

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT ALERJİK REAKSİYON,
ANJİONÖROTİK ÖDEM VE ANAFLAKSİ
SERUM ERİTROPOETİN DÜZEYLERİ İLE
BİRBİRİNDEN AYRILABİLİR Mİ?**

Arş. Gör. Dr. Fatih Mehmet SARI

UZMANLIK TEZİ

**Doç. Dr. Mücahit EMET
TEZ DANIŞMANI:**

ERZURUM 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

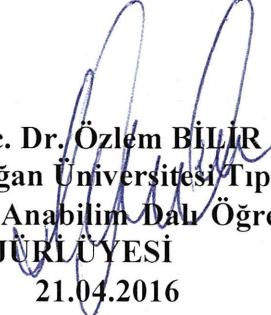
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Fatih Mehmet SARI'nın**; “**Akut Alerjik Reaksiyon, Anjionötik Ödem ve Anafilaksi Serum Eritropoetin Düzeyleri ile Birbirinden Ayrılabilir mi?**” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine **jüri üyeleri, 21 Nisan 2015** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin **19. maddesi gereğince** yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi **jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu** ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. **ŞAHİN ASLAN**
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı
JÜRI BAŞKANI
21.04.2016

Doç. Dr. Mücahit EMET
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRI ÜYESİ
21.04.2016


Yrd. Doç. Dr. Özlem BİLİR
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRI ÜYESİ
21.04.2016


ONAY

“Akut Alerjik Reaksiyon, Anjionötik Ödem ve Anafilaksi Serum Eritropoetin Düzeyleri ile Birbirinden Ayrılabilir mi?” isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 31.08.2015 tarih ve 39 sayılı kararı ile Doç. Dr. Mücahit EMET denetiminde yapılması uygun görülmüş ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 09.09.2015 tarih 3 nolu oturum ve 30 nolu kararı ile Doç. Dr. Mücahit EMET denetiminde Arş. Gör. Dr. Fatih Mehmet SARI tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.05.2013 tarihli 4 sayılı oturumunda ve 25 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.



İÇİNDEKİLER	SAYFA
ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
FİGÜRLER LİSTESİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe:	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Mekanizma	5
2.1.5. Herediter Anjioödem	6
2.1.6. Prognoz	6
2.1.7. Patogenez	6
2.1.8. Histopatoloji	7
2.1.9. Tanı	7
2.1.9.1. Klinik Hikaye ve Muayene	7
2.1.9.2. Deri Testleri Ya Da Spesifik Tanımlanmış Tetikleyiciler İçin	7
İmmunoassay Taramalar	
2.1.10. Tedavi	8
2.1.10.1. Yaklaşım	8
2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi	8
2.1.10.2.1. H1 Antagonistler (Birinci Jenerasyon Anti-Histaminikler)	8
2.1.10.2.2. İkinci Jenerasyon H1 Antagonistler (Anti-Histaminikler)	9
2.1.10.2.3. H2 Antagonistler	10
2.1.10.2.4. Kortikosteroidler	10

2.1.10.2.5. Sempatomimetik Ajanlar	11
2.1.10.2.6. İmmünmodulatör ve Anti-İnflamatuvar Tedavi	11
2.1.10.2.7. Trisiklik Antidepresanlar	11
2.1.10.3. İlaç Dışı Tedaviler	12
2.1.10.3.1. Gıda ve Semptom Günlüğü	12
2.1.10.3.2. Kaçınma	12
2.1.10.4. Acil Bakım ve Komplikasyonlar	12
2.1.10.5. Diyet	13
2.1.10.6. Aktivite	13
2.1.10.7. Konsültasyon	13
2.1.10.8. Uzun Dönem Takip	14
2.2. ANAFİLAKSİ	14
2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2. Mekanizma	15
2.2.2.1. İmmünolojik Reaksiyon	15
2.2.2.2. İmmünolojik olmayan reaksiyon	15
2.2.2.3. İdiopatik anafilaksi	15
2.2.2.4. Mediatörler	16
2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı	17
2.2.4. Eşlik Eden Hastalıklar	20
2.2.5. Spesifik Alerjenler	20
2.2.6. Kofaktörler	20
2.2.7. Tedavi	21
2.2.7.1. Anafilaksinin Acil Yönetimi	21
2.2.7.2. Birinci Basamak Tedavi	22
2.2.7.2.1. Adrenalin	22
2.2.7.3. İkinci Basamak Tedavi	23
2.2.7.3.1. Tetikleyicinin Uzaklaştırılması Ve Yardım Çağırılması	23
2.2.7.3.2. Postür	23
2.2.7.3.3. Oksijen ve Sıvı Desteği	23
2.2.7.3.4. İnhale Kısa Etkili Beta-2 Agonist	23
2.2.7.4. Üçüncü Basamak Tedavi	23

2.2.7.4.1. H1 ve H2 reseptör blokörleri	23
2.2.7.4.2. Glukokortikoidler	24
2.2.7.5. Diğer Potansiyel Tedaviler	24
2.2.7.5.1. Glukagon	24
2.3. ERİTROPOİETİN	24
2.3.1. Eritropoietin Regülasyonu	25
2.3.2. Üretim Yerleri	25
2.3.3. EPO ve Hipoksi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. Çalışma Popülasyonu	28
3.2. Veri toplanması	28
3.3. Kanların saklanması ve biyokimyasal analiz	29
3.4. İstatistiksel analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Ürtiker, Anjioödem Ve Anafilaksi Hastalarının Birbiriyle Karşılaştırılması	31
4.2. İlaç Alımı Sonrası Alerji Gelişen Hastalarla Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Eritropoietin Düzeyinin Karşılaştırılması	34
4.3. Gıda Alımına Bağlı Alerji Gelişen Ve Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Karşılaştırılması	35
4.4. Döküntü Bulgusu Olan Alerji Hastaların Döküntü Bulgusu Olmayanlar İle Karşılaştırılması	37
4.5. Kaşıntı Hikâyesi Olan Hastaların Kaşıntı Hikâyesi Olmayanlar İle Karşılaştırılması	39
4.6. Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Karşılaştırılması	40
5. TARTIŞMA	44
5.1. Kısıtlılıklar	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Ürtiker/Anjioödem Etiyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2: H1 Antagonistlerinin Sınıflandırılması	9
Tablo 3: Anafilaksi Tanı Kriterleri	18
Tablo 4: Anafilaksinin Ayırıcı Tanısı	19
Tablo 5: Anafilaksi İçin Risk Faktörleri Ve Kofaktörler	21
Tablo 6: Çalışma Grubu Hastalarında Muhtemel Alerjenler	30
Tablo 7: Muhtemel Alerjenlerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	31
Tablo 8: Alerji Kliniğiyle Başvuran Hastaların Vital ve Laboratuvar Bulguları	32
Tablo 9: Alerji kliniğiyle başvuran hastaların eritropoietin ilişkili değerleri	33
Tablo 10: Alerji kliniğiyle başvuran hastaların şikâyet-öykü-fizik muayene bulguları	33
Tablo 11: Anafilaksi tanısıyla gelen hastalarda tanı kriterlerine göre karşılaştırma	34
Tablo 12: İlaç Alımı Sonrası Alerji Gelişen Hastalarla Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Eritropoietin Düzeyinin Karşılaştırılması	34
Tablo 13: Gıda Alımına Bağlı Alerji Gelişen ve Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Laboratuvar Değerlerinin ve Vitallerin Kıyaslanması	35
Tablo 14: Gıda Alımına Bağlı Alerji Gelişen ve Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 15: Döküntü Hikâyesi Olan Hastaların Döküntü Hikâyesi Olmayanlara göre Laboratuvar ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması	38
Tablo 16: Kaşıntı Hikâyesi Olan Hastaların Kaşıntı Hikâyesi Olmayanlar İle Laboratuvar ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması	39
Tablo 17: Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Laboratuvar ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması	41

Tablo 18: Alerjiyle Acil Servise Başvuran Hastalarda Bağımsız Olarak Uvula Ödemi Bulgusunun Görülme İhtimalinin Laboratuvar Parametrelerinin Lojistik Regresyonla Analizi	42
Tablo 19: Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Laboratuvar Ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması	43
Tablo 20: Alerjiyle Acil Servise Başvuran Hastalarda Bağımsız Olarak Uvula Ödemi Bulgusunun Görülme İhtimalinin Klinik Parametrelerinin Lojistik Regresyonla Analizi	44

FIGÜRLER LİSTESİ

Figür 1: Isırgan Otu	3
Figür 2: Oluşum Mekanizmasına Göre Anafilaksin Sınıflaması	17

SİMGELER VE KISALTMALAR

EPO	Eritropoietin
Ig	İmmüoglobulin
IL	İnterlökin
TNF	Tümör nekrozis faktör
NO	Nitrik Oksit
HAÖ	Hereditör Anjioödem
ACEİ	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
NSAİİ	Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç
C	Kompleman
SC	Subkutan
İM	İntramüsküler
İV	İntravenöz
PO	Peroral
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PG	Prostoglandin
ETA	Egzersiz tetiklediği anafilaksi
GBETA	Gıda bağımlı egzersizin tetiklediği anafilaksi
EPOR	Eritropoietin reseptörü
rEPO	Rekombinant eritropoietin
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
APC	Antijen sunan hücreler
CSF	Koloni stimulan faktör
TGFβ	Transforming Growth Faktör Beta
ANOVA	Varyans analizi

ÖNSÖZ

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, tüm hüznü ve sevinçlerimde yanımda olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şahin ASLAN'a, öğretim görevlisi olduğu kadar yeri geldiğinde anne, yeri geldiğinde abla olan Prof. Dr. Zeynep Gökcan ÇAKIR'a, sadece öğreten değil aynı zamanda uygulatan ve tecrübe kazanmamızı sağlayan, yönlendirilmiş eğitime değil yetişkin eğitime önem veren Doç. Dr. Mustafa Uzkeser ve Doç. Dr. Atif Bayramoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Tez yazım süresince danışmanım olarak değerli vaktini yanımda geçiren, engin bilgilerinden yararlandığım, balık yedirmeyip balık tutmayı öğreten Doç. Dr. Mücahit EMET'e teşekkür ederim.

Asistanlığımda gecemizin gündüzümüze karıştığı onca zaman boyunca bana Acil Tıp'ı sevdiren, ufkumu açan, alçak gönüllülüğü öğreten, sabrı gösteren, hocam, ustam, abim Doç. Dr. Murat Sarıtemur'a ve tıp fakültesinden başlayan arkadaşlığımızı Acil Tıp asistanlığı boyunca pekiştirdiğimiz ve dört sene boyunca yanımda olup desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Kenan ATAÇ'a ayrıca teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan dolayı gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimi bitirmemde yardımcı olan Dr. Engin ŞEBİN'e, Dr. Nazım Onur Can'a, Dr. Mustafa Ceviz'e ve Dr. Furkan Erbay'a teşekkür ederim.

Maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyip bu günlere gelmemi sağlayan fedakâr babam Ahmet SARI'ya, canım annem Fatıma SARI'ya ve kıymetli abim Hüseyin SARI'ya ve sevgili eşim Haticetül Kübra SARI'ya çok teşekkür ederim.

AKUT ALERJİK REAKSİYON, ANJİONÖROTİK ÖDEM VE ANAFİLAKSİ SERUM ERİTROPOETİN DÜZEYLERİ İLE BİRBİRİNDEN AYRILABİLİR Mİ?

ÖZET

Amaç

Acil servise alerjik reaksiyon şikâyetleriyle başvuran, ürtiker, anjioödem veya anafilaksi tanısı alan hastaların serum eritropoietin seviyelerinin arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Acil Servis'inde iki yıl süreyle prospektif olarak yapıldı. Acil servise alerjik şikâyetlerle başvuran hastalar değerlendirildikten sonra sadece cilt lezyonu olan hastalar ürtiker, cilt ve/veya mukoza bulguları olan hastalar anjioödem ve uluslararası tanı kriterlerini karşılayan hastalar anafilaksi olarak gruplandı. Hastalardan bakılan kan örneklerinden WBC, Nötrofil, Lenfosit, Eozinofil, Bazofil, RBC, Hemoglobin, Hematokrit(Htc), MCV, MHC, MCHC, RDW, Platelet, PDW, Kreatin ve BUN değerleri kaydedildi. Ayrıca eritropoietin ilişkili değerler olarak serum eritropoietin seviyeleri, HTC/EPO, RDW/EPO, WBC/EPO, NÖT/EPO, LEN/EPO, RBC/EPO, PLT/EPO, EO/EPO, BAZO/EPO değerleri hesaplandı.

Bulgular

Çalışmamıza 62 tanesi ürtiker, 56 tanesi anjioödem, 38 tanesi anafilaksi olmak üzere 156 hasta dahil edildi. Anafilaksi hastalarının %65,8'de döküntü, %50'de kaşıntı, %13,2 Yüzde şişlik, %21,1 gözde şişlik, %34,2 dudakta şişlik, %18,4 dilde şişlik, %84,2 nefes darlığı mevcuttu. Ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gruplarının arasında bakılan eritropoietin (ürtikerde $6,2\pm 1,7$ mIU/ml, anjioödemde $6,2\pm 1,7$ mIU/ml, anafilakside $6,4\pm 1,7$ mIU/ml, $p=0.799$) ve diğer eritropoietin ilişkili oranlar arasında anlamlı bir fark yoktu. Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre eritropoietin değeri oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($6,0\pm 1,7$ 'ye karşı $6,5\pm 1,6$; $p=0,027$). Döküntü şikâyetiyle başvuran hastaların

döküntü şikâyeti olmayanlara göre HTC/EPO oranı ve RDW/EPO anlamlı olarak daha düşüktür (Sırasıyla $8,0\pm 1,9$ 'a karşı $7,1\pm 2,3$; $p=0,033$ ve $2,7\pm 0,9$ 'a karşı $2,2\pm 0,6$; $p=0,013$).

Sonuç

Ürtiker, anjioödem ve anafilaksi hastaları eritropoietin düzeylerine bakılarak birbirinden ayıramamaktadır. Ancak uvula ödemi olan hastalarda eritropoietin düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak daha fazla artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker, Anjioödem, Anafilaksi, Eritropoietin



ABSTRACT

Aim

In the present study, it is aimed that whether there is a significant difference between erythropoietin levels in patients who were administrated to emergency department with urticaria, angioedema and anaphylaxis.

Method

The present study was conducted prospectively in emergency department during two years. After examination patients were classified as urticaria, angioedema and anaphylaxis according to if there was skin lesion, skin and/or mucosa signs, respectively, and patients who were suited to international anaphylaxis criteria classified as anaphylaxis. Blood levels of WBC, neutrophil, lymphocyte, eosynophil, basophil, RBC, haemoglobine, haematocrit, MCV, MHC, MCHC, RDW, platelet, PDW, Creatinine, BUN were evaluated. Moreover, parameters related to erythropoietin as HTC/EPO, RDW/EPO, WBC/EPO, NEU/EPO, LEN/EPO, RBC/EPO, PLT/EPO, EO/EPO, BAS/EPO were calculated.

Outcomes

156 patients grouped as 62 urticaria, 56 angioedema, 38 anaphylaxis were included in the study. Of which 38 anaphylaxis patients 65.8% had rash, 50% had itching, 13.2% had facial edema, 21.1% had periorbital edema, 34.2% had perioral edema, 18.4% had tongue edema, 84.2% had shortness of breath. There was not a significant difference, $p=0.799$, in terms of erythropoietin and related parameters among urticaria ($6,2\pm 1,7$ mlU/ml), angioedema ($6,2\pm 1,7$ mlU/ml) and anaphylaxis ($6,4\pm 1,7$ mlU/ml) patients. HTC/EPO and RDW/EPO ratios were lower in patients who had rash than patients who had not. ($8,0\pm 1,9$ vs. $7,1\pm 2,3$; $p=0,033$ and $2,7\pm 0,9$ vs. $2,2\pm 0,6$, respectively; $p=0,013$).

Conclusion

Urticaria, angioedema, anaphylaxis might not be differentiated via measurement of erythropoietin and related parameters. However, uvula edema is correlated to higher erythropoietin levels

Key words: Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Erythropoietin.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik reaksiyonlar acil servislerde sık karşılaşılan ve tedavi edilen hastalık gruplarından olup kısa süreli, kendiliğinden gerileyebilen kaşıntıdan kardiyopulmoner arreste kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir. Bu yüzden hastaların erken dönemde tanı alması ve uygun tedavi edilmesi önem arz eder.

Alerjik reaksiyonlar üç ana başlık altında incelenebilir. Bunlardan birincisi olan ürtiker, eritamatoz, sıklıkla şiddetli kaşıntının eşlik ettiği, deriden hafifçe kabarık, üstü düz papül veya plak şeklindeki deri reaksiyonu olarak tanımlanır. Ürtikerdeki lezyon ve şikâyetler akut olarak başlar ve genellikle bir kaç saat içerisinde skar bırakmadan iyileşir. Altı haftadan daha uzun süre devam etmesi durumunda kronik ürtiker olarak isimlendirilir. İkinci klinik tablo anjioödemdir ve ürtikerden farklı olarak anjioödem hastalarında subkutan dokuda ya da mukozalarda ödem tespit edilir. Genellikle yüz bölgesindeki ve üst solunum yollarındaki mukozalarda ödemle karşılaşılmasına rağmen, ekstremitelerde ve intestinal mukozada da görülebilir. Anjioödemün etyolojisi, patofizyolojisi ve tedavisi ürtikerle benzer olmasına rağmen üst solunum yollarını tutabilmesi, ciddi vakalarda hipoksiye neden olabilmesi ve bu nedenle mortal olabilmesi nedeniyle tüm ürtiker vakalarında anjioödem açısından detaylı fizik muayene yapılması önem arz eder. Üçüncü klinik tablo ise anafilaksidir. Anafilaksi ciddi, hayatı tehdit eden bir hipersensitivite reaksiyonudur. Anafilaksi hastalarında ürtiker ve anjioödemden farklı olarak alerjene karşı sistemik bir cevap gelişir ve buna bağlı olarak hastalarda dolaşım, solunum ve nörolojik etkilenmeler görülür. Hızlı bir şekilde mortaliteye neden olacağı için anafilaksi hastalarının tanısı bir an önce konulup tedavisi başlanmalıdır. Ürtiker, anjioödem ve anafilaksi klinik tablolarının tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Daha öncesinde mast hücrelerden salgılanan triptazın anafilaksi için tanı koydurucu özelliği bildirilmiş olmasına rağmen tüm anafilaksi hastalarında anlamlı çıkmaması, kısa yarılanma ömrü olması ve hastaların daha önceki bazal triptaz seviyelerinin bilinmesinin gerekmesi nedeniyle anafilaksi tanısı koymada kullanışlı değildir [1, 2].

Renal tip I sitokin olan eritropoietinin (EPO) en karakteristik özelliği eritropoezisin regülasyonunda anahtar rol oynamasıdır. Hipoksi durumunda 8 kata kadar artan eritropoietin sayesinde eritropoezis indüklenmiş olur. EPO ve hipoksi arasında kan glikoz seviyesi ve insülin arasındakine benzer negatif feedback ilişki

olduğu kabul edilmektedir. Hipoksi, böbreklerde EPO hormon üretiminde artışa neden olur. Artan hormon plazmada dolaşıma katılır ve eritroid progenitör hücrelerden salınan reseptörlere bağlanarak eritroid prekürsörlerin canlığının proliferasyonunu ve terminal diferansiasyonunu tetikler. Bu şekilde kırmızı kan hücre miktarında artışa sebep olur. Kan oksijen kapasitesi artırılarak doku oksijen basıncı yükseltilir ve sonrasında negatif feedback etkiyle daha fazla EPO üretimi baskılanır [3]. EPO'nun eritropoezisten farklı olarak inflamasyon alanında da arttığı gösterilmiş ve bunun muhtemel bir anti-inflamatuar mekanizmaya eşlik ettiği düşünülmüştür [4].

Ürtiker, anjioödem ve anafilaksi kliniklerinin aciliyet bakımından farklılık göstermesi nedeniyle birbirlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Günümüzde anamnez ve fizik muayene ile bu tanıların konulması ve tanı koymada tereddütler yaşanması hastaların tedavilerinin gecikebilmesine neden olabilmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada anafilaksi tanı kriterlerini karşılayan dört hastanın yalnızca birine doğru tanı konulabilmiştir [5]. Biz ciddi hipoksi görülebilen ve diğer klinik tablolara göre daha fazla anti-inflamatuar mekanizmaları tetikleyen anafilaksi vakalarında hipoksideki ve anti-inflamatuar mekanizmadaki rollerinden ötürü EPO düzeylerinin yükselebileceğini düşündük ve diğer tanılardan EPO seviyesiyle ayırt edilip edilemeyeceğini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

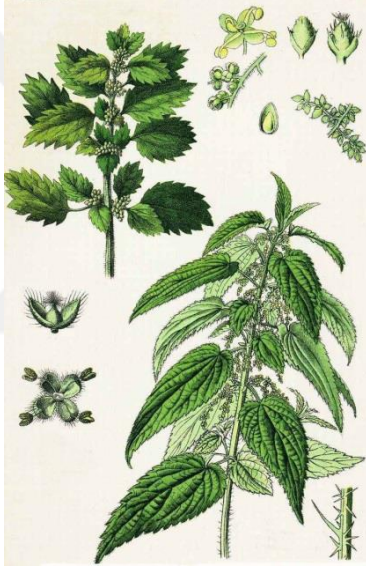
2.1. ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM

2.1.1.Tanım ve Tarihçe:

Ürtiker eritamatöz, sıklıkla şiddetli kaşıntının katıldığı, hafifçe deriden kabarık, üstü düz, histopatolojik olarak ödem tespit edilen, papül veya plak şeklinde derinin vasküler reaksiyonudur. Akut başlar ve lezyon genellikle birkaç saat içinde skar bırakmadan geriler. Subkutan dokuda ya da mukozada ödem varlığında anjioödem tanısını alır. Anjioödem vakalarında lezyonlarda ağrı ön plandadır. Ürtiker genellikle hızlı bir şekilde kendini sınırlar, erüpsiyonlar nadiren birkaç gün sürer, ancak haftalarca tekrarlayabilir. Eğer 6 haftadan uzun sürerse kronik ürtiker olarak tanımlanır. Anjiodemizin rezolüsyonu daha uzun sürer ve 72 saati bulabilir.

Ürtiker vücudun herhangi bir yerinde görülebilirken anjioödem sıklıkla uvulada, dilde, dudakta, periorbital bölgede, ekstremitelerde, intestinal ve genital bölgede görülür. Ürtikerin gelişme süreci genellikle sistemik reaksiyon olmaksızın izole bir olaydır. Nadiren anafilaktik reaksiyonun başlangıcı olabilir.

Ürtiker kelimesi değdiği yerde kabarıklık ve kaşıntıya neden olmasından ötürü Latince ismi 'Urtica Urens' olan bir bitkiden türetilmiştir (Figür 1). Hipokrat'ın yaşadığı dönemlerden itibaren bilinen ürtiker 18. yüzyılda Johann Peter Frank tarafından isimlendirilmiştir. 1586 yılında alerjik kişilerde Marcello Donati yumurtaya karşı anjioödem ile ürtiker bağlantısını fark etmiştir [6]. Sırasıyla 1887 ve 1888 yıllarında McCall Anderson ve Radcliffe Crocker çoğu vakada etyolojiyi aydınlatamamalarına rağmen altta yatan sebeplerin farklılığının farkındaydılar [7].



Figür 1: Urtica Urens (Isırgan Otu)

2.1.2 Epidemiyoloji:

Ürtiker, dermatolojik olarak en sık görülen rahatsızlıklardan olup yaşam boyu insidansı %20'yi bulmaktadır [8]. Genel olarak genç erişkinlerde yaşlılara göre ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Fiziksel ürtiker ve basınç ürtikeri erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Çocuklarda kronik ürtikerden daha ziyade akut ürtiker gözlenmektedir. Tüm ırkları etkilemesine rağmen, farklı ülkelerdeki farklı alerjenlerden dolayı ülkeler ve ırklar bazında da insidansı değişebilir [9].

2.1.3. Etyoloji:

Akut ve kronik ürtikerin optimal tedavisi hastanın klinik bulgularının, tetikleyicilerin ve agreve edici faktörlerin tam olarak anlaşılmasına bağlıdır. Kronik ürtiker/anjioödem etyolojik sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir [10].

Tablo 1: Kronik Ürtiker/Anjioödem Etyolojik Sınıflaması

Etyoloji	Mekanizma	Örnekler	Tetkikler
Spontan (%40-50)	Bilinmiyor		Tipik olarak negatif
Otoimmün	IgG otoantikorunun mast hücresindeki IgE reseptörüne bağlanması veya mast hücrelerine bağlı olan IgE’ye bağlanması	Otoimmün tiroidit ile ilişkili	Anti nükleer antikor (ANA), tiroid oto antikorları
Fiziksel stimülasyon	Direk mast hücre mediatör salınımı	Egzersiz, soğuk, akuajenik, dermografizm	Muhtemel alerjene karşı ‘challenge’ testleri, ör., buz küpü, egzersiz gibi
İlacın tetiklediği	Azalmış kinin metabolizması; artmış lökotrien seviyeleri	ACE inhibitörleri(yalnızca anjioödem), NSAİİ	Şüpheli allerjenin kesilmesine yanıt
Alerjik	IgE aracılı alerjik kontakt dermatit	Lateks, hayvanlar, otlar, gıdalar	Deri testi, alerjene spesifik IgE
C1 inhibitör eksikliği-genetik (1)	Artırılmış kinin üretimi	Hereditör anjioödem (HAÖ) tip I ve II	C4, C1 inhibitör
C1 inhibitör eksikliği-genetik (2)	Kompleman, fibrinolizis ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu	HAÖ tip III	C4, C1 inhibitör, faktör XII bakılması faydalı olabilir
C1 inhibitör eksikliği-	C1 inhibitörünün paraproteinler	Paraproteinemi ilişkili	C4, C1 inhibitör, kanda ve idrarda

Edinilmiş (2)	tarafından			paraprotein
	bağlanması			seviyeleri
IgE aracılı olmayan mast hücre degranülasyonu	Reseptör değil	aracılı	Opiatlar, adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Şüpheli allerjenin kesilmesine yanıt
Vaskülitler	Küçük damar vaskülitleri, immünglobülin ve komplemanların birikimi		Ürtikeryal vaskülit	Tam kan sayımı, sedimantasyon, renal fonksiyonlar, idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C serolojisi, immünglobülin elektroforezi, ANA, ANCA, C3 ve deri biyopsisi dahil otoimmün testler
Gıda bileşenleri	Bilinmiyor		Salisilat/benzoat	Alımın kesilmesine ve yeniden başlamaya karşı oluşan tepkiye bak

2.1.4. Mekanizma:

Asıl sorumlu hücreler, histamin gibi ürtiker ve anjioödem major vazoaaktif mediatörlerinin degranülasyonundan sorumlu olan dermal/submukozal mast hücreleridir. Sonrasında sitokinler, kemokinler ve membran kaynaklı mediatörlerin (lökotrienler ve prostoglandinler) salınması hücreler arası boşluğa sıvı geçişi ile erken ve geç faz cevabın oluşmasına katkıda bulunurlar [10]. Dermis içine ekstravazasyonu ürtikeryal lezyona neden olur. Ürtikerdeki kaşıntı dermis içine histamin geçişindedir.

2.1.5. Herediter Anjioödem (HAÖ):

HAÖ'deki anjioödem tablosu tipik olarak kutanöz dokuyu, bağırsakları ve larinksı tutar. HAÖ düşünülen hastalarda aile hikayesi soruşturulmalıdır. HAÖ üç alt tipe ayrılabilir. Tip I ve II'de SERPING-1 gen mutasyonu sorumludur ve sırasıyla C1 inhibitörü eksikliği ile C1 inhibitör fonksiyon bozukluğu görülür. Tip III ise Faktör XII mutasyonu ile ilişkilidir ve C1 inhibitör seviyeleri normaldir ya da hafifçe

azalmıştır. Bu mutasyonlar kendini artmış kinin üretimiyle gösterirler. Östrojenin anjioödemdeki muhtemel etkisinden dolayı Tip III bayanlarda daha sık ve ciddi görülür [11]. Tip III hastalarında progesterin ile kontrasepsiyonun östrojen-progesterin ile kontrasepsiyondan daha faydalı olduğu bildirilmiştir [12]. HAÖ'li tüm kadın hastalarda kombine oral kontrasepsiyondan kaçınılmalıdır [13].

2.1.6. Prognoz:

Hastaneye sevki gerektirecek kadar ciddi kronik ürtikerli hastaların en az %20'si ilk başvurudan 10 yıl sonra da semptomatik olabilirler [14]. Akut ürtiker semptomları genellikle aynı gün içerisinde gerilediği için prognozu mükemmeldir. Akut ürtiker genellikle sadece semptomatik olarak anti-histaminik ile tedavi edilebilir. Bilinen bir tetikleyici varlığında tetikleyiciden sakınmak en efektif tedavidir. Akut ürtiker üst hava yollarında anjioödemle ilerlemediği müddetçe mortal değildir, sadece rahatsızlık hissi yaratır [15]. Bilinen tetikleyiciye maruziyet devam ederse kronik ürtiker gelişir. Morbidite durumun ciddiyetine ve süresine bağlıdır. Bir çalışmada ürtiker hastalarında üçlü koroner arter bypass ameliyatı bekleyen hastalar kadar, psikolojik, sosyal ve mesleki sıkıntılar olabildiği bulunmuştur [16].

2.1.7. Patogenez:

Ürtiker ve anjioödem oluşum sürecinde, immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalara bağlı olarak, mast hücrelerin degranülasyonu sonrası tabloyu oluşturacak mediatörlerin ortama salınması rol oynamaktadır. İmmünolojik mekanizmalarla oluşan degranülasyonda IgE reseptörleri, anti-IgE veya anti- FcεRI antikorları neden olabilir [17]. İmmünolojik olmayan mekanizmalarla oluşan degranülasyonda ise opiatlar, asetilsalisilik asit, NSAİİ, kontrast maddeler, bazı gıda ve katkı maddeleri, substans-P, C5a, stem cell faktör gibi bazı maddeler direk mast hücre degranülasyonuna neden olurlar [18]. Mast hücresinde degranülasyon sonrası ortama bırakılan en önemli mediatör histamindir.

Akut ürtiker etyolojisi incelendiğinde hastaların %50'sinde hiçbir neden bulunamazken, %40 hastada üst solunum yolları enfeksiyonlarına karşı olduğu düşünülmektedir. Kalan hastaların %9'unda tetikleyici ajan ilaçlar, %1'inde ise gıdalardır [19].

Kronik ürtiker ise etyolojik olarak 3 ana sınıfa ayrılabilir. Bunlardan birincisi olağan (%60) nedenlerdir. Bunlar; oto-immün, idiopatik, psödo-alerjik ve

enfeksiyonla ilişkili kronik ürtikerlerdir. İkinci sınıf ise fiziksel (%35) nedenlerdir. Bunlar ise; dermografizm, gecikmiş basınç ürtikeri, vibrasyon anjioödem, sıcak-soğuk ürtikeri, stres ürtikeri, solar ürtiker ve akuajenik ürtiker olarak sıralanabilir. Üçüncü ve en az görülen kronik ürtiker çeşidi ise vaskülitik (%5) ürtikerdir [20].

2.1.8. Histopatoloji:

Kırmızı ve ödemli ürtikeryal plaklarda yapılan deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde nötrofillerin ağırlıklı olduğu aktif eozinofiller ve lenfositlerden oluşan iltihabi infiltrasyon görülmektedir [21].

2.1.9. Tanı:

2.1.9.1. Klinik Hikaye ve Muayene: ürtiker veya anjioödemdeki detaylı hikaye, sıklığını, oluşum şartlarını, tetikleyicileri, zamanlamayı, oluşma şeklini, atağın süresini içermelidir. Hikaye ve muayene aynı zamanda lezyonun yapısını, tutulum alanını ve lezyonların kaşıntılı ya da ağrılı olup olmadığını içermelidir. Lezyonun fotoğraflanması lezyonun ilerlemesinin takibinde yardımcı olabilir. Detaylı aile ve ilaç hikayesi hastalığın tedavisi kadar önemlidir [10].

2.1.9.2. Deri Testleri Ya Da Spesifik Tanımlanmış Tetikleyiciler İçin İmmunoassay Taramalar: Hikayede alerjik nedenden şüphe ediliyorsa akut ürtiker ve anjioödem için yardımcı olabilir. Bu senaryoda deri testleri, genellikle akut ürtikerin gerilemesi sonrasında ve anti-histaminik süspansiyonların etkisi geçtikten sonra ya da belirli dermografizm varlığında yapılan serolojik testler sırasında yapılır. Deri biyopsisi akut ürtiker ve anjioödem vakalarının büyük bir kısmında gerekli olmasa da, arada sırada diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmek için faydalı olabilir. Akut ürtiker ve anjioödem için ilaç ve yiyecek gibi en sık sebepleri detaylı bir hikaye ile tanılanmalıdır ve mümkünse dışlanmalıdır [22]. Eğer hastada klinik olarak anjioödem düşünülürse kesin tanı otoimmün/enfeksiyöz hastalıkların, C1-INH eksikliğinin ve faktör XII mutasyonunun dışlanmasıyla konulur [23].

2.1.10. Tedavi:

2.1.10.1. Yaklaşım:

Hastaya ilk yaklaşım mümkünse akut ürtiker etyolojisini tespit etmek olmalıdır. Eğer tespit edilen bir tetikleyici mevcutsa hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Akut ürtiker atağında asıl amaç lezyonların 4-6 hafta içinde rezolüsyonunun sağlanması olmalıdır. Ürtikerli hasta nadiren de olsa şiddetli ürtiker atağı geçiriyorsa ve anti-

histaminik tedaviye cevap vermiyorsa ya da laringeal ödem ve/veya anafilaktik şoka ilerlerse hastaneye yatması gerekir [24].

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi:

2013 Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi/Küresel Alerji ve Astım Avrupa Ağı/Avrupa Dermatoloji Forumu/Dünya Alerji Organizasyonu (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) tedavi rehberine göre, akut ürtikerin kararsız yapısından ve herhangi bir zamanda kendiliğinden düzelebilmeye şansı olmasından ötürü, her 3-6 ayda bir, devam eden tedaviler veya alternatif tedaviler tekrar değerlendirilmelidir [24]. Çocuklarda, eğer streptokokkal enfeksiyon varlığı teyit edilirse, çocuğun yaşı ve durumu göz önüne alınarak oral veya enjeksiyon yoluyla Penisilin G başlanmalıdır [25].

2.1.10.2.1. H1 Antagonistler (Birinci Jenerasyon Anti-Histaminikler)

Anti-histaminikler ürtiker tedavisinde kullanılan ilk ajanlardır [26]. Daha eski, birinci jenerasyon H1 antagonistler (ör., difenhidramin, hidrosizin) lezyonların ve kaşıntının gerilemesinde etkili olmakla birlikte; uyuşukluk, anti-kolinergik ve kognitif etkiler gibi sonraki güne kadar devam eden bir çok yan etkilere sebep olabilirler [27]. Bu nedenle bu ajanların yatmadan önce alınması faydalı olabilir.

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO tedavi rehberine göre birinci jenerasyon anti-histaminikler, ikinci jenerasyon anti-histaminiklere ulaşamadığı durumlar veya faydalarının risklerinden daha fazla olduğu durumlar haricinde artık ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. Rehber özel bir endikasyon olmadığı sürece ürtikerli hastalarda daha eski, sedasyon etkisi olan birinci jenerasyon anti-histaminiklerin kullanımını önermemektedir [24].

Birinci jenerasyon anti-histaminik kullanan hastalar dikkat gerektiren işlerde çalışıyorlarsa bu ilaçların sedatif etkilerinden dolayı dikkatli olmaları konusunda önceden uyarılmalıdırlar.

Hastaların çoğu tek başına oral H1 antagonistlerden fayda görür. Modern ikinci jenerasyon H1 antagonistler ilk seçenektir. Standart doz ile tedavi yeterli olmazsa dört katına kadar doz artırılabilir. Refrakter vakalar için H1 ve H2 antagonistler beraber kullanılabilir [28].

2.1.10.2.2. İkinci Jenerasyon H1 Antagonistler (Anti-Histaminikler)

Yeni ikinci jenerasyon anti-histaminikler çoğu hastada sedatif değildir. Çok az hastada yan etki bildirilmiştir (setirizin % 10'a kadar hastada uyuşukluğa neden olabilir) [23, 29, 30]. Bu nedenle bir çok uzman kronik ürtiker hastalarında bu ajanları kullanmayı tercih eder, birinci jenerasyon ajanları ise akut veya refrakter ürtiker tedavisi için tutar. En sık kullanılan ikinci jenerasyon anti-histaminikler setirizin, levosetirizin, desloratadin, loratadin ve feksofenadindir. Gereğinde semptomların kontrolünde yetersiz kalınan vakalarda günde dört defa kullanılabilir. Tablo 2'de birinci jenerasyon ve ikinci jenerasyon anti-histaminiklerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2: H1 Antagonistlerinin Sınıflandırılması

Birinci jenerasyon	İkinci jenerasyon
Klorfeniramin	Akrivastin
Siklizin	Setirizin
Difenhidramin	Desloratadin
Dimenhidrinat	Feksonadin
Doksepin	Loratadin
Doksilamin	
Hidroksizin	
Meklizin	
Prometazin	

2.1.10.2.3. H2 Antagonistler

Bu ilaçlar genellikle gastrik asit sekresyonunu azaltmak için kullanılır. H2 antagonistler ürtikerde tek ajan olarak kullanıldığında efektif olmamasına rağmen, H1 ve H2 antagonistlerinin birlikte kullanımının H1 antagonistlerin tek başına kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir [24]. Herhangi bir H2 antagonisti kullanılabilir. En fazla kullanılan iki ajan ranitidin ve simetidindir.

2.1.10.2.4. Kortikosteroidler

Bazı akut ve kronik ürtiker vakalarında anti-histaminikler başarısız olabilir ya da yan etkiler problem oluşturabilir. Aynı zamanda histamin başka mediatörlere de aracılık edebilir. Bu gibi durumlarda kortikosteroidler oldukça etkili olabilirler. Aynı zamanda, genellikle anti-histaminiklere cevap vermeyen ürtikeryal vaskülitlerde kortikosteroidler kullanılır. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO tedavi rehberi kortikosteroidleri sadece ciddi vakalarda önermektedir [24].

Oral kortikosteroidlerin (5-7 gün boyunca tedavi cetveli oluşturularak/ oluşturulmadan) ya da uzun etkili enjektabil steroidlerin kısa süreli kullanımı genellikle sekel ile ilişkili değildir, ayrıca anti-histaminiklere yeterli cevabın alınmadığı akut ürtikerde yardımcı olabilir [31]. Kortikosteroidlere örnek olarak prednizolon, metilprednizolon ve prednizon verilebilir.

Sistemik kortikosteroidlerin devamlı ya da ara ara kullanımına bağlı gelişen yan etkilerden dolayı mümkün olduğunda uzun süreli kullanımlardan kaçınılmalıdır. Eğer ürtiker ciddiye ve diğer tedavilerle güvenli bir şekilde kontrol altına alınamıyorsa düşük doz tedavi ve /veya gün aşırı tedaviler düşünülebilir.

Kortikosteroidler hem mast hücre membranını stabilize eder ve daha fazla histamin salınımını inhibe eder, hem de histamin ve diğer mediatörlerin inflamatuvar etkisini azaltır. Akut ürtikerde kortikosteroidlerin etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada prednizon ile tedavi edilen akut ürtikerli hastaların kliniğinin plasebo ile tedavi edilen gruba göre daha hızlı gerilediği bulunmuştur [32].

Yetişkinlerde 5 gün süreyle 40-60 mg prednizon yeterlidir. Çocuklarda tedavi 5 gün süreyle 1 mg/kg/gün dozunda ayarlanmalıdır. Akut ürtikerli çoğu hastada kortikosteroid için tedavi cetveli oluşturulmasına gerek yoktur [33].

2.1.10.2.5. Sempatomimetik Ajanlar

Sempatomimetik ajanlar vazokonstriksiyona neden olarak akut ürtikere patofizyolojisinde rolü olan vasküler dilatasyonu azaltır. Epinefrinin akut ürtikerdeki etkinliği tartışmalıdır [24]. Ürtikerle birlikte anjioödem tablosu geliştirse hastaya epinefrin İM uygulanabilir. Unutulmamalıdır ki anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) ile gelişen ürtiker veya anjioödem genellikle epinefrin veya diğer çoğu tedaviden fayda görmez [34].

2.1.10.2.6. İmmünmodulatör ve Anti-İnflamatuvar Tedavi

Siklosporinin çift kör çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir [35, 36]. Gammaglobulin İV ve plazmaferezin sınırlı sayıda hastada kullanılabileceği bildirilmiştir [37, 38]. Bu terapötik yaklaşımlar tedaviye cevap vermeyen otoimmün tip ciddi ürtikerlerde düşünülmelidir. Bu tip tedavilerin ürtiker konusunda önemli tecrübeye sahip uzmanlar tarafından başlanması önerilmektedir.

Refrakter ve ürtikeryal vaskülitlerde muhtemelen polimorfonükleer lenfositlerin (PMN) fonksiyonunu ayarlama özelliğinden dolayı kolşisin ve dapsonun da etkili olabileceği bildirilmiştir [39, 40]. PMN'ler özellikle ciddi ya da anti-histaminik tedaviye rağmen refrakter ürtikeryal lezyonların histopatolojik incelemesinde görülebilir. Bazı raporlar antilökotrien ajanların ürtikerde etkinliğini bildirmiştir, fakat kapsamlı çalışmalar yapılmadığından bu tedavilerin kullanımı hala tartışmalıdır [41, 42].

Omalizumab rekombinant DNA'dan türetilmiş bir IgG1k monoklonal antikorudur ve kandaki, intersitisyel alandaki serbet IgE'leri ve membrana bağlanmış IgE'leri bağlar [43]. Omalizumabın iki geniş pozitif faz III çalışmasına dayanarak kronik ürtikerli hastalarda etkili olduğu bildirilmiş ve FDA bu klinik için bu tedaviyi onaylamıştır. Hastalar her hafta subkutan olarak 150-300 mg doz ile tedavi edilebilirler [44]. Akut ürtikerde etkinliği henüz bilinmemekte ve ileri çalışmalar gerekmektedir.

2.1.10.2.7. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar sedatif etkili olduğu gibi santral ve periferik antikolinerjik etkileri de olan ilaçlardır. Trisiklik antidepresanlar norepinefrin ve seratonin geri alımını inhibe eder ve bazıları (ör., doksepin) H1 ve H2 reseptörlerinin

her ikisini de bloke ederek anti-histaminik etkili olduğundan özellikle ürtiker olmak üzere alerjik hastalıklarda topikal olarak kullanılmaktadır [45].

2.1.10.3. İlaç Dışı Tedaviler:

2.1.10.3.1. Gıda ve Semptom Günlüğü

Şüpheli gıda alerjileri gıda günlüğü ile teyit ettirilebilir ya da çürütülebilir. Sabit bir süre için (ör., 2-4 hafta gibi) gıda ya da semptom günlüğü yardımcı olabilir. Hastadan ürtiker atağı başlamadan önceki 6-8 saatlik süredeki alınan gıda ve yapılan egzersizlerin not edilmesi istenir.

2.1.10.3.2. Kaçınma

Tespit edilebilir bir tetikleyici varsa kaçınma en etkili tedavi yöntemidir. Bu kaçınma yiyecek, ilaç, fiziksel ajanlar, ya da diğer faktörleri içerir. Aspirin [46, 47], nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) [48], opiatlar ve alkolün ürtiker için nonspesifik tetikleyicisi olduğu bildirilmiştir ve hastalarda ürtiker eşliğini düşürebilir. Bu nedenle bazı uzmanlar tüm ürtikerli hastalara bu maddelerden uzak durmalarını önerir. Ancak bu öneri için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Ürtikere neden olan ektoparazitleri çıkarma papüleri ürtikeri önleyebilir ve böcek kovucular zararlı böceklerin sokmasını önlemekte faydalı olabilir. Desensitizasyon stratejileri böcek sokmaları hariç önerilmez.

Soğuk ürtikeri olan hastalarda bypass ihtiyacı başlı başına bir sorundur. Çünkü operasyon esnasında vücuda soğutma işlemi uygulanmaktadır. Bir çalışmada bu cerrahi işlem sırasında ürtikerin sistemik etkilerinin oluşmasını önlemek amacıyla öncesinde yapılmış olan anti-inflamatuar tedavi rejiminin ürtiker veya anjiödem oluşmasını önlemede tek başına başarılı olduğu gösterilmiştir [49].

2.1.10.4. Acil Bakım ve Komplikasyonlar

Akut ürtiker acil servislerde sık görülen hastalıklardandır. Aslında akut ürtiker acil servislerde en sık tedavi edilen kutanöz hastalıktır [50]. Akut ürtikerin anafilaktik reaksiyonun bir parçası olduğunu belirlemek önemlidir. Eğer anafilaktik reaksiyon gelişirse hastanın acil olarak tedavi edilip gözlem altına alınması gerekir.

Akut ürtikerin acil servislerdeki tedavisi basittir ve etyolojiye göre değişiklik göstermez. Ana tedavi antijene daha fazla maruziyetin engellenmesi ve anti-histaminiklerdir.

Akut ürtiker vakalarının çoğu farmakoterapiye cevap verir. Anti-histaminikler ürtiker tedavisinde birinci seçenektir [51]. Modern ikinci jenerasyon anti-histaminikler ayrıca birinci seçenek tedavi olarak etkilidir. Difenhidramin (25 mg IV veya 50 mg IM veya PO) veya hidrosizin (50 mg IM veya PO) uygulanabilir ve ayrıca hastaların gece uyumalarına da faydası olur [51].

Eğer anafilaksinin herhangi bir bulgusu (ör., hipotansiyon, nefes darlığı, stridor, GI rahatsızlıklar, yutma problemleri, eklem şişliği, eklem ağrısı) varsa acil medikal müdahale gerekir. Akut ürtiker çok hızlı bir şekilde hayatı tehdit eden anjioödem ve/veya anafilaktik şoka ilerleyebilir [52].

Eğer anjioödem eşlik ediyorsa, özellikle laringeal anjioödemden (ses kısıklığı, stridor) şüpheleniliyorsa, hastane öncesi 0.3-0.5 mg intramüsküler epinefrin gerekebilir. Eğer eşlik eden bronkospazm mevcutsa hastane öncesi nebülize albuterol gerekebilir.

Sürekli elektrokardiyografi, kan basıncı, pulse oksimetri monitörizasyonu gibi diğer değerlendirmeler yapılabilir ve eğer hasta hipotansifse İV kristaloidler, oksijen gibi tedaviler uygulanmalıdır. Eğer hastada anjioödem mevcutsa ve acil serviste başarılı bir şekilde tedavi edildiye, hasta EpiPen® reçetesiyle eve gönderilmelidir. Hastaya EpiPen®'i sürekli yanında bulundurması ve dudaklarda/dilde/yüzde şişlik gelişirse veya akut ses kısıklığı başlarsa kullanması önerilmelidir [53].

2.1.10.5. Diyet

Diyet düzenlemesi sadece yiyecek alerjisi veya gıda katkı maddelerine karşı duyarlılığı olan hastalarda gereklidir. Eğer böyle bir duyarlılık tespit edilirse hasta bu yiyecek veya gıda katkısından uzak durmalıdır.

2.1.10.6. Aktivite

Eğer hastada fiziksel ürtiker varsa aktiviteler tetikleyici (sıcak veya soğuk, güneş veya su maruziyeti, basınç veya titreşim) açısından yakından takip edilmelidir. Soğuk ürtikeri olan kişiler özellikle dikkatli olmalıdır ve soğuk suya birden dalmamalıdır. Hastalar göllerde, derelerde veya okyanuslarda yüzmekten kaçınmalıdır.

2.1.10.7. Konsültasyon

Birinci basamak sağlık hizmeti veren kişiler akut ürtikerli hastaların çoğunu yönetebilir. Eğer bir tetikleyici kolaylıkla belirlenebilirse ve tetikleyiciden kaçınma

ile gerileme sağlanabiliyorsa sevk gerekli değildir. Eğer alerjik tetikleyici şüpheliyse fakat kolaylıkla belirlenemeyecekse daha sonra bir alerji uzmanına sevk faydalı olabilir [54]. Benzer şekilde eğer tetikleyiciden kaçınma gerilemeye neden olmuyorsa veya anti-histaminiklere iyi cevap vermiyorsa daha sonra bir alerji uzmanına veya dermatoloji uzmanına sevki faydalı olabilir [54].

2.1.10.8. Uzun Dönem Takip

Eğer mümkünse etyoloji tanımlanmalıdır. Eğer tetikleyici belirlenebiliyorsa hastaya tetikleyiciden uzak durması önerilmelidir. Ana hedef 4-6 hafta boyunca akut ürtiker lezyonlarının ciddiyetinde gerileme olup olmadığını kontrol etmek olmalıdır.

2.2. ANAFİLAKSİ

Anafilaksi ciddi, hayatı tehdit edici, sistemik hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanır [55]. Havayolu, solunum ve dolaşımı etkileyerek hayatı tehdit eder. Her zaman olmasa da çoğunlukla deri ve mukozal değişiklikler eşlik eder [56].

2.2.1. Epidemiyoloji:

Avrupa'da yapılan 10 çalışmanın sonuçlarına göre yüz bin başvuruda 1,5-7,9 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmalar son 20 yılda anafilaksi ile başvuru hastası sayılarında da artış olduğunu göstermektedir. Genel olarak, anafilaksi için vaka ölüm oranı yüz binde 1'den düşüktür [57].

Temel tetikleyiciler gıda, ilaçlar ve böcek iğneleridir. Tetikleyici %20 kadar hastada tespit edilemez. Yaşa bağlı değişmekle beraber acil servise başvurularda en sık tetikleyiciler gıda ve ilaçlardır [57, 58]. Anafilaksi ile başvuran çocuk hastalarda gıdalar en sık tetikleyici; polen alerjisi ve astım en sık risk faktörü olarak karşımıza çıkar [57]. Erişkinlerde ise ilaçlar ve böcek zehirleri çocuklara oranla daha sık tetikleyicidir. Erkeklerle oranla kadınlarda bitkilere ve NSAİİ'lere bağlı anafilaksi daha sık görülür [57]. Hastanede yatan hastalarda görülen anafilaksilerde ilaçlar en sık nedendir [57]. Anestezi sırasında gelişen anafilaksilerde en sık nedenin birçok ülkede nöromusküler bloke edici ajanlar olduğu ve kadınların daha sık etkilendiği tespit edilmiştir [57].

2.2.2. Mekanizma:

2.2.2.1. İmmünolojik Reaksiyon

Anaflaksinin altta yatan patogenezi sıklıkla alerjen maruziyetine cevap olarak sentezlenen ve mast hücreleri ve bazofillerin membranları üzerindeki FceRI'lere fikse olan IgE'nin immünolojik mekanizmasıyla alakalıdır [59-64]. Reseptöre bağlı IgE moleküllerinin agregasyonu, alerjene tekrar maruziyette ortaya çıkar ve hücre aktivasyonun yanı sıra medyatör salınımıyla sonuçlanır [62-64]. IgE aynı zamanda bazofil ve mast hücreleri üzerindeki FceRI ekspresyonunu artırarak anaflaksin şiddetinin artmasına katkıda bulunur [62-64].

Anaflakside nadiren IgE ile ilişkili olmayan diğer immünolojik mekanizmalar vurgulanmıştır [65]. IgG aracılıklı anaflaksi, yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran ya da infliksimab gibi kimerik, insan kaynaklı terapötik mAbs infüzyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir [66, 67]. Kompleman aracılıklı anaflaksi; hemodiyaliz, aşırı sülfatlanmış kondroitin sülfat-heparin [68], heparinli protaminle nötralizasyonu, lipozomal ilaçlar ya da polietilen glikollerle ilişkili olarak ortaya çıkar. Doğal immünitinin direk aktivasyonu anaflaksin tetiklenmesine katkıda bulunuyor olabilir [69].

2.2.2.2. İmmünolojik olmayan reaksiyon

Opioidler, dekstranlar, protamin ve vankomisin de dahil olmak üzere bazı maddeler mast hücrelerinden doğrudan immünolojik olmayan bir yoldan mediatör salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Dekstran ve protaminin kompleman, koagülasyon ve vazoaaktif (kinin-kallikrein) sistemleri dahil olmak üzere bir çok inflamatuvar yolları da aktive eder [70].

Damar içi uygulanan kontrast madde klinik olarak anafilaksiye benzeyen ve anafilaksi gibi tedavi edilen anafilaktoid reaksiyona neden olur. Uygulama öncesinde anti-histaminik ya da kortikosteroid ile tedavi ve düşük molekül ağırlıklı kontrast ajanlar kullanımı anafilaktoid reaksiyon ihtimalini düşürür [71].

2.2.2.3. İdiopatik anafilaksi

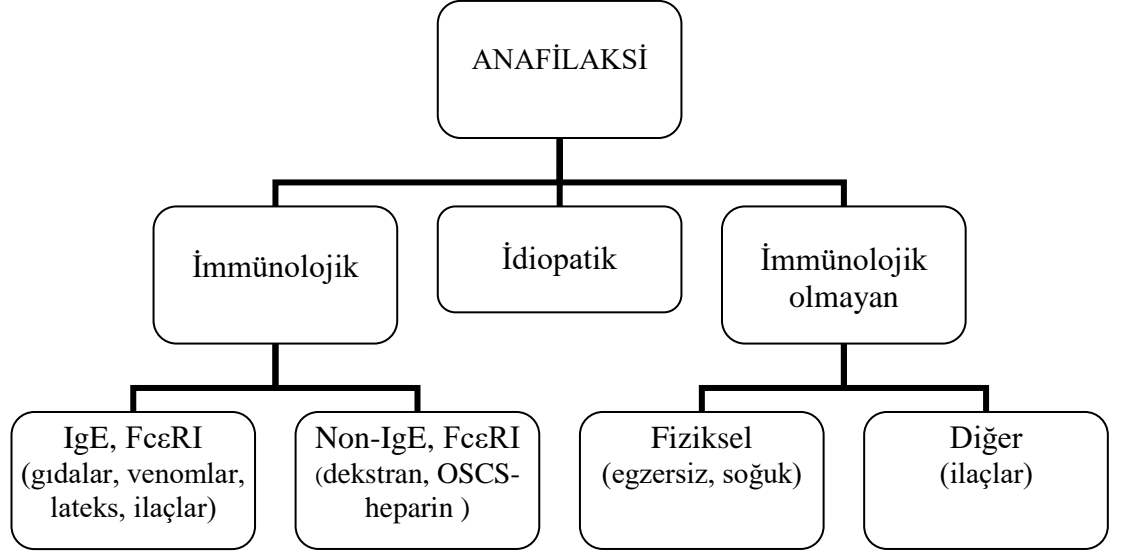
İdiopatik anafilaksi terimi ileri tetkikler yapılmasına rağmen rekürrent anafilaksili olgularda tetikleyicinin bulunamadığı durumlarda kullanılır [72].

İdiopatik anafilaksi seyrek (< 6 atak/yıl) ya da sık (> 6 atak/yıl) olarak sınıflandırılabilir [72].

Bazı kadınlarda anafilaksi ile menstrüel siklus arasında ilişki bulunur. Bu fenomen aybaşı anafilaksisi (*catamenial anaphylaxis*) olarak bilinir. Şiddetli vakalar medikal hipofizer süpresyon hatta ooferektomi gibi hormonal manüplasyona ihtiyaç duyarlar [73, 74].

2.2.2.4. Mediatörler

Anafilaksinin çoğunlukla IgE ile IgE'ye yüksek affiniteli FcεRI reseptörünün çapraz bağlanması sonucu mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu ile oluştuğuna inanılır. Aktivasyon sonrası mast hücreler ve/veya bazofiller histamin, triptaz, karboksipeptidaz A ve proteoglikans gibi sekretuar granüllerinde önceden var olan mediatörleri salgılar. Fosfolipaz A2 aktivasyonu sonrası siklooksijenaz ve lipoksijenaz ile prostoglandinler, lökotrienler ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi araşidonik asit metabolitleri üretilir. İnflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktör-α (TNF-α) erken dönemde salınmasına rağmen aynı zamanda diğer sitokin ve kemokinlerle birlikte geç faz mediatörü olarak ta görev alır. Anafilaksinin patofizyolojisinde bu mediatörlerin çoğunun görev aldığına inanılır. Histamin vazodilatasyonu tetikler ve vasküler permeabilityyi, nabız, kardiyak kontraksiyonu ve glandular sekresyonları artırır. Prostaglandin D2 bronkokonstrüksiyona, pulmoner ve coroner vazokonstrüksiyona ve periferik vazodilatasyona neden olur. Lökotrienler bronkokonstrüksiyonu tetikler, vasküler permeabilityyi artırır. Ayrıca platelet aktive edici faktör de potent bir bronkokonstrüktördür ve vasküler permeabilityyi artırır. TNF-α nötrofilleri aktive eder, diğer efektör hücrelerin göçüne neden olur ve kemokin sentezinin artışı tetikler [62, 75].



Figür 2: Oluşum Mekanizmasına Göre Anafilaksin Sınıflaması

2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı:

Anafilaksin klinik bulguları tutulan organa göre değişir. Hızlı başlangıç gösteren muhtemel anafilaksi hastalarının gösterdiği belirti ve bulguları tanımlamak ve vurgulamak amacıyla tanı kriterleri tanımlanmıştır [59, 76] (Tablo 3).

Anafilaksi tablo 3 teki kriterler üzerine kurulmuş bir klinik tanıdır. Hastanın bazal değerine oranla artmış serum triptaz seviyeleri tanıyı desteklemekle birlikte özellikle çocuklardaki gıda alerjisi ön planda olmak üzere çoğu anafilaksilerde anlamlı bir artış saptanamaz [1].

Triptaz kanda 15-120 dakika arasında pik seviyesine ulaşır, daha sonraki 3-6 saatte yavaşça azalır. Triptazın biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Bazal seviyeye ise takriben 24 saatte geri döner [2].

Tablo 3: Aşağıdaki Üç Durumdan Herhangi Biri Karşılandığında Anafilaksi Muhtemeldir.
<p>1. Deri, mukoza veya her ikisinin tutulumu ile birlikte ani başlangıç (dakikalar ile saatler içerisinde) ve aşağıdakilerden en az biri;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solunum sıkıntısı (ör: nefes darlığı, wheezing, stridor, hipoksi) • Hipotansiyon veya son organ yetmezliği semptomları (kollaps senkop, inkontinans)
<p>2. Olası alerjene maruz kalımdan sonra aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması (dakikalar ile birkaç saat içerisinde)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deri-mukoza tutulumu (ör., ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dil/dudak/uvulada şişme). Olguların %20'sinde deri semptomları olmayabilir. • Solunum sıkıntısı (ör: nefes darlığı, wheezing, stridor, hipoksi) • Hipotansiyon veya son organ yetmezliği semptomları (kollaps senkop, inkontinans)
<p>3. Belirli bir hasta için bilinen bir antijene maruz kalınmasından sonra dakikalar ile saatler içerisinde oluşan hipotansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistolik KB <90 mmHg veya bazal değere göre %30 azalma (erişkin kriteri)

Bu kriterlerin acil serviste yapılan retrospektif bir çalışmada mükemmel sensitivite (% 96.7) ve iyi spesifite (%82.4) ile anafilaksi tanısının konulmasını artırdığı gösterilmiştir [77]. Genellikle alerjene maruz kaldıktan sonra 2 saat içerisinde semptom ve bulgular gözlenmeye başlar [78]. Bu süre gıda alerjisinde genellikle 30 dakika olmakla beraber parenteral tedavi veya böcek sokmaları sonrası daha hızlı gelişir. Ölümcül anafilaksi hastaları ile ilgili yapılan geniş çaplı bir çalışmada semptomların başlangıcı ile arrest gelişene kadar ki ortalama süreyi sırasıyla gıda, böcek sokmaları ve parenteral tedavi için 30, 15, 5 dakika olarak raporlanmıştır [79].

Anafilaksi semptomları arasında kutanöz bulgular çoğu hastada görülür [80, 81]. Son yıllarda yapılan bir çalışmada anafilaksi tanısı konulan 2012 pediatri ve yetişkin hastanın incelemesinde deri %84 ile en sık etkilenen organ olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler semptomlar %72 oranla onu takip ederken respiratuar semptomlar

%68 oranla üçüncü sırada yer almıştır [82]. Solunumsal veya kardiyovasküler semptom ya da bulgular anafilaksinin hayatı tehdit eden yönüdür [83]. Solunumsal semptomlar çocuklarda daha sık gözlenirken kardiyovasküler semptomlar erişkinlerde daha siktir [82, 84]. Bulantı ve kusmada anafilaksi ile ilişkili olabilir [79].

Anafilaksinin ayırıcı tanısı daha çok hangi organ tutulumu oluyorsa o bölgenin medikal hastalıklarını içerir [85] (Tablo 4).

Tablo 4: Anafilaksinin Ayırıcı Tanısı

Deri ya da mukozal

- Kronik tekrarlayıcı ya da fiziksel ürtiker ve anjiödem
- Polen gıda sendromu

Solunum sistemi

- Akut laringotrakeit
- Croup
- Trakeal ya da bronşial obstrüksiyon (ör., yabancı cisim, vokal kord disfonksiyonu)
- Status astmatikus (başka organ tutulumu olmadan)

Kardiyovasküler sistem

- Vazovagal senkop
- Pulmoner emboli
- Varyant anjina
- Miyokard enfarktüsü
- Kardiyak aritmiler
- Hipertansif kriz
- Kardiyojenik şok

Farmakolojik ya da toksik reaksiyon

- Etanol
- Histamin (ör., uskumru zehirlenmesi)
- Opiatlar

Nöropsikiyatrik hastalıklar

- Hiperventilasyon sendromu
- Anksiyete ve panik atak
- Somatoform bozukluklar (ör., psikojenik dispne, vokal kord disfonksiyonu)
- Disosiyatif bozukluklar ve konversiyon (ör., globus histerikus)
- Epilepsi
- Serebrovasküler olay
- Psikoz
- Artefakt (yapay bozukluklar)
- Hoigne's sendromu
- Koma, ör., metabolik, travmatik

Endokrinolojik hastalıklar

- Hipoglisemi
- Tirotoksik kriz
- Miksödem koması
- Karsinoid sendrom
- Vazointestinal polipeptid tümörler
- Feokromositoma

2.2.4. Eşlik Eden Hastalıklar:

Eşlik eden astım özellikle ciddi ve kontrolsüz ise anafilaksi ve ölümcül anafilaksi için risk faktörü oluşturur [86, 87]. Mast hücre hastalıkları ve altta yatan muhtemel kardiyovasküler hastalıklarda ciddi ve ölümcül anafilaksi için artmış risk ile ilişkilidir [81, 88, 89].

2.2.5. Spesifik Alerjenler:

Fındık ve fıstık alerjisi olanlarda ciddi reaksiyon görülme riski artmaktadır [90]. Böcek sokmasına alerjisi olanlarda ciddi reaksiyon riski şu kişilerde artmaktadır: yaşlılarda, komorbiditesi olanlarda, mastositoz ve mast hücre aktivasyon sendromunda içeren mast hücre bozukluğu olanlarda [91, 92], bazal serum triptaz konsantrasyonu yüksek olanlarda beta adrenerjik bloker veya ACEİ kullananlarda daha önce ciddi reaksiyon geçirmiş olanlarda [93, 94].

2.2.6. Kofaktörler:

Kofaktörler anafilaksi oluşma riskini ve kliniğin ciddiyetini artırır. Yapılan bir prospektif çalışmada genç hastaların yaklaşık %20'sinde egzersiz, ateş, akut enfeksiyon, premenstruel durum ve emosyonel stres tanımlanmıştır [95] (Tablo 5). NSAİİ ve alkol kullanımı da bazı gıda alerjileri reaksiyonlarını artırdığı görülmüştür [96]. Egzersizin tetiklediği anafilaksi (ETA) ve gıda bağımlı egzersizin tetiklediği anafilaksi (GBETA) erişkinlerde çocuklardan daha sık görülür. Egzersiz ile semptom ve bulguların başlangıcının birlikteliği çok önemlidir [97, 98]. Anafilaksiyi tetikleyen fiziksel aktivite çeşidinin veya yoğunluğunun aralığı geniştir. ETA her zaman tekrarlanabilir değildir bu yüzden aynı egzersiz aynı hastada anafilaksi ile sonuçlanmayabilir [53].

Tablo 5: Anafilaksi İçin Risk Faktörleri Ve Kofaktörler

Yaşam tarzı

- Fiziksel efor
- Alkol

İlaçlar

- NSAİİ
- ACE inhibitörleri
- Beta blokörleri

Hastaya spesifik faktörler

- Adölesan, ileri yaş, cinsiyet
- Enfeksiyon
- Hormonal durum
- Fizyojenik stres

Öncül durumlar

- Astım ve diğer IgE bağımlı hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Mastositozis ve/veya artmış bazal triptaz

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Anafilaksinin Acil Yönetimi:

Anafilaksi hastası acil olarak ABCDE (A: Airway- Hava yolu, B: Breathing-Solunum, C: Circulation-Dolaşım, D: Disability-Nörolojik değerlendirme, E: Exposure-Elbiselerin çıkarılması) değerlendirmesi olarak bilinen yöntemle değerlendirilmelidir. Ölüm üst hava yolu, alt solunum yolları ve/veya kardiyovasküler sistemle ilişkili olacağından bu sistemlere odaklanılmalıdır. Arı sokmasına bağlı gelişen iki ölüm vakasının yapılan otopsisinde vakalardan birinde alt diş protezinin üst solunum yollarını tıkadığı, diğer vakada da mide içeriği aspirasyonu tespit edilmiş [99]. Bu vakalar anafilaksi hastalarında hava yolu güvenliğinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Hayat kurtarıcı olmasına rağmen yeterince önemi anlaşılmamış olan intramüsküler adrenalın enjeksiyonu diğer tedavilerden önce ilk

tedavi olarak uygulanmalıdır [100]. Kardiyopulmoner arrest durumunda kardiyopulmoner resüsitasyona derhal başlanmalıdır.

2.2.7.2. Birinci Basamak Tedavi:

2.2.7.2.1. Adrenalin

Adrenalin anafilaksi yaşayan tüm hastalara verilmelidir; ayrıca klinik özellikleri anafilaksiye doğru giden hastalara da uygulanmalıdır [53, 79]. Adrenalin (i) periferik vazokonstrüksiyona ve böylece hipotansiyon ve mukozal ödemi tersine çeviren alfa-1 reseptörlerin, (ii) kalbin kasılma hızı ve kuvvetini artıran ve böylece hipotansiyonu tersine çeviren beta-1 reseptörlerin, ve (iii) bronkokonstrüksiyon ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını tersine çeviren beta-2 reseptörlerin üzerinden etki gösterir [101]. Anafilaksi yaşayan hastalarda adrenalin için hiçbir kesin kontrendikasyon yoktur; daha öncesinden bilinen kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda faydaları risklerine ağır basar [85].

Adrenalin uyluk anterolateraline intramüsküler olarak verilmelidir [102]. Hastalar geçici solukluk, çarpıntı ve baş ağrısı yaşasalar bile güvenlik profili mükemmeldir. İntramüsküler adrenalin (1 mg/ml) maksimum 0,5 mg olacak şekilde (çocuklarda 0,3 mg) 0,01 mg/kg dozunda verilmelidir [103]. Adrenalin doz tekrarı en az 5 dakikalık aralıklarla yapılabilir.

Tekrarlayan dozlarda intramüsküler adrenalin ihtiyacı olan hastalar adrenalin infüzyonundan fayda görebilirler [104]. Adrenalin infüzyonu anesteziist ve acil uzmanı gibi daha öncesinden vazopressörler üzerinde klinik tecrübesi olan kişiler tarafından verilmelidir [53]. Yeterli sirkülasyonu olan hastalarda intravenöz adrenalin hayatı tehdit edici hipertansiyona, miyokard iskemisine ve aritmilere neden olabilir. İntravenöz adrenalin uygulanan hastaların vitalleri devamlı tam monitörize edilmelidir [53].

Adrenalinin subkutan ya da inhaler kullanımı önerilmemektedir [105, 106]. Laringeal ödemden kaynaklanan stridor durumunda intramüsküler adrenaline ilaveten nebülize adrenalin (2-5 ml, 1 mg/ml) kullanılabilir [103].

2.2.7.3. İkinci Basamak Tedavi:

2.2.7.3.1. Tetikleyicinin Uzaklaştırılması Ve Yardım Çağırılması

Mümkünse anafilaksinin tetikleyicisi hemen uzaklaştırılmalıdır [106]. Eğer hastane dışındaysa 112 den yardım çağırılmalı, hastane içinde geliştirse mavi kod verilmelidir [106].

2.2.7.3.2. Postür

Anafilaksi ile başvuran hastalar hareketsiz ve başvuru tablosuna göre uygun pozisyonda tutulmalıdır; i) solunum sıkıntısı ile gelen hastalarda oturur pozisyon, ii) dolaşım yetmezliği ile gelen hastalar sırt üstü yatar durumda ayaklar yukarı kaldırılarak [107], iii) gebeler sol yana yarı yaslanmış ve ayaklar yukarda [108], iv) eğer hasta bilinçsizse derleme pozisyonu verilmelidir. Hastalarda ani yukarı kaldırma pozisyonlarından kaçınılmalıdır.

2.2.7.3.3. Oksijen ve Sıvı Desteği

Anafilaksili tüm hastalara maske ile yüksek doz oksijen başlanmalıdır. Kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda damar içi volüm düzeltilmeden adrenalin tek başına yeterli olamayabileceğinden İV sıvı başlanmalıdır [109]. Tercihen kristaloid kullanılmalıdır ve 20 ml/kg bolus verilmelidir.

2.2.7.3.4. İn hale Kısa Etkili Beta-2 Agonist

İlave olarak inhale kısa etkili beta-2 agonistler bronkokonstrüksiyon gelişmiş anafilaksili hastalara verilmelidir [79]. Anafilâksinin acil servisteki ilk tedavisi adarenalin olmasına rağmen, klinisyenin tecrübesi durumuna bağlı olarak orta düzeyde wheezingi olan hastalara inhale kısa etkili beta-2 agonist ilk tedavi olarak verilebilir. Eğer 5 dakika içerisinde cevap alınamazsa intramüsküler adrenalin uygulanabilir [110].

2.2.7.4. Üçüncü Basamak Tedavi:

2.2.7.4.1. H1 ve H2 reseptör blokörleri

Sistemik anti histaminikler anafilakside sıklıkla kullanılmalarına rağmen yapılan çalışmalarda daha çok cilt bulgularını geriletmediği gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalardaki vakaların küçük bir kısmını anafilaksi hastaları oluşturmaktadır [110]. Akut alerjili hastaların cilt semptomlarını geriletmede tek başına H1 anti histaminik kullanımına göre H1 ve H2 anti-histaminiklerin beraber kullanımı daha çok fayda

sağlayabilir [28, 111]. Bu nedenle oral H1 (ve H2) anti-histaminikler anafilaksinin sadece cilt bulguları için önerilmektedir.

2.2.7.4.2. Glukokortikoidler

Oral veya intravenöz glukokortikoidler anafilâkside sıklıkla kullanılır ve özellikle eşlik eden astımı olan hastalarda ve ayrıca bifazik reaksiyonlarda (ilk anafilaksi atağı geriledikten sonra alerjenden bağımsız olarak ortalama 8-10 saat sonra ikinci bir anafilaksi atağının gelişmesi) uzamış anafilâksi semptomlarının önleyebileceği düşünülür; ancak bu etkisi henüz kanıtlanmamış ve etki başlangıcı yavaştır. Oral ya da parenteral kortikosteroidler birinci ve ikinci basamak tedaviden hemen sonra verilebilir. Yüksek doz inhale budesonid hava yolu ödeminde etkili olabilir; bu nedenle stridoru olan hastalar için önerilmektedir.

2.2.7.5. Diğer Potansiyel Tedaviler:

2.2.7.5.1. Glukagon

Glukagonun parenteral kullanımı özellikle beta-bloköre bağlı gelişen anafilakside eğer adrenaline cevap yoksa kullanışlı olabilir [112].

2.3. ERİTROPOİETİN

İlk olarak 1906 yılında Carnot ve arkadaşlarının tavşan modellerinde kanama sonrası olgun eritrositlerin sayısını artıran homopoietin adlı ajanın sunulmasıyla [113] başlayan çalışmalar sonrasında kanayan hayvanların plazmasındaki retikülozisin gösterilmesiyle devam etmiştir [114-116] ve retikülozisten sorumlu ajan eritropoietin (EPO) olarak adlandırılmıştır. EPO'nun düşük oksijen seviyeleriyle ilişkili olduğu ve hipoksi oluşturulan rat modellerinde hemoglobini artırdığı sonraki dönemlerde gösterilmiştir [117]. Daha sonra EPO'nun pürifikasyonu ve EPO geninin klonlanması klinik deneyler için rekombinant eritropoietin (rEPO) üretimini teşvik etmiştir [118, 119]. EPO'nun yapısı belirlendikten sonra rekombinant olarak üretimi bu tedavinin onkoloji, hematoloji, nöroloji, göz gibi birçok bilim dalında farklı hastalıklarda kullanımına olanak sağlamıştır [118, 120, 121].

EPO-eritropoietin reseptörü (EPOR) sisteminin primer fizyolojik fonksiyonu renal hipoksemiye cevap olarak kemik iliğini stimüle ederek eritroid progenitörlerin oluşumu sağlamaktır. Böylece oksijen taşıyıcıları olarak gerek duyulan RBC ihtiyacı vücutta karşılanmış olur.

2.3.1. Eritropoietin Regülasyonu:

EPO 7. kromozom üzerinde bulunan ve DNA genomunda 5.4 kb bölgesindeki tek kopyadır [122]. EPO geni başlangıçta 193 aminoasit olarak polipeptid bir zincir kodlar. Daha sonra terminal bölgedeki 27 tane hidrofobik aminoasitin bölünmesiyle 166 aminoasit kalır [123]. Ek post-translasyonel işlemler sonrası karboksi-terminal arjininin çıkarılmasıyla 165 aminoasitli 30.4 kDA ağırlığında bir protein meydana gelir [124-127].

Molekülün yapısının yaklaşık %40'ını karbonhidratlar oluşturur. Üçü N-bağı biri O-bağı olmak üzere siyalik asitle zenginleşmiş dört kompleks karbonhidrat zinciri vardır. N-bağ zincirini tetra-antenary kompleksini meydana getirmesine rağmen, O-bağ zincirini 4 şeker rezidüsü oluşturur. İnsanlardaki N-bağ zincir değişiklikleri kişiden kişiye farklılıklar gösterir [118, 119, 128].

2.3.2. Üretim Yerleri:

Doğumdan önce EPO asıl olarak karaciğerde hepatositler tarafından üretilir [129, 130]. Doğumdan sonra kemiklerin gelişimi ile birlikte EPO'nun üretimi karaciğerden böbreklere doğru değişmeye başlar. Böbreklerdeki EPO üretimi 17. Gebelik haftasından itibaren gözlenmeye başlar [129]. Böbrekteki EPO üreten hücreler peritübüler intersitisyel fibroblastlardır [131-133]. Düşük oksijen varlığı, fetüs karaciğerinde, erişkin karaciğer ve böbreğinde EPO gen ekspresyonunu önemli ölçüde indükler [131, 134, 135]. EPO üretiminin hipoksik indüksiyonla 150 kat veya daha fazla artırılması, hücre başına EPO üretimi artışından ziyade EPO üreten hücrelerdeki artışa neden olur [131, 136].

EPO'nun etkisi hücrelerin bölünmesi amacıyla DNA replikasyonundan ziyade, hücrelerde mRNA sentezlettirip protein üretimine aracılık etmesidir. EPO tarafından uyarılan eritrosit hücrelerinde mRNA ve protein sentezinde artış gözlenmiştir [137, 138].

Renal tip I sitokin olan eritropoietinin en karakteristik özelliği eritropoezisin regülasyonunda anahtar rol oynamasıdır. EPO, Fas Ligand-Fas Sinyale müdahale ederek eritroid progenitör hücrelerin apoptozunu önler. EPO hücre yüzeylerinde bulunan EPOR sayesinde fonksiyonunu yerine getirir. EPOR, yalnızca eritrosit progenitör hücrelerde bulunmaz, aynı zamanda birçok non-hematolojik hücre yüzeylerinde de bulunur [139].

Eritroid progenitör hücreler düşük ve yüksek duyarlılıkta olmak üzere iki çeşit EPOR bulundurlar. Bir eritroid hücrede yaklaşık olarak 1200 EPOR bulunduğu düşünülmektedir [138].

EPO'nun yaklaşık % 90 lık bölümü böbreklerde üretildiği için FDA 1989 da renal hastalıklara sekonder gelişen kronik hastalık anemisi tanılı hastalarda terapötik olarak kullanımına onay vermiştir. EPO'nun kalan % 10'luk kısmı ise karaciğerde üretilmektedir [140, 141]. Ek olarak kemoterapi alan maligniteli hastalarda, HIV enfeksiyonlu hastalarda ve cerrahi sırasında transfüzyon gerektirecek kadar kanaması olan hastalarda da eritropoietin endikedir [142].

Eritropoietinin non-hematolojik etkilerinin olduğu yaklaşık 20 yıldır bilinmektedir [142]. EPO ve EPOR un dokuları sitotoksik etkilere karşı korumasından dolayı birçok alanda terapötik olarak kullanılmaya başlanmıştır [120]. Yapılan kardiyak çalışmalarda kalp yetmezliği olan hastalarda EPO tedavisinin olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir [143]. Nörolojik olarak yapılan çalışmalarda da nörotoksinlerden de koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur [144]. Multipl myelomalı hastalardaki aneminin tedavi edilmesi amacıyla verilen EPO tedavisinin antineoplastik ve immunomodulator etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Antineoplastik etkisini CD8 lenfosit üzerinden gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda antijen uygulanan rat medellerinde immun yanıt değerlendirildiğinde, EPO tedavisi sonrası immunoglobulin üretiminin arttığı ve karaciğer hücre proliferasyonunu geliştirdiği gözlenmiştir [145]. Eritropoietinin bu etkileri etkilenen alanda proinflatuar sitokinlerin etkilerini stabilize ederek ve apoptozu önleyerek gösterir.

2.3.3. EPO ve Hipoksi

İnsanlarda kırmızı hücre üretimi kanama, hemoliz ve dokulara oksijen dağılımını veya arteriyel kan oksijenizasyonunu bozan diğer stres tiplerinde bazal seviyelerinin 8 katına kadar artabilir [3]. EPO üretimi hipoksiyle belirgin derecede indüklenir ve bu da eritropoezisi stimüle eder. EPO ve hipoksi arasında kan glukoz seviyesi ve insülin arasındakine benzer negatif feedback ilişki olduğu kabul edilmektedir. Hipoksi, böbreklerde EPO hormon üretiminde artışa neden olur. Artan hormon plazmada dolaşıma katılır ve eritroid progenitör hücrelerden salınan reseptörlere bağlanarak eritroid prekürsörlerin canlılığının proliferasyonunu ve terminal diferansiasyonunu tetikler. Bu şekilde kırmızı kan hücre miktarında artışa sebep olur.

Kan oksijen kapasitesi artırılarak doku oksijen basıncı yükseltilir ve sonrasında negatif feedback etkiyle daha fazla EPO üretimi baskılanır [3].

Nükleer faktör (NF)- κ B EPO üretimini baskılar [146]. NF- κ B inflamasyonun başlaması ve devamında merkezi bir rol oynayan transkripsiyon faktörüdür [147]. İnvitro çalışmalarda NF- κ B'nin IL-1 ve TNF- α stimülasyonunun EPO ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [148]. Tersine hepatik EPO üretimi NF- κ B ve HIF1 α bağımlı bir şekilde IL-6 tarafından stimüle edilir [149]. Eritroid progenitör hücrelerin haricindeki hücre tiplerinde EPO, EPOR ve CD131'den oluşan bir reseptörü uyarır. Bu reseptör ayrıca beta ortak reseptör (β cR) olarak bilinir ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), IL-3 ve IL5 tarafından da kullanılır. Çalışmalar göstermektedir ki parankimal, nöronal, immün ve neoplastik hücreler de EPO ya cevap vermektedir [150-152]. EPO, TNF α , IL-6, IL-12/IL23 alt tipleri gibi proinflamatuvar faktörlerin oluşumunu azaltır. EPO makrofajlarda indüklenebilir NO sentazı (iNOS) inhibe ederek NO üretimini azaltır [153]. EPO deneysel kolitin klinik gidişatını kötüleştiren NF- κ B bağımlı immüno sitokinlerin üretimini inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterdiği belirtilmiştir [153]. EPO tedavisi nötrofillerde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe eder [154]. EPO antijen sunumunu bozarak veya antijen sunan hücrelerde (APC) sinyal iletimini etkileyerek indirek olarak T hücre aktivitesini değiştirir [147]. Eritropoietik fonksiyon dışı etkiler göstermektedir ki EPO'nun travma ve iskemide doku koruyucu ve otoimmün hastalıklarda immün düzenleyici etkisi vardır [147].

EPO enfeksiyon hastalıklarında patojenle indüklenen hemolitik aneminin tedavisinde kullanılmaktadır [147]. Serebral malaryada EPO uygulamasının beyinde IF γ ve TNF α 'nın mRNA seviyelerini düşürmesi ve nöronal apoptozisi azaltması tedavide anti-inflamatuar etkilerinin olabileceğini göstermektedir [155]. Sistemik bakteriyel enfeksiyon geçiren ve anti-mikrobiyal tedavi almayan memelilerde EPO uygulaması konağın korucu proinflamatuvar immün cavabını baskıladığı için ölümcül sonuçlar doğurur [147].

Fare modellerinde yapılan araştırmalarda EPO tedavisinin anti-enflamatuar mediatörler olan TGF β , IL-10, IL27, IL35 ve adinopektin ekspresyonunu değiştirmediği gösterilmiştir [153]. Bu da EPO'nun direk anti-enflamatuar bir mediatör olduğunun göstergesi olabilir.

İnflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan glukokortikoidler, sülfasalazin ve lenflinomid etkilerinin en azından bir bölümünü NF-κB fonksiyonlarını inhibe ederek gösterir. Bu tedaviye ek olarak EPO ve EPO benzeri peptitlerin eklenmesi diğer ilaçların dozlarını düşürmeye bağlı toksik yan etkilerini azaltarak mevcut terapötik rejimlere katkıda bulunabilir [147].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde 01.06.2013-01.01.2016 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. Acil servise alerji kliniğiyle başvuran hastalar cilt bulgusu, mukoza ödemi ve 2014 tarihli anafilaksi rehberindeki tanı kriterlerine göre ürtiker, anjioödem ve anafilaksi olarak sınıflandırıldı [53]. Alerjik reaksiyon tanısı alan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar onamları alınarak çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmamıza 18 yaş üstü ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, bilinen anemi, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kemik iliğini etkileyen hastalığı olan ve bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Eritropietin düzeyini etkileyecek hastalığı bulunan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Veri toplanması

Hastalara yapılan rutin alerjik reaksiyon yaklaşımına ek olarak hastalardan geliş eritropietin düzeyini ölçmek için biyokimya tüpüne kan alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri vital bulguları, bilinen alerji hikayesi ve komorbid hastalıklar, son dönemde şüpheli alerjen maruziyeti gibi bilgilere ek olarak hastada ne tür şikayetlerin geliştiği, cilt ve mukoza tutulum varlığı, nefes darlığı, wheezing, stridor, senkop, inkontinans, karın ağrısı, ishal gibi sistemik muayene sonrası hangi bulguların bulunduğu dair bilgiler, aldığı tedaviler çalışma formuna kaydedildi.

Hastalardan bakılan kan örneklerinden WBC, Nötrofil, Lenfosit, Eozinofil, Bazofil, RBC, HGB, HTC, MCV, MHC, MCHC, RDW, PLT, PDW, Kreatin ve BUN değerleri kaydedildi. Ayrıca eritropietin ilişkili değerler olarak HTC/EPO,

RDW/EPO, WBC/EPO, NÖT/EPO, LEN/EPO, RBC/EPO, PLT/EPO, EO/EPO, BAZO/EPO değerleri hesaplandı.

3.3. Kanların saklanması ve biyokimyasal analiz

Herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da girişimsel müdahale yapılmadan önce çalışmaya dâhil olan hastalardan rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi. Serum örneklerinde eritropoietin düzeyleri ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, "Human Erythropoietin Platinum ELISA Kit" (eBioscience, Lot:99814010, Austria), kiti kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Eritropoietin ölçümünde kullanılan kitin ölçüm aralığı 1-157mIU/ml arasında idi. Konsantrasyon hesaplaması ELISA okuyucu cihazın grafik yazılım programı (KC Junior software, Bio-Tek Inc.) kullanılarak yapıldı.

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 22.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılım sayısal verilerin karşılaştırılmasında student's t-test veya ANOVA (one way analysis of variance) testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. ANOVA testinde anlamlı çıkan parametrelerin posthoc analizi için Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square (χ^2) testi uygulandı.

Univariate analizde anlamlı çıkan parametreler ve analizdeki hasta sayısı yeterli olduğunda yaş ve cinsiyet gibi karıştırıcı parametreler de multivariate analize eklenmiştir. Logistic regresyon modellerinin güvenilirliği Hosmer Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir.

Alerjiyle acil servise başvuran hastalarda bağımsız olarak uvula ödemi bulgusunun görülme ihtimalinin lojistik regresyonla analizi enter metodu ile analiz

edilmiştir. Analize yaş, cinsiyet (katagorik), O₂ saturasyonu, eritropoietin, PDW parametreleri alınmıştır.

Alerjiyle acil servise başvuran hastalarda bağımsız olarak uvula ödemi bulgusunun görülme ihtimalinin klinik parametrelerinin lojistik regresyonla analizi enter metodu ile analiz edilmiştir. Analize yaş, cinsiyet (katagorik), dilde ödem varlığı(katagorik), dudakta ödem varlığı(katagorik), wheezing varlığı(katagorik), stridor varlığı (katagorik) parametreleri alınmıştır.

Alerjiyle acil servise başvuran hastalarda bağımsız olarak anafilaksi görülme ihtimalinin klinik parametrelerinin lojistik regresyonla analizi enter metodu ile analiz edilmiştir. Analize cinsiyet (kategorik), uvula ödemi (kategorik), dudakta şişlik (kategorik), dilde şişlik (kategorik), parametreleri alınmıştır.

P değerinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 156 hasta çalışmaya alınmış olup bunların % 41,7 (n=62)'si ürtiker, % 35,9 (n=56)'si anjioödem, % 24,4 (n=38)'si anafilaksi olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların 45,5 % (n=71)'i erkek olup tüm hastaların yaş ortalaması $40,9 \pm 17,1$ idi. Erkek ve bayanların yaş ortalamaları arasında fark yoktu ($40,0 \pm 16,1$ 'e karşı $41,87 \pm 18,0$). Alerjik tabloya en sık %38,2 (n=60) ile ilaçlar neden olmuştu. İlaçlar her iki cinste de en sık alerjik reaksiyon nedeniydi. Her iki cinste de sebebi bulunamayan alerjik reaksiyon ikinci sıradaydı. Bayanlarda gıda alımı sonrası gelişen alerjik reaksiyon üçüncü sıradayken, erkeklerde gıda alımına ve böcek sokmalarına bağlı alerjik reaksiyon üçüncü sıradaydı (Tablo 6,7).

ETYOLOJİ	n	%
İdiopatik	51	32,5
İlaç	60	38,2
Temizlik Ürünleri	2	1,3
Gıda	18	11,4
Giysi	2	1,3
İnfeksiyon	4	2,5
Böcek Sokmaları	11	7,0
Soğuk	2	1,3
Stres	2	1,3

Tablo 7: Muhtemel Alerjenlerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması				
ETYOLOJİ	ERKEK		BAYAN	
	n	%	n	%
İdiopatik	26	36,6	25	39,1
İlaç	28	39,4	32	37,2
Temizlik Ürünleri	1	1,4	1	1,2
Gıda	7	9,9	11	12,8
Giysi	0	0	2	2,3
İnfeksiyon	1	1,4	3	3,5
Böcek Sokmaları	7	9,9	4	4,7
Diğer	0	0	5	5,9
Soğuk	1	1,4	1	1,2
Stres	0	0	2	2,3

4.1. Ürtiker, Anjioödem Ve Anafilaksi Hastalarının Birbiriyle Karşılaştırılması

ANOVA testi ile bakılan SKB ve DKB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anafilaksi grubundaki ortalama SKB ve DKB'nin ürtiker ve anjioödem grubundan anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. ANOVA testiyle bakılan nabız ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anafilaksi grubundaki ortalama nabzın ürtiker ve anjioödem grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. ANOVA testi ile bakılan O₂ saturasyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anafilaksi grubundaki ortalama O₂ saturasyonun ürtiker ve anjioödem grubundan anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. ANOVA testiyle bakılan solunum sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anafilaksi grubundaki ortalama solunum sayısının ürtiker ve anjioödem grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. ANOVA testi ile bakılan WBC değeri ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark vardı. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anaflaksi grubundaki ortalama WBC değerinin anjioödem grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. ANOVA testiyle bakılan nötrofil sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Posthoc Benferroni testiyle bu farkın nedeninin anafilaksi grubundaki ortalama nötrofil sayısının ürtiker ve anjioödem grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Alerji Kliniğiyle Başvuran Hastaların Vital ve Laboratuvar Bulguları					
Parametre	Ürtiker (n=62)	Anjioödem (n=56)	Anafilaksi (n=38)	P	Total (n=156)
Yaş	37,7 ± 16,7	41,1 ± 15,9	45,6 ± 18,7	0,082	40,9 ± 17,1
Sistolik Kan Basıncı	125,8 ± 18,9 ¹	123,7 ± 15,9*	111 ± 30,9* ¹	0,004	121,5 ± 22,2
Diastolik Kan Basıncı	77,8 ± 12,4 ¹	77,9 ± 10,9*	67,2 ± 18,2* ¹	<0,0001	75,3 ± 14,2
Nabız	87,8 ± 12,5 ¹	86,0 ± 10,4*	94,8 ± 18,9* ¹	0,008	88,9 ± 14,0
O2 Saturasyonu	94,9 ± 2,4 ¹	95,1 ± 2,0*	93,3 ± 4,0* ¹	0,003	94,6 ± 2,8
Solunum Sayısı	16,3 ± 2,31 ¹	15,9 ± 1,5*	18,5 ± 5,0* ¹	<0,0001	16,7 ± 3,2
Ateş	36,6 ± 0,4	36,6 ± 0,2	36,6 ± 0,3	0,547	36,6 ± 0,3
WBC (x10 ³)	10,0 ± 3,6	9,7 ± 3,2*	12,1 ± 5,6*	0,042	10,5 ± 4,3
Nötrofil (x10 ³)	6,8 ± 3,2 ¹	6,9 ± 3,2*	9,3 ± 5,2* ¹	0,016	7,6 ± 4,0
Lenfosit (x10 ³)	2,4 ± 1,4	2,0 ± 1,1	2,2 ± 1,5	0,411	2,2 ± 1,3
Eozinofil (x10 ³)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,777	0,1 ± 0,1
Bazofil (x 10 ³)	0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,0 ± 0,1	0,625	0,1 ± 0,1
RBC (x 10 ⁶)	4,9 ± 0,6	5,00 ± 0,5	5,0 ± 0,5	0,733	4,9 ± 0,6
HGB	14,2 ± 1,8	14,3 ± 1,9	14,6 ± 1,8	0,670	14,3 ± 1,8
HCT	43,4 ± 5,1	43,4 ± 5,5	44,5 ± 5,3	0,640	43,7 ± 5,3
MCV	88,8 ± 6,9	86,8 ± 7,5	89,3 ± 5,9	0,259	88,2 ± 6,9
MHC	29,2 ± 2,6	28,5 ± 2,9	29,3 ± 2,2	0,413	29,0 ± 2,6
MCHC	32,8 ± 0,9	32,8 ± 0,9	32,8 ± 0,9	0,995	32,8 ± 0,9
RDW	14,2 ± 2,6	14,1 ± 1,5	13,7 ± 0,9	0,468	14,0 ± 1,8
PLT (x 10 ³)	268,2 ± 56,8	261,6 ± 67,8	260,9 ± 84,9	0,888	263,7 ± 69,4
PDW	16,6 ± 0,6	16,8 ± 0,6	16,8 ± 0,7	0,461	16,7 ± 0,6
Kreatin	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,147	0,8 ± 0,3
BUN	13,9 ± 4,4	14,5 ± 4,6	16,4 ± 6,5	0,124	14,9 ± 5,2
NLR	3,9 ± 3,3	5,4 ± 5,4	6,2 ± 5,0	0,107	5,1 ± 4,7

ANOVA uygulanmıştır ¹*Posthoc Bonferroni testinde anlamlı.

Ürtiker, anjioödem ve anafilaksi hastalarının eritropoietin ilişkili değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 9).

Parametre	Ürtiker (n=62)	Anjioödem (n=56)	Anafilaksi (n=38)	P	Total (n=156)
Eritropoietin	6,2 ± 1,7	6,2 ± 1,7	6,4 ± 1,7	0,799	6,2 ± 1,7
HTC/EPO	7,1 ± 2,3	7,4 ± 2,2	7,4 ± 2,4	0,805	7,3 ± 2,3
RDW/EPO	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,9	2,3 ± 0,7	0,491	2,3 ± 0,7
WBC/EPO	1618,8 ± 708,9	1091,0 ± 585,1	1957,9 ± 869,3	0,192	1747,0 ± 803,3
NÖT/EPO	1091,0 ± 585,1	1220,0 ± 720,4	1495,3 ± 793,7	0,057	1257,8 ± 713,4
LEN/EPO	400,8 ± 245,6	350,0 ± 242,4	367,2 ± 249,8	0,663	372,7 ± 244,4
RBC/EPO (X10 ³)	793,6 ± 247,9	848,1 ± 248,3	828,1 ± 268,8	0,646	823,8 ± 253,1
PLT/EPO	43796,0 ± 15489,0	46071,2 ± 22407,0	44704,7 ± 23168,6	0,890	44875 ± 20362,8
EO/EPO	21,1 ± 21,0	23,0 ± 25,9	21,5 ± 24,8	0,942	21,9 ± 24,8
BAZO/EPO	6,3 ± 9,1	13,2 ± 42,2	6,4 ± 10,4	0,434	8,8 ± 26,3

ANOVA uygulanmıştır

Parametre	Anjioödem (n=56)	Anafilaksi (n=38)
Erkek	51,8 % (29)	60,5 (23)
Döküntü	69,6 % (39)	65,8 (25)
Kaşıntı şikâyeti	42,9 % (24)	50 % (19)
Yüzde şişlik şikâyeti	17,9 % (10)	13,2 % (5)
Gözde şişlik şikâyeti	33,9 % (19)	21,1 % (8)
Dudakta şişlik şikâyeti	39,3 % (22)	34,2 % (13)
Dilde şişlik şikâyeti	8,9 % (5)	18,4 % (7)

Nefes darlığı	0,0 % (0)	84,2 % (32)
Uvula ödemi	64,3 % (36)	81,6 % (31)
Dilde ödem	10,7 % (6)	21,1 % (8)
Perioral ödem	48,2 % (27)	42,1 % (16)
Periorbital ödem	39,3 % (22)	31,6 % (12)
Cilt Bulgusu	71,4 % (56)	76,3 % (29)
Dispne	0,0 % (0)	92,1 % (35)
Wheezing	0,0 % (0)	76,3 % (29)
Stridor	0,0 % (0)	50,0 % (19)
İlaç hikâyesi	58,3 % (21)	56,7 % (17)
Şüpheli gıda hikâyesi	10,7 (6)	10,5 % (4)

Ki-kare uygulandı

Tablo 11: Anafilaksi tanısıyla gelen hastalarda tanı kriterlerine göre karşılaştırma

Kriter	n	%
1. Tanı kriteri	13	34,2
2. Tanı kriteri	21	55,3
3. Tanı kriteri	4	10,5

4.2. İlaç Alımı Sonrası Alerji Gelişen Hastalarla Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Eritropoietin Düzeyinin Karşılaştırılması

İlaca bağlı alerji gelişenlerde diğer nedenlere bağlı alerji gelişenlere göre eritropoietin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($6,2 \pm 1,5$ 'e karşı $6,2 \pm 2,0$; $p=0,749$) (Tablo 12).

Tablo 12: İlaç Alımı Sonrası Alerji Gelişen Hastalarla Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Eritropoietin Düzeyinin Karşılaştırılması

ERİTROPOİETİN İLİŞKİLİ PARAMERELER	İlaç allerjisi Yok (n=96)	İlaç allerjisi Var (n=60)	P
Eritropoietin	$6,2 \pm 1,5$	$6,2 \pm 2,0$	0,749

4.3. Gıda Alımına Bağlı Alerji Gelişen Ve Diğer Nedenlere Bağlı Alerji Gelişen Hastaların Karşılaştırılması

Gıda alımına bağlı alerji gelişen ve diğer nedenlere bağlı alerji gelişen hastaların laboratuvar değerlerinin ve vitallerin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 13).

Parametre	Gıda alerjisi yok (n=139)	Gıda alerjisi var (n=17)	P
Yaş	41,1 ± 16,5	39,0 ± 21,8	0,311
Sistolik Kan Basıncı	120,8 ± 22,9	127,3 ± 14,9	0,074
Diastolik Kan Basıncı	75,1 ± 14,6	76,6 ± 10,8	0,948
Nabız	88,9 ± 13,9	88,4 ± 15,5	0,655
O2 Saturasyonu	94,5 ± 2,9	95,7 ± 2,0	0,114
Solunum Sayısı	16,7 ± 3,1	16,6 ± 3,4	0,889
Ateş	36,6 ± 0,3	36,6 ± 0,3	0,595
Hgb	14,4 ± 1,8	14,1 ± 1,8	0,459
HTC	43,8 ± 5,3	43,1 ± 5,3	0,625
MCV	88,5 ± 7,0	86,9 ± 5,9	0,145
MHC	29,1 ± 2,7	28,4 ± 2,4	0,159
MCHC	32,9 ± 0,9	32,7 ± 0,8	0,440
RDW	14,0 ± 1,9	13,9 ± 1,1	0,928
PDW	16,8 ± 0,6	16,5 ± 0,6	0,259
Kreatin	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,870
BUN	15,1 ± 5,1	13,4 ± 6,1	0,030
Eozinofil	125,0 ± 126,4	140,0 ± 118,3	0,446
Bazofil	50,0 ± 121,8	26,7 ± 45,8	0,574
WBC	10569,6 ± 4404,3	10233,3 ± 3457,8	0,971
Nötrofil	7713,0 ± 4138,2	6880,0 ± 3262,4	0,631
Lenfosit	2176,1 ± 1380,2	2540,0 ± 715,9	0,051

RBC (x10 ³)	4924,7 ± 565,8	4913,3 ± 492,6	0,918
PLT	262326,0 ± 71251,9	271933,3 ± 58267,2	0,536
ERİTROPOİETİN İLİŞKİLİ DEĞERLER			
Eritropoietin	6,2 ± 1,7	6,4 ± 1,5	0,695
HTC/EPO	7,4 ± 2,3	7,0 ± 1,9	0,764
RDW/EPO	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,854
WBC/EPO	1760,6 ± 831,8	1663,6 ± 616,5	0,996
NÖT/EPO	1281,5 ± 741,3	1112,0 ± 505,0	0,710
LEN/EPO	365,8 ± 256,8	415,1 ± 146,1	0,102
RBC/EPO	826,6 ± 259,6	803,0 ± 215,4	0,961
PLT/EPO	44796,5 ± 20804,3	45362,3 ± 18050,0	0,771
EO/EPO	21,8 ± 25,8	22,5 ± 17,9	0,491
BAZO/EPO	9,4 ± 28,2	4,6 ± 7,9	0,536

Gıda alımına bağlı alerji gelişen ve diğer nedenlere bağlı alerji gelişen hastaların klinik parametrelerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 14).

Parametre	Gıda alerjisi yok (n=139)	Gıda alerjisi var (n=17)	P
Erkek	46,8 % (65)	35,3 % (6)	0,445
ŞİKÂYET			
Döküntü	81,3 % (113)	76,5 % (13)	0,744
Kaşıntı şikâyeti	61,2 % (85)	64,7 % (11)	1,000
Yüzde şişlik şikâyeti	10,1 % (14)	5,9 % (1)	1,000
Gözde şişlik şikâyeti	18,7 % (26)	5,9 % (1)	0,309
Dudakta şişlik şikâyeti	23,7 % (33)	11,8 % (2)	0,364
Nefes darlığı	20,9 % (29)	17,6 % (3)	1,000
BULGULAR			
Uvula ödemi	43,2 % (60)	41,2 % (7)	1,000
Dilde ödem	10,1 % (14)	0,0 % (0)	0,367
Perioral ödem	28,1 % (39)	23,5 % (4)	0,782
Periorbital ödem	22,3 % (31)	17,6 % (3)	1,000
Cilt Bulgusu	84,2 % (117)	82,4 % (14)	0,738
Wheezing	18,7 % (26)	17,6 % (3)	1,000
Stridor	13,7 % (19)	0,0 % (0)	0,229

4.4. Döküntü Bulgusu Olan Alerji Hastaların Döküntü Bulgusu Olmayanlar İle Karşılaştırılması

Döküntü şikâyetiyle başvuran hastaların döküntü şikâyeti olmayanlara göre HTC/EPO değer oranı anlamlı olarak daha düşüktür ($8,0 \pm 1,9$ 'a karşı $7,1 \pm 2,3$; $p=0,033$). Döküntü şikâyetiyle başvuran hastaların döküntü şikâyeti olmayanlara göre RDW/EPO değer oranı anlamlı olarak daha düşüktür ($2,7 \pm 0,9$ 'a karşı $2,2 \pm 0,6$; $p=0,013$). Döküntü şikâyetiyle başvuran hastaların döküntü şikâyeti olmayanlara

göre RBC/EPO değer oranı anlamlı olarak daha düşüktür ($920,1 \pm 222,0$ 'a karşı $799,6 \pm 255,8$; $p=0,018$) (Tablo 15)

Tablo 15: Döküntü Hikâyesi Olan Hastaların Döküntü Hikâyesi Olmayanlar İle Laboratuvar ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması			
Parametre	Yok (n=30)	Var (n=126)	P
Yaş	42,7 ± 19,9	40,4 ± 16,4	0,803
Sistolik Kan Basıncı	124,1 ± 21,5	120,9 ± 21,5	0,196
Diastolik Kan Basıncı	76,2 ± 15,7	75,1 ± 13,9	0,384
Nabız	87,5 ± 15,3	89,2 ± 13,8	0,280
O2 Saturasyonu	93,8 ± 4,0	94,8 ± 2,5	0,405
Solunum Sayısı	16,0 ± 3,8	16,8 ± 3,0	0,725
Ateş	36,6 ± 0,3	36,6 ± 0,3	0,980
Hgb	14,3 ± 2,3	14,4 ± 1,7	0,790
HTC	43,5 ± 6,7	43,7 ± 8,7	0,987
MCV	87,2 ± 8,7	88,5 ± 6,4	0,823
MHC	28,8 ± 3,5	29,0 ± 2,4	0,981
MCHC	32,9 ± 1,0	32,8 ± 0,8	0,437
RDW	14,4 ± 1,6	13,9 ± 1,9	0,056
PDW	16,9 ± 0,8	16,7 ± 0,6	0,158
Kreatin	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,033
BUN	16,7 ± 8,2	14,4 ± 4,2	0,745
Eozinofil	90,5 ± 83,1	136,0 ± 142,2	0,325
Bazofil	95,2 ± 220,2	34,9 ± 64,7	0,184
WBC	10561,9 ± 5099,0	10512,8 ± 4078,6	0,562
Nötrofil	7952,4 ± 4192,8	7509,3 ± 4002,0	0,599
Lenfosit	1971,4 ± 1518,3	2289,5 ± 1257,6	0,130
RBC (x10 ³)	4947,6 ± 635,3	4917,1 ± 536,3	0,966
PLT	270809,5 ± 86895,1	261930,2 ± 64931,4	0,959
ERİTROPOİETİN İLİŞKİLİ PARAMETRELER			
Eritropoietin	5,8 ± 1,3	6,3 ± 1,7	0,159
HTC/EPO	8,0 ± 1,9	7,1 ± 2,3	0,033
RDW/EPO	2,7 ± 0,9	2,2 ± 0,6	0,013
WBC/EPO	1936,1 ± 861,9	1700,8 ± 786,8	0,264
NÖT/EPO	1440,0 ± 684,0	1213,3 ± 717,2	0,094
LEN/EPO	367,3 ± 257,6	374,0 ± 242,6	0,769
RBC/EPO	920,1 ± 222,0	799,6 ± 255,8	0,018
PLT/EPO	52038,9 ± 25773,0	43126,6 ± 18574,7	0,161
EO/EPO	16,9 ± 15,3	23,2 ± 26,5	0,709
BAZO/EPO	21,4 ± 55,3	5,7 ± 9,7	0,139

4.5. Kaşıntı Hikâyesi Olan Hastaların Kaşıntı Hikâyesi Olmayanlar İle Karşılaştırılması

Kaşıntı şikayetiyle başvuran hastaların kaşıntı şikayeti olmayanlara göre HTC/EPO değer oranı anlamlı olarak daha düşüktür ($7,7 \pm 2,0$ 'a karşı $7,0 \pm 2,4$; $p=0,042$). Kaşıntı şikayetiyle başvuran hastaların kaşıntı şikayeti olmayanlara göre RBC/EPO değer oranı anlamlı olarak daha düşüktür ($880,4 \pm 223,1$ 'e karşı $786,4 \pm 265,9$; $p=0,013$) (Tablo 16).

Parametre	Kaşıntısı yok (n=60)	Kaşıntısı var (n=96)	P
Yaş	42,1 ± 18,2	40,1 ± 16,4	0,631
Sistolik Kan Basıncı	121,8 ± 22,8	121,4 ± 21,9	0,352
Diastolik Kan Basıncı	75,3 ± 15,7	75,3 ± 13,3	0,884
Nabız	87,5 ± 14,7	89,7 ± 13,6	0,120
O2 Saturasyonu	94,2 ± 3,5	94,8 ± 2,3	0,395
Solunum Sayısı	16,6 ± 3,6	16,8 ± 2,9	0,729
Ateş	36,6 ± 0,4	36,6 ± 0,3	0,868
Hgb	14,5 ± 2,0	14,2 ± 1,7	0,444
HTC	44,3 ± 5,8	43,3 ± 4,9	0,398
MCV	87,2 ± 7,3	88,9 ± 6,6	0,208
MHC	28,6 ± 2,9	29,3 ± 2,4	0,147
MCHC	32,7 ± 1,0	32,9 ± 0,8	0,434
RDW	14,1 ± 1,4	14,0 ± 2,1	0,137
PDW	16,8 ± 0,7	16,7 ± 0,6	0,578
Kreatin	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,491
BUN	15,2 ± 5,7	14,7 ± 4,9	0,906
Eozinofil	131,0 ± 137,0	124,6 ± 132,3	0,806
Bazofil	59,5 ± 160,9	38,5 ± 70,2	0,778
WBC	11045,2 ± 5099,8	10184 ± 3641,8	0,772
Nötrofil	8269,0 ± 4334,5	7161,5 ± 3780,5	0,157

Lenfosit	2092,9 ± 553,6	4841,1 ± 542,8	0,160
RBC (x10 ³)	5050,0 ± 553,6	4841,1 ± 542,8	0,118
PLT	267452,4 ± 77884,9	261230,8 ± 63862,3	0,836
ERİTROPOİETİN İLİŞKİLİ PARAMETRELER			
Eritropoietin	6,1 ± 1,6	6,3 ± 1,7	0,467
HTC/EPO	7,7 ± 2,0	7,0 ± 2,4	0,042
RDW/EPO	2,5 ± 0,8	2,2 ± 0,6	0,065
WBC/EPO	1924,3 ± 922,5	1632,5 ± 699,8	0,167
NÖT/EPO	1442,7 ± 786,8	1138,2 ± 639,9	0,052
LEN/EPO	365,1 ± 275,0	377,6 ± 224,4	0,423
RBC/EPO	880,4 ± 223,1	786,4 ± 265,9	0,013
PLT/EPO	47779,0 ± 21612,9	42999 ± 19452,5	0,203
EO/EPO	22,8 ± 25,4	21,4 ± 24,5	0,622
BAZO/EPO	12,8 ± 40,0	6,2 ± 10,1	0,694

4.6. Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Karşılaştırılması

Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre O₂ saturasyon oranı anlamlı olarak daha düşüktür (95,1 ± 2,2'ye karşı 93,9 ± 3,4; p=0,032). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre solunum sayısı oranı anlamlı olarak daha yüksektir (16,3 ± 2,3'e karşı 17,3 ± 4,0; p=0,049). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre eritropoietin değeri oranı anlamlı olarak daha yüksektir (6,0 ± 1,7'ye karşı 6,5 ± 1,6; p=0,027). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre PDW değeri oranı anlamlı olarak daha yüksektir (16,6 ± 0,6'ya karşı 16,9 ± 0,6; p=0,022). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre BAZO/EPO oranı anlamlı olarak daha düşüktür (12,2 ± 34,3'e karşı 4,8 ± 11,1; p=0,030) (Tablo 17).

Tablo 17: Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Laboratuvar ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması

Parametre	Uvula ödemi yok (89)	Uvula ödemi var (67)	P
Yaş	38,5 ± 16,4	44,0 ± 17,6	0,053
Sistolik Kan Basıncı	124,5 ± 18,1	117,7 ± 26,4	0,094
Diastolik Kan Basıncı	77,0 ± 12,3	72,9 ± 16,2	0,117
Nabız	87,4 ± 11,8	90,8 ± 16,4	0,228
O2 Saturasyonu	95,1 ± 2,2	93,9 ± 3,4	0,032
Solunum Sayısı	16,3 ± 2,3	17,3 ± 4,0	0,049
Ateş	36,6 ± 0,4	36,6 ± 0,3	0,374
Hgb	14,2 ± 1,7	14,5 ± 2,0	0,454
HTC	43,2 ± 4,9	44,3 ± 5,7	0,392
MCV	88,6 ± 7,1	87,8 ± 6,6	0,576
MHC	29,2 ± 2,7	28,8 ± 2,5	0,359
MCHC	32,9 ± 0,9	32,7 ± 0,8	0,202
RDW	14,2 ± 2,3	13,8 ± 1,2	0,463
PDW	16,6 ± 0,6	16,9 ± 0,6	0,022
Kreatin	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,235
BUN	14,6 ± 5,1	15,1 ± 5,4	0,582
Nötrofil	6896,5 ± 3025,7	8394,0 ± 4831,7	0,336
Lenfosit	2303,5 ± 1276,2	2140,0 ± 1357,8	0,427
RBC (x10 ³)	4857,9 ± 568,8	4997,4 ± 532,6	0,317
PLT	265578,9 ± 65225,1	261500,0 ± 74509,0	0,748
WBC	9945,6 ± 3362,3	11180,0 ± 5071,6	0,653
Eozinofil	128,1 ± 125,0	126,0 ± 144,0	0,633
Bazofil	61,4 ± 143,6	30,0 ± 64,7	0,065
ERİTROPOİETİN İLİŞKİLİ DEĞERLER			

Eritropoietin	6,0 ± 1,7	6,5 ± 1,6	0,027
HTC/EPO	7,4 ± 2,4	7,2 ± 2,1	0,591
RDW/EPO	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,306
WBC/EPO	1699,5 ± 781,4	1801,1 ± 832,2	0,703
NÖT/EPO	1167,4 ± 620,7	1360,7 ± 800,2	0,324
LEN/EPO	404,5 ± 267,7	336,5 ± 211,6	0,221
RBC/EPO	827,9 ± 267,1	818,1 ± 238,8	0,851
PLT/EPO	45952,3 ± 20628,3	43648,6 ± 20193,6	0,428
EO/EPO	23,8 ± 27,1	19,8 ± 21,9	0,578
BAZO/EPO	12,2 ± 34,3	4,8 ± 11,1	0,030

Logistik regresyon analizinde, alerji kliniğiyle başvuran erkek hastalarda uvula ödemi görülme sıklığı bayanlara göre bağımsız olarak 2,4 kat artmış durumdadır (OR: 2,371, %95CI: 1,047-5,371; p=0,038) (Tablo 18).

Tablo 18: Alerjiyle Acil Servise Başvuran Hastalarda Bağımsız Olarak Uvula Ödemi Bulgusunun Görülme İhtimalinin Laboratuvar Parametrelerinin Lojistik Regresyonla Analizi

Klinik parametre	Wald	P	OR	%95CI
Yaş	0,471	0,492	1,009	0,984-1,034
Cinsiyet (kategorik)	4,283	0,038	2,371	1,047-5,371
O ₂ Saturasyonu	1,910	0,167	0,902	0,778-1,044
Eritropoietin	0,022	0,883	1,017	0,809-1,279
PDW	2,500	0,144	0,633	0,876-3,434

Hosmer and Lemeshow Test p=0.926

Uvula ödemi gözlenen hastalarda erkek olma ihtimali uvula ödemi gözlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (%56,7'ye karşı % 37,1; p=0,016). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre kaşıntı şikayeti gelişme oranı anlamlı olarak daha düşüktür. (%70,8'e karşı % 49,3; p=0,008). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre döküntü şikayeti gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksektir. (%34,3'e karşı %

13,5; p=0,003). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre perioral ödem gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksektir. (%40,3'e karşı % 18,0; p=0,003). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre wheezing gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksektir. (%37,3'e karşı % 4,5; p= <0,001). Uvula ödemi tespit edilen hastaların uvula ödemi tespit edilemeyenlere göre stridor gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksektir. (%25,4'e karşı % 2,2; p= <0,001) (Tablo 19).

Tablo 19: Uvula Ödemi Olan Hastaların Uvula Ödemi Olmayanlar İle Laboratuvar Ve Vital Bulgular Bakımından Kıyaslanması			
Parametre	Uvula ödemi yok (n=89)	Uvula ödemi var (n=67)	P
Erkek	37,1 %(33)	56,7 %(38)	0,016
ŞİKAYETLER			
Kaşıntı şikâyeti	70,8 %(63)	49,3 %(33)	0,008
Döküntü şikâyeti	85,4 %(76)	74,6%(50)	0,104
Yüzde şişlik şikâyeti	6,7 %(6)	13,4 %(9)	0,180
Gözde şişlik şikâyeti	13,5 %(12)	22,4 %(15)	0,199
Dudakta şişlik şikâyeti	13,5 %(12)	34,3 %(23)	0,003
Nefes darlığı şikâyeti	4,5 %(4)	41,8 %(28)	< 0,001
BULGULAR			
Dilde ödem	4,5 %(4)	14,9 %(10)	0,044
Perioral ödem	18,0 %(16)	40,3 %(27)	0,003
Periorbital ödem	18,0 %(16)	26,9 %(18)	0,240
Cilt Bulgusu	88,8 %(79)	77,6 %(52)	0,078
Wheezing	4,5 %(4)	37,3 %(25)	< 0,001
Stridor	2,2 %(2)	25,4 %(17)	< 0,001

Logistik regresyon analizinde, alerji kliniğiyle başvuran erkek hastalarda uvula ödemi görülme sıklığı bayanlara göre bağımsız olarak 2,288 kat artmış (OR: 2,288, %95CI: 1,066-4,912; p=0,034), dudakta ödem mevcut olan hastalarda uvula ödemi görülme sıklığı dudakta ödem mevcut olmayan hastalara göre bağımsız olarak 2,731

kat artmış (OR: 2,731, %95CI: 1,128-6,613; p=0,026), stridor mevcut olan hastalarda uvula ödemi görülme sıklığı stridor mevcut olmayan hastalara göre bağımsız olarak 7,816 kat artmış (OR: 7,816, %95CI: 2,225-27,456; p=0,001) durumdadır (Tablo 20).

Tablo 20: Alerjiyle Acil Servise Başvuran Hastalarda Bağımsız Olarak Uvula Ödemi Bulgusunun Görülme İhtimalinin Klinik Parametrelerinin Lojistik Regresyonla Analizi				
Klinik parametre	Wald	P	OR	%95CI
Yaş	2,246	0,134	1,017	0,9995-1,040
Cinsiyet (kategorik)	4,507	0,034	2,288	1,066-4,912
Dilde ödem(kategorik)	0,002	0,963	1,037	0,223-4,825
Dudakta ödem (kategorik)	4,960	0,026	2,731	1,128-6,613
Wheezing (kategorik)	10,289	0,001	7,816	2,225-27,456
Stridor (kategorik)	1,349	0,245	2,860	0,486-16,841

Hosmer and Lemeshow Test p=0,615

5. TARTIŞMA

Dermatolojik acillerden olan ürtiker, anjioödem ve anafilaksin tanıları klinik olarak konulmaktadır. Çalışmamızda, alerjik reaksiyon tanısı ile acil başvuran ve ürtiker, anjioödem ve anafilaksi olarak gruplanan hastaların geliş anında kan eritropoietin düzeyleri bakımından bir fark olmadığını gösterdik ancak eritropoietin düzeyi başvuru anında uvula ödemi mevcut olan hastalarda uvula ödemi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu durum, uvula ödeminin oluşmasında yer alan patofizyolojik mekanizmalar arasında eritropoietinin yükselmesinin rol alabileceğini göstermesi bakımından bir ilktir.

Alerjik reaksiyonlara bağlı acil başvurular sık görülmektedir ve bu reaksiyonlardan biri olan akut ürtiker acil serviste en sık tedavi edilen kütanöz

hastalıktır [50]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada dermatolojik acillerin acil servis başvuru oranlarını % 1,36 olarak bulmuştur [156]. Acil servisimize bir yıl boyunca alerjik reaksiyon şikayetiyle başvuran hastaların oranı %1,9 olarak bulunmuştur. Yaşam boyu insidansı %20'lere kadar çıkan bu hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir [8, 9]. Ancak bizim çalışmamızda her iki cinsiyet arasında bir fark gösterilemedi. Alerjinin gelişmesinde birçok etken rol oynamasına rağmen %40-50 hastada alerjen tespit edilemez [10]. Bizim çalışmamızda da %32,5 hastada tetikleyici ajan tespit edilememiş olup, %38,2 hastada klinikten hastaların kullandığı ilaçlar sorumlu tutulmuştur.

Alerji oluşumundan asıl sorumlu hücre mast hücresidir. Mast hücresinden salınan histamin kaşıntıya, mediatörler ise vazodilatasyon sonrası ödeme neden olur [10]. Alerjik reaksiyonlarda üst hava yollarını tutan anijooödem tablosu ya da anafilaksi gelişirse mortaldır [15]. Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları/Gıda Alerjisi ve Anafilaksi Enstitüsünün mükemmel sensitiviteye (% 96,7) ve iyi spesifiteye (%82,4) sahip tanı kriterleri ilk defa 2005 yılında yayınlanmıştır [59, 76]. Üç gruptan oluşan bu kriterler deri ve/veya mukoza bulgularına ek olarak solunum sistemi, dolaşım sistemi, santral sinir sistemi veya gastrointestinal sistemlerinden en az birinin tutulumunun olması gerektiğini söylemektedir. Çalışmamızda anafilaksi tanısı konulan hastaların % 34,2'si (n=13) birinci tanı kriterini, % 55,3'ü (n=21) ikinci tanı kriterini ve % 10,5'i (n=4) üçüncü kriteri karşıladığı bulundu. Kriterler ayrı ayrı incelendiğinde hipotansiyon bulgusunun 3 kriter içinde de yer aldığını görmekteyiz. Hatta daha öncesinden bilinen alerjene maruz kalımdan sonra tek başına SKB'nin <90 mmHg olmasını anafilaksi olarak kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda da anafilaksi grubundaki hastaların SKB ve DKB ortalamaları ürtiker ve anjioödem gruplarına göre anlamlı olarak [85] düşük çıkmıştır.

Anafilaksinin mortal olmasının sebebi solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumudur [83]. Solunum sistem tutulumuna bağlı hastalarda dispne, wheezing veya stridor oluşur. Anafilaksi hastalarında gelişen larengeal ödeme bağlı stridor ve bronkokonstrüksiyona bağlı wheezing gelişir. Gelişen larengeal ödem ve bronkokostrüksiyon sonrası hastalarda dispne meydana gelir. Bizim çalışmamızda da anafilaksili hastaların diğer hastalara göre anlamlı olarak daha fazla nefes darlığı şikayetiyle başvurduğu, daha fazla solunum sayısına sahip olduğu ve O₂ saturasyon

ortalamalarının diğ er gruplara göre anlamlı olarak daha düşük oldu ğ u bulundu. Worm ve arkadaşlarının 2012 yılında 2012 hasta ile yaptı ğ ı geniş çaplı bir çalışmada anafilaksi ile başvuran hastalarda %84 ile en sık cilt bulgusuyla başvurduklarını bildirmişlerdir [82]. Bizim yaptı ğ ımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak anafilaksi ile başvuran hastaların %76,3'ünde cilt bulgusu tespit edildi. Aynı çalışmada hastaların yaklaşık %15'inde taşikardi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da anafilaksi tanısı konulan hastaların ortalama nabız sayısı diğ er hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nabzın yüksek olmasının sebebi hipotansiyona ba ğ lı dolaşım bozuklu ğ u veya hipoksi olabilir.

Renal tip I sitokin olan eritropoietinin en karakteristik özelli ğ i eritropoezisin regülasyonunda anahtar rol oynamasıdır. Hipoksi durumunda 8 kata kadar artan eritropoietin sayesinde eritropoezis indüklenmiş olur [3]. Aynı zamanda hipoksiyle sonuçlanan konjestif kalp yetmezli ğ i, KOAH, astım, yüksek rakımda yaşama gibi durumlarda da eritropoietin seviyeleri yükselir. Yüksek oksijen ba ğ ımlı hemoglobinopatilerde, EPO ve EPO benzeri protein salgılayan bazı tümörlerde (böbrek, karaci ğ er, akci ğ er ve beyin tümörleri gibi), EPO tedavisi kullanımı, eritropoezisin hormonal stimülasyonu varlı ğ ında da EPO üretimi artar [157]. Bizde bu fizyolojik mekanizma ile uyumlu olarak sistolik kan basınçları ve oksijen saturasyonları daha düşük olan anafilaksi grubunda, hipoksiye sekonder eritropoietin düzeylerinin daha yüksek olmasını beklemekteydik. Ancak düşündüğümüzün tersine eritropoietin seviyelerinde bir de ğ işiklik belirlenemedi. Bunun nedenleri ř unlar olabilir: 1) eritropoietin hipoksiye cevap olarak geç dönemde salgılanmaya başlıyor olabilir, 2) eritropoietin enflamasyona sekonder negatif feedback etkiyle azaltı ğ ı için hipoksiye ba ğ lı artış ve enflamasyona sekonder azalış birbirini dengelemiş olabilir.

Genel olarak hematolojik etkileri bilinen ve uzun yıllardır bu alanda kendine kullanım alanı bulan eritropoietinin proinflatuar sitokinleri stabilize etmesