten Bulut, ©Meryem Demir, ©Okan Gülbahar, ©Emine Nihal Mete Gökmen, ©Ali Kokuludağ, ©Aytil Zerrin Sin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hymenoptera venom alerjisi olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak venom immünoterapisi (VİT) önerilmektedir. VİT esnasında advers reaksiyon ve yan etki sıklığı değişken oranlarda bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, venom alerjik hastalarda primer sokulma, VİT alırken sahada sokulma ile ve klinikte VİT uygulaması esnasında alerjik reaksiyon gelişimini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, alerji polikliniğinde VİT uygulanan olguların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, bazal serum triptaz (BST) düzeyleri, VİT öncesi alerjik reaksiyonun Mülller sınıflamasına göre derecesi, antihipertansif ilaç kullanımı, deri testi ve kan venom spesifik IgE sonuçları, VİT sırasında ve sahada sokulma sonrası reaksiyon varlığı araştırıldı.

Bulgular: Medyan yaşı (min-max) 46 (19-66) olan 67 (23 K/44 E) olgunun %43'ü (n=29) Apis mellifera, %48'i (n=32) Vespula vulgaris ve %9'u (n=6) da her iki venom tipi ile VİT almaktaydı. Deri testlerinde %69 hastada tek venom ile pozitiflik saptanırken, %30'unda çift, %1 olguda her 3 venom alerjen ekstraktı (Apis, Vespula ve Polistes) ile pozitiflik saptandı. Analizlerde, deri testlerinde iki arıya duyarlı olan hastalarda (Apis+ Vespula) VİT ile sistemik reaksiyon sıklığı fazla iken; deri testlerinde üç arıya duyarlı hastalarda (Apis+Vespula+ Polistes) VİT ile geniş lokal reaksiyon sıklığı fazla saptandı (p=0,005). Antihipertansif ilaç kullanan (n=6) hastalarda venom ile sahada sokulma

sonrası lokal reaksiyon sıklığı daha fazla iken, ilaç kullanmayan hastalarda sistemik reaksiyon sıklığı daha fazla bulundu (p=0,001). Hastaların primer hipersensitivite reaksiyonları (HSR) Müll'e göre derecelendirilmiş ve gruplar BST düzeylerinin ortalamasına göre kıyaslandı. İkinci derece HSR (BST: 5,21 ng/ml) ve 3. derece HSR (BST: 5,10 ng/ml) arasında anlamlı bir fark saptanmaz iken, primer reaksiyonu 4. derece olan hastalarda ortalama BST değeri (10 ng/ml) diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,023). Hastalar VİT aldıkları arı tipine göre sınıflandırılmış ve gruplar BST düzeylerinin ortalamasına göre kıyaslandı. Her iki arı tipine (Apis+Vespula) duyarlılığı olan hastaların BST düzeyi (14,92 ng/ml), sadece Vespula duyarlı hastaların BST düzeyine (6,57 ng/ml) ve sadece Apis duyarlı hastaların BST düzeyine (6,09 ng/ml) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,020 vs 0,016). Hastalar duyarlı oldukları arı tipine göre değerlendirildiğinde, primer reaksiyon, sahada sokulma sonrası reaksiyon ve VİT sırasında reaksiyon karşılaştırıldı ve anlamlı sonuç saptanmadı.

Sonuç: Antihipertansif kullanımı hem VİT sırasında hem sahada venom sokması ile hayatı tehdit eden reaksiyon sıklığını artırmamaktadır. VİT esnasında; özellikle doz artımı fazında tüm reaksiyonlarda artış mevcuttur. Deri testlerinde her iki venoma duyarlılığı olanlarda VİT sırasında sistemik reaksiyon gelişimi anlamlı olarak daha fazladır. Her iki venoma karşı duyarlı ve primer reaksiyonları Mülller sınıf 4 olan hastaların BST değeri mutlaka ölçülmelidir. Arı cinsi ve kan spesifik IgE düzeyleri reaksiyon gelişme sıklığını etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Venom alerjisi, venom immünoterapi, hipersensitivite reaksiyonu, risk faktörleri

C	İLETİŞİM İÇİN: Ceyda Tunakan Dalgıç Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Öğretim Görevlisi dr_neydat@yahoo.com		
ORCID	CTD https://orcid.org/0000-0002-0318-3135	ORCID	AÇ https://orcid.org/0000-0002-9438-7300
ORCID	GB https://orcid.org/0000-0002-4735-0564	ORCID	MD https://orcid.org/0000-0003-2915-6300
ORCID	ENMG https://orcid.org/0000-0002-2450-5439	ORCID	AK https://orcid.org/0000-0002-6266-6532
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 18 / 08 / 2023 • KABUL TARİHİ: 04 / 09 / 2023		

WHAT ARE THE FACTORS AFFECTING THE HYPERSENSITIVITY REACTIONS DURING VENOM IMMUNOTHERAPY AND RE-STING REACTIONS? TERTIARY REFERENCE CENTER EXPERIENCE

ABSTRACT

Objective: Venom immunotherapy (VIT) is recommended as the first-line therapy in patients with Hymenoptera venom allergy. The frequency of adverse reactions and side effects during VIT has been reported at variable rates. Our study aims to investigate the factors affecting of primary bee sting allergic reactions, re-sting allergic reactions in the course of VIT, and allergic reactions due to VIT injections.

Material and Method: The patients, who received VIT in the Ege University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Allergy and Clinic Immunology, allergy outpatient clinic between January 2014 and September 2019, were reviewed retrospectively. Demographic data, basal serum tryptase (BST) levels, the severity of primary sting reactions according to Mueller classification, use of antihypertensive drugs, skin prick test and venom-specific IgE results, presence of allergic reactions after VIT injections and re-sting reactions in the field were investigated.

Results: Sixty-seven (n=67, 23 F/44 M) patients with a median age (min-max) of 46 (19-66) were included. 43% (n=29) were receiving VIT with *Apis mellifera* venom, 48% (n=32) *Vespula vulgaris*, and 9% (n=6) of them were receiving VIT with both venom types. In skin tests, positivity was detected with a single venom in 69% of patients, positivity was detected with double venom in 30%, and positivity with all 3 venom allergen extracts (*Apis*, *Vespula*, and *Polistes*) in 1% of patients. The frequency of systemic reaction during VIT was higher in patients who were sensitive to two bees in skin tests (*Apis* + *Vespula*); the frequency of large

local reactions with VIT was found to be high in patients who are sensitive to three bees (*Apis* + *Vespula* + *Polistes*) ($p=0.005$). The frequency of local bee-sting reactions was higher in patients using antihypertensive drugs (n=6) and the frequency of systemic reactions was higher in patients who did not use the antihypertensive drugs ($p=0.001$). Primary hypersensitivity reactions (HSR) of the patients were graded according to Mueller classification, and groups were compared according to the mean BST levels. While no significant difference was found between grade 2 HSR (BST: 5.21 ng/ml) and grade 3 HSR (BST: 5.10 ng/ml); the mean BST value (10 ng/ml) in patients with grade 4 reaction were significantly higher than the other groups ($p=0.023$). The patients were classified according to the type of VIT and the groups were compared according to the mean BST levels. The BST level of the patients sensitive to both bee types (*Apis*+*Vespula*) (14.92 ng/ml) was compared to the BST level of the *Vespula*-only sensitive patients (6.57 ng/ml) and the BST level of the *Apis*-only sensitive patients only (6.09 ng/ml) ($p=0.020$ vs 0.016). When the patients were evaluated according to the type of bee to which they were sensitive, the primary reaction, the re-sting reaction, and the reaction during VIT were compared and no significant results were found.

Conclusion: The use of antihypertensive does not increase the frequency of life-threatening reactions with bee stings both during VIT and re-sting reactions in the field. During VIT; There is an increase in all reactions, especially in the dose escalation phase. Systemic reaction development during VIT is significantly higher in those with sensitivity to both venoms in skin tests. The BST value of patients who are susceptible to both venoms and whose primary reaction is Mueller class 4 should be investigated. Bee species and venom specific IgE levels do not affect the frequency of allergic reactions.

Keywords: Venom allergy, venom immunotherapy, hypersensitivity reaction, risk factors

GİRİŞ

Hymenoptera venom sokmaları popülasyonda nispeten yaygındır. Venom ile sokulma hafif ve lokal semptomlardan hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar bir dizi reaksiyona yol açabilir. Venom alerjisinden başlıca bal arısı (*Apis mellifera*) ve yaban arısı (*Vespula vulgaris*) sorumludur.¹ Hymenoptera venoma karşı alerji, genel popülasyonun yaklaşık %15-30'unu etkilemesine karşın, venoma bağlı sistemik reaksiyonların sıklığı %0,5-4 arasında değişebilir.² Venom immünoterapisi (VİT) venom alerjisinde anafilaktik reaksiyonları önleyen etkili bir tedavidir. VİT, lokal ve sistemik yan etki riski ile ilişkili olabilir. VİT esnasında alerjik/alerjik olmayan reaksiyonlar nispeten yaygındır ve hastaların

%80 kadarında, çoğunlukla başlangıç fazında rapor edilir. VİT uygulanan olguların %10-30'unda sistemik reaksiyonlar meydana gelmesi VİT'in potansiyel olarak tehlikeli olduğuna dair yaygın bir inanca yol açmıştır.^{3,4} Bugüne kadar literatür verileri doğrultusunda VİT ile advers reaksiyon sıklığı değişken oranlarda bildirilmiştir (%0-50).⁵⁻⁸

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda, sahada arı sokmalarından sonra gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının (HSR) sıklığı ve tipi (lokal/sistemik), VİT esnasında görülen advers reaksiyonların sıklığı ve tipi (lokal/sistemik) ve etkileyen faktörler incelendi. Bunların yanında, VİT öncesi ve sırasında gelişen HSR'leri etkileyen faktörlerin analiz edilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Bu retrospektif kohort çalışmasında, Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Alerji polikliniğinde değişen sürelerde VİT alan hastaların kayıtları incelendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, venom sokmalarından sonra gelişen sistemik reaksiyonlar nedeniyle Hymenoptera venom (Apis mellifera ve/veya Vespula vulgaris) ile VİT uygulanmaktaydı.

Çalışmaya Vespula vulgaris duyarlı 32, Apis mellifera duyarlı 29 ve her iki venoma karşı da duyarlı olan 6 olgu dahil olmak üzere VİT uygulanan 67 yetişkin hasta dahil edildi.

Oluşturulan olgu rapor formları eşliğinde, hastaların demografik verileri, bazal serum triptaz (BST) düzeyleri, VİT öncesi yaşanan reaksiyonun Müller sınıflamasına göre derecesi, antihipertansif ilaç kullanımı, venom alerjen ekstraktları ile deri prik ve intradermal test ve serum venom spesifik IgE sonuçları, VİT sırasında ve sahada sokulma sonrası HSR varlığı kaydedildi.⁹

Kantitatif Deri Testleri

ALK Alutard® alerjen ekstraktları kullanılarak Apis mellifera ve Vespula vulgaris ile deri prik testi (100 ug/ml venom ile) ve negatif ise yine standardize intradermal (İD) test solüsyonları ile İD testler prik testi takiben uygulandı.

Serum Venom Spesifik IgE Ölçümü

VİT başlamadan önce, RAST (ImmunoCAP Thermo Fischer, Milan, Italy) metodu ile Apis mellifera, Vespula vulgaris ve Polistes dominulosa yönelik spesifik IgE ölçümü yapıldı. Sonuçlarda alerjen spesifik IgE>0,35 kU/L pozitif kabul edildi.

Mast Hücre Triptaz Konsantrasyonu Ölçümü

Floroenzim immüno assay (UniCAP Triptaz, Pharmacia Diagnostics) ile mast hücre triptaz konsantrasyonlar üreticinin protokolüne göre çalışıldı. 11,4 ng/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlar yüksek kabul edildi.

Venom İmmünoterapisi

Apis mellifera ve Vespula vulgaris için spesifik ve standardize edilmiş immünoterapi ürünleri kullanıldı (ALK Alutard®). VİT için kümelenmiş (clustered) protokol uygulandı. İdame fazına geçen olgularda her 4-6 haftada bir 100.000 SQ-U idame şişesinden 100 ug alerjen aşısı kullanıldı. VİT öncesi premedikasyon olarak herhangi bir ilaç verilmedi.

Venom İmmünoterapisi Sırasında Toplanan Veriler

VİT sırasındaki tüm advers reaksiyonlar tıbbi öykülerde rapor edildi. Bu reaksiyonlar, Müller anafaksi derecelendirmesine göre sınıflandırıldı.⁹

VİT indüksiyonu/idame tedavisi sırasındaki yan etkiler sistemik/lokal/geniş lokal olarak sınıflandırıldı.^{3,4}

VİT ile oluşan 10 cm altındaki reaksiyonlar lokal reaksiyonlar, 10 cm ve üstündekiler geniş lokal reaksiyonlar olarak sınıflandı. Sistemik reaksiyonlar ise, jeneralize deri bulguları (flushing, ürtiker, anjiyoödem gibi) ve/veya beraberinde solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik gibi diğer sistem bulgularının eşlik ettiği durumlar olarak tanımlandı. Hastaların her VİT uygulaması esnasında sahada venom ile karşılaşma olup olmadığı ve sahada venom sokması halinde yaşanan reaksiyonun niteliği hasta dosyalarından kaydedildi.

Etik kurul onamı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 17.04.2018 tarihli ve 18-4.1/37 sayılı kararı ile çalışmamızın etik onamı alındı.

İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler frekans (sayı ve yüzde) ve ortalama (aralık) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin 2x2 karşılaştırmalarında Fisher exact testi ve ki-kare (χ^2) testleri kullanıldı. Normal Dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılım paketi, sürüm 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ ve iki yönlü olarak kabul edildi.

BULGULAR

Venom İmmünoterapi Alan Olguların Demografik ve Klinik Verileri

Merkezimizde alerjen immunoterapisi alan 450 dosya geçmişe yönelik taranarak Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında venom immunoterapisi alan 67 olgu çalışmaya dahil edildi. %34,3 (n=23) kadın, %65,6 (n=44) erkekti. Olguların %20'si 1 yıl, %26'sı 2 yıl, %13'ü 3 yıl, %16'sı 4 yıl ve %22'si 5 yıl süresince VİT almaktaydı. Venom ile hipersensitivite reaksiyonu yaşanması ile alerji polikliniğine başvuru arasında geçen süre; %6 olguda <6 ay, %8'inde 6-12 ay, %9'unda 12-24 ay, %19'unda 24-36 ay, %19'unda 36-48 ay, %12'sinde 48-60 ay ve %27'sinde >60 ay idi. Olgularımızın %91'i

VENOM ALERJİSİ OLAN HASTALARIN ALERJEN İMMÜNOTERAPİSİ ÖNCESİNDE VE ESNASINDA GELİŞEN HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR? ÜÇÜNCÜ BASAMAK REFERANS MERKEZ DENEYİMİ

Tablo. Ocak 2014 - Eylül 2019 tarihleri arasında Venom immünoterapisi (VİT) uygulanan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri.	
Değişkenler	n (#/%)
VİT alan hasta sayısı	67
Cinsiyet (kadın/erkek)	23/44 (35/65)
Yaş, medyan (min-max) (yıl)	46 (19-66)
VİT Uygulanan venom tipi (apis mellifera/vespula vulgaris/apis+vespula)	29/32/6 (43/48/9)
Deri testi pozitifliği [tekli/çiftli (apis+vespula)/üçlü (apis+vespula+polistes)]	46/20/1 (69/30/1)
Spesifik IgE pozitifliği [tekli/çiftli (apis+vespula)/üçlü (apis+vespula+polistes)]	24/31/12 (36/46/18)
Antihipertansif ilaç kullanımı (+)	6/9
Sahada venom ile sokulma (+)	22/9/633
Sahada venom ile sokulma sonrası HSR(+)	8/6/33
VİT enjeksiyonu sonrası HSR (+)	20/6/30
VİT enjeksiyonu sonrası HSR tipine göre hasta sayısı (sistemik/geniş lokal/lokal)	8/4/8
Primer reaksiyon derecesine göre hasta sayısı (2/3/4. derece)	9/28/30 (13/42/45)
Primer reaksiyon derecesine göre bazal serum triptaz ortalaması (2/3/4) (ng/ml)	5,2/5,1/10
Venom tipine göre basal serum triptaz ortalaması (apis/vespula/apis+vespula) (ng/ml)	6,09/6,5/14,92
HSR: Hipersensitivite reaksiyonları, BST: bazal serum triptaz	

(n=61) anti hipertansif ilaç almıyordu. Olguların yaşları 19-66 arasında değişmekteydi (medyan 46 yıl). 43 olgu Apis, %48 olgu Vespula, ve %9 olgu hem Apis hem de Vespula ile VİT almaktaydı (sırasıyla, n=29/32/6) (Tablo).

Olgularımıza, VİT öncesi, Apis mellifera, Vespula vulgaris ve Polistes alerjen ekstraktları ile deri prik ve intradermal test (Alutard® Bee and Wasp Venom products) uygulandı. Serum venom alerjen spesifik IgE testleri ImmunoCAP (Phadia) metodu ile çalışıldı. Bu test sonuçlarına göre, sırasıyla tek venom/ikili venom (Apis+Vespula) ve üçlü venom (Apis+Vespula+Polistes) duyarlılığı deri testleri için %69, %30 ve %1 (n=46/20/1) ve serum spesifik IgE pozitifliği (sınıf değer: 0,35 KU/ml) için %36, %46 ve %18 (n=24/31/12) olarak saptandı.

Olguların VİT öncesi venom ile HSR değerlendirildiğinde, 9 olgu 2. derece, 28 olgu 3. derece ve 30 olgu da 4. derece HSR olarak sınıflandırıldı (sırasıyla %13/42/45) (Tablo).

Venom Türünün ve Primer HSR Derecesinin Bazal Triptaz Düzeyi ile İlişkisi

67 olgunun bazal serum triptaz (BST) ortalaması 7,48 ng/ml iken (<11,4 ng/ml), venom ile primer HSR derecelerine göre (2/3/4. derece) gruplandırıldığında sırasıyla BST ortalaması 5,2/5,1/10 ng/ml; venom çeşidi duyarlılığına göre (Apis mellifera/Vespula vulgaris/Apis mellifera+Vespula vulgaris) olgularımız gruplandırıldığında sırasıyla BST ortalaması 6,09/6,5/14,92 ng/ml saptandı.

Çalışmamızda 4. derece HSR yaşayan olguların BST değerleri, 2. derece ve 3. derece HSR yaşayan olguların BST değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,023$) (Şekil 1). 23 olguda BST>8 ng/ml bulundu. Bu olguların 1'i 2.derece, 8'i 3.derece ve 14'ü ise 4. derece primer HSR yaşamıştır. BST>11,4 ng/ml olan 7 olgunun 1'inde 3. derece, 6'sında ise 4. derece primer HSR izlendi.

Venom duyarlılığına göre gruplanan olguların BST değerleri kıyaslandığında, Apis mellifera ve Vespula vulgarise karşı tekli duyarlılığı olan hastalar arasında BST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki venoma karşı duyarlı olan hastaların (Apis+Vespula) BST düzeyleri, sadece Apis duyarlı ve sadece Vespula duyarlı hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,020$ vs $p=0,016$) (Şekil 2).

BST>8 ng/ml olan olguların reaksiyonları, venom tipine, tekli veya çoklu venom duyarlılığına bakılmaksızın 3 veya 4. derece olarak gözlemlendi. Hem Apis mellifera hem de Vespula vulgaris duyarlı 5 olguda BST>8 ng/ml saptandı ve bu olguların tamamında 4. derece primer HSR mevcuttu.

Venom İmmünoterapisi Esnasında Klinikte ve Sahada Venom ile Sokulma (Re-Sting) Yoluyla Gerçekleşen Reaksiyonları Etkileyen Faktörler

Olgularımızın %33'ü (n=22) sahada venom ile sokulma reaksiyonu bildirmiş ve bu olguların %33'ü (n=8) HSR tariflemişti.

BST>8 ng/ml olan ve sahada sokulma sonrası HSR yaşayan olgularımızı incelediğimizde primer HSR 3. derece olan ve Apis mellifera alerjik olgulardan 3 tanesi tekrar sokulmuş ve 2 tanesinde sistemik HSR gelişmiş; Vespula vulgaris alerjik olgulardan ise 1 tanesi sokulmuş ve sistemik HSR gelişmişti.

Bu grupta sahada sokulma sonrası HSR yaşayan olgularımızı incelediğimizde primer HSR 4.derece olan ve Apis mellifera alerjik olgulardan 3 tanesi tekrar sokulmuş ve 3 olguda da sistemik HSR gelişmiş; Vespula vulgaris alerjik olgulardan ise 1 tanesi sokulmuş ve sistemik HSR gözlenmemişti.

Apis mellifera veya Vespula vulgaris duyarlı olup primer reaksiyonu 2. veya 3. derece olan olguların tekrar venomla sokulma sonrası sistemik HSR geliştirmede BST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Olgularımızın %30'unda (n=20) VİT uygulaması esnasında HSR gözlemlendi. Bunların 8'i sistemik HSR iken 12'si geniş lokal (n=4) ve lokal (n=8) reaksiyondu.

VİT almakta iken sahada sokulma sonrası HSR geliştirme oranlarına bakıldığında antihipertansif ilaç alan hastalarda lokal reaksiyon görülme oranı daha yüksekken, antihipertansif ilaç almayan hastalarda sistemik HSR oranı daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Sonuçlarımıza göre, alerji deri testlerinde hem Apis mellifera hem de Vespula vulgaris duyarlı olguların VİT enjeksiyonu sonrası sistemik HSR sıklığı fazla iken; alerji deri testlerinde her üç arıya karşı da duyarlılık saptanan olgularda VİT enjeksiyonu sonrası geniş lokal reaksiyon sıklığı fazla saptandı ($p=0,005$) (Şekil 3).

VİT enjeksiyon sonrası HSR sıklığı ile uygulanan enjeksiyon sayısı karşılaştırılmış ancak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). VİT uygulanma süresi ile VİT enjeksiyon sonrası HSR ve sahada sokulma sonucu HSR gelişim sıklığı karşılaştırılmış ve anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

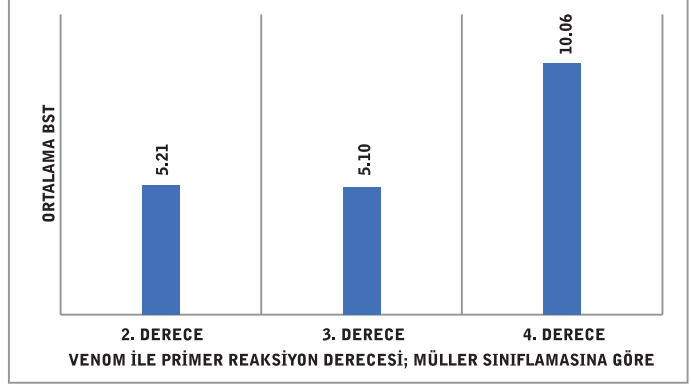
Bunun yanında deri testlerinde ve/veya serum sp IgE sonuçlarında tekli/çiftli/üçlü venom duyarlılığı ile VİT enjeksiyonu sonrası ile ve sahada venom ile sokulma sonrası HSR gelişimi karşılaştırılmış ve anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

VİT, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan Hymenoptera venom alerjisi olan hastalar için nedene yönelik tek tedavidir. Venom alerjisi olan ve VİT'e yönlendirilmeyen hastalar, başka bir sokmadan sonra aynı veya daha şiddetli reaksiyon açısından önemli (%40-75) risk altındadır.⁴ VİT'nin venom sokması sonrası sistemik HSR engellemede etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰ 2013 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, 357 hastadan 22'sinde sistemik HSR'u görüldüğünden VİT başarısızlık oranı %6 kadar bildirilmiştir.⁶

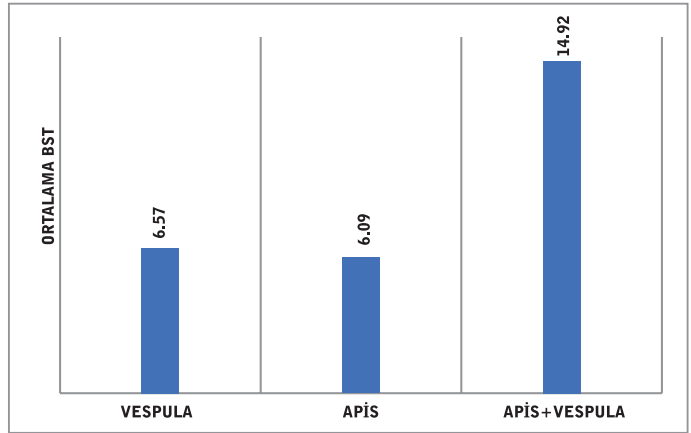
Çalışmamızda, Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında VİT alan 67 olguluk kohortumuzda VİT esnasında ve sahada hipersensitivite reaksiyonu gelişimini etkileyen faktörleri retrospektif olarak inceledik. Literatürle uyumlu olarak, her iki venoma karşı duyarlı olan ve venom ile primer ağır alerjik reaksiyon (4. derece) görülen olguların BST seviyeleri 2/3. derece HSR sergileyen olgulara göre yüksek saptandı.¹¹ Literatürde venom alerjisi olan ve BST>8 ng/ml olan olguların venom ile primer karşılaşma esnasında 4. derece HSR geçirme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹²

Literatürden farklı olarak, analizlerin sonucunda, ikili duyarlılığı olan olgularda VİT ile sistemik HSR gözlenmesine rağmen üçlü duyarlılığı olan olguda ($n=1$) geniş lokal reaksiyon gözlemlendi.^{13,14}



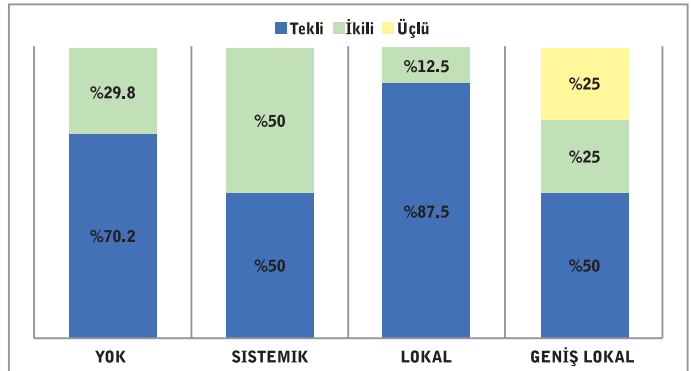
Şekil 1. Müller sınıflamasına göre, 2. derece HSR (BST: 5,21 ng/ml) ve 3. derece HSR (BST: 5,1 ng/ml) olan hastaların BST değerlerinde anlamlı bir fark izlenmezken, 4. derece primer HSR olan hastalarda (BST: 10 ng/ml) diğer gruplara göre BST değerleri daha yüksek izlendi ($p=0,023$).

HSR: Hipersensitivite reaksiyonları. BST: bazal serum triptaz



Şekil 2. Vespula duyarlı (BST: 6,57 ng/ml) ve Apis duyarlı (BST: 6,09 ng/ml) olan gruplar ile her iki arı tipine de duyarlı olan ve her iki venom ile de VİT alan grup (BST: 14,92 ng/ml) arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p=0,020$; 0,016).

VİT: Venom immünoterapisi. BST: bazal serum triptaz



Şekil 3. Deri testlerinde her iki arıya duyarlı olan hastalarda (apis+vespula) VİT ile sistemik HSR sıklığını fazla iken; deri testlerinde her üç arıya duyarlı hastalarda (apis+vespula+polistes) VİT ile geniş lokal reaksiyon sıklığı fazla saptandı ($p: 0,005$).

VİT: Venom immünoterapisi

Literatür verileri önceleri, VİT esnasında/sahada venom sokmalarına görülen alerjik reaksiyonlarda, antihipertansif ilaç kullanımı ile ağır sistemik HSR ve/veya zor tedavi edilebilen-adrenaline yanıtı geç ve/veya yanıtız sistemik HSR ile ilişkilendirmiştir.^{15,16} Ancak güncel çalışmalar sonucu bu düşünce değişmiş ve bizim sonuçlarımızda olduğu gibi anti-hipertansif ilaç

VENOM ALERJİSİ OLAN HASTALARIN ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ ÖNCESİNDE VE ESNASINDA GELİŞEN HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR? ÜÇÜNCÜ BASAMAK REFERANS MERKEZ DENEYİMİ

kullanılarda hem VİT esnasında hem de sahada venom sokması ile lokal reaksiyon daha sık saptanmıştır, hayatı tehdit eden reaksiyon sıklığında artış gözlenmemiştir.¹⁷

Bulgularımızın çarpıcı yönlerinden biri de literatürden farklı olarak, çalışma sonuçlarımıza göre, arı cinsi ve kan spesifik IgE düzeyleri reaksiyon gelişme sıklığını etkilememiştir, ancak literatürde Apis ile VİT Vespula ile VİT'e göre sahadaki arı sokmalarından korumada daha az etkilidir ve yine Apis ile VİT esnasında daha sık HSR gelişmesi beklenmektedir.^{10,18}

Sözener ZÇ ve ark. tarafında yine ülkemizden gerçek yaşam verilerinin analiz edildiği çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi, venom türü ile primer HSR şiddeti ve/veya sahada venom sokması sonucu gelişen HSR şiddeti ilgisiz saptanmıştır. Bunun yanı sıra, yine aynı çalışmada antihipertansif ilaç alımı da sahada sokulma sonucu gelişen alerjik reaksiyonların derecesinde artışa sebep olmamıştır.¹⁹

Albanesi ve ark. tarafından yapılan Vespula VİT etkinlik ve güvenlik çalışmasında, 5 yıl Vespula ile VİT alan 23 olgu VİT kesildikten sonra 8 yıla kadar izlenmiştir. Sahada venom sokmalarında yalnız hafif reaksiyonlar dışında ciddi sistemik HSR gözlenmemiş ve Vespula VİT 8 yıla kadar koruyucu ve güvenli bulunmuştur.²⁰ 2008'de Hafner ve ark. tarafından VİT alan erişkin olgularda yapılan çalışmada VİT sonrası venom sokması reaksiyonlarının başlangıca göre daha hafif olduğu saptanmıştır.²¹

Ancak, literatürde mevcut VİT etkinlik ve güvenlik çalışmalarının çoğunluğunda uzun dönem takip sorunları mevcuttur. Ayrıca gruplar heterojendir; özellikle, hastaların yaşları, VİT süreleri, venom tipleri, VİT'in uygulandığı venom sayısı (bazı olgular her iki arı tipi ile de aşılanmaktadır) ve hatta VİT uygulanan ürün temincisi ve her aşı içindeki alerjen miktarı ve konsantrasyonu (purifikasyonu) dahi farklıdır.^{20,22}

Tüm bu sebeplerden, VİT çalışmalarının kıyaslanması her zaman mümkün olmamaktadır. VİT'e bağlı HSR sıklığı, VİT esnasında sahada sokulma sonrası gelişen HSR sıklığı ve VİT'in uzun süreli koruyuculuğu hakkında yapılan çalışmalarda bazı noktalar zayıf kalmaktadır.²⁰

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, öncelikle, tek merkezin sonuçlarının retrospektif tasarımda değerlendirilmesi ve VİT alan hasta grubunun duyarlı olduğu venom tipi, VİT süresi, sahada sokulma sıklığı, VİT yapılan venom sayısı/süresi/ enjeksiyon sıklığı açısından heterojen olması yer almaktadır. Veriler öncelikle hasta beyanına ve hastane kayıt sistemine dayandığından bulgularda kayıp veya unutmaya olma mümkündür. Bunların yanında, bir diğer kısıtlılığımız,

olgularımızın VİT süresince takiplerinde serum alerjen spesifik IgE ve alerjen sp IgG4 titreleri analiz edilemedi. VİT esnasında ve sahada gerçekleşen venom sokmalarına bağlı HSR'larında uyarılmış triptaz ölçümü yapılmadı. Bu sebeple reaksiyonlar sadece doktor gözlemi ve hasta beyanı doğrultusunda kaydedilebildi.

Ancak kısıtlılıklara rağmen, sonuçlarımız, Türkiye'nin en geniş hasta sayısında VİT uygulayan referans alerji merkezlerinden biri olmamız açısından önem taşımaktadır. Olgu sayısı ve uzun takip süresi ile istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Özellikle, günümüzde hala VİT öncesi premedikasyon yapıldığı (oral antihistaminik tabletlerin VİT'den 1 saat önce verilmesi gibi) ve antihipertansif tedavilerin kesildiği ve/veya değiştirildiği görülmektedir.

Sonuçlarımız, antihipertansiflerin VİT ile ve/veya venom ile sahada sokulma sonucu gelişen HSR'larının sonuçlarını değiştirmediğini göstermektedir. Ayrıca merkezimizde VİT öncesi herhangi bir premedikasyon uygulanmamaktadır, hatta antihistaminikler ile yapılan premedikasyon, anafaksinin erken kutanöz bulgularını önleyebileceğinden tavsiye edilmemektedir.²³

Venom alerjik olguların tedavi ve takiplerinde atlanmaması gereken bir nokta da çift venom duyarlı ve /veya primer venom sokması reaksiyonu 4. derece olan hastalarda bazal triptaz ölçülmesi gereğidir. Bu olguların triptazları diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatüre göre bazal triptaz değeri>11,4 ng/ml olan ve venom alerjisi ile presente olan olguların da sistemik mastositoz açısından mutlaka taranması gereklidir.²⁴

Sonuç olarak, antihipertansif kullanımı hem VİT sırasında hem sahada venom sokması ile hayatı tehdit eden reaksiyon sıklığını artırmamaktadır. VİT esnasında; özellikle doz artımı fazında tüm reaksiyonlarda artış mevcuttur. Deri testlerinde her iki venoma duyarlılığı olanlarda VİT sırasında sistemik reaksiyon gelişimi anlamlı olarak daha fazladır. Her iki venoma karşı duyarlı ve primer reaksiyonları Müller sınıf 4 olan hastaların BST değeri mutlaka ölçülmelidir. Arı cinsi ve kan spesifik IgE düzeyleri reaksiyon gelişme sıklığını etkilememektedir.

VİT etkili ve güvenilirdir. Venom ile yaşanan HSR'lerin fatal seyredebileceği bilindiğinden hasta uyumu sağlandığı sürece VİT'in kesin kontrendikasyonu yoktur.²⁵ Venom duyarlılığı öyküsü olan tüm olgular hekimler ve yardımcı sağlık personeli tarafından ilk başvurularından sonra alerji- immünoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027-1032.
2. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 341-346.
3. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al. The Hymenoptera venom study. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 775-780.
4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-1470.
5. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1987; 42: 401-413.
6. Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Clinical effectiveness of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: a prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One* 2013; 8: e63233.
7. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 736-746.
8. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529-535.
9. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331-333.
10. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD008838.
11. Haerberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-1220.
12. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3549-3556.
13. Tomsitz D, Brockow K. Component Resolved Diagnosis in Hymenoptera Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 38.
14. Hamilton RG. Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 323-329.
15. Müller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-610.
16. Awai LE, Mekori YA. Insect sting anaphylaxis and beta-adrenergic blockade: a relative contraindication. *Ann Allerg* 1984; 53: 48-49.
17. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy* 2021; 76: 2166-2176.
18. Fehr D, Micalletto S, Moehr T, Schmid-Grendelmeier P. Risk factors for severe systemic sting reactions in wasp (*Vespula* spp.) and honeybee (*Apis mellifera*) venom allergic patients. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 54.
19. Sözüer ZÇ, Kendirliinan R, Çerçi P, et al. Field sting reactions in patients receiving Hymenoptera venom immunotherapy: real-life experience. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2022 doi: 10.12932/AP-011221-1282. Epub ahead of print. PMID: 35278056.
20. Albanesi M, Nico A, Sinisi A, et al. A 13-year real-life study on efficacy, safety and biological effects of *Vespula* venom immunotherapy. *Clin Mol Allerg* 2018; 16: 2.
21. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long-term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 162-165.
22. Frick M, Fischer J, Helbling A, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1663-1671.e9.
23. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1082-1123.
24. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 347-353.
25. Kosnik M, Korosec P. Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 877-884.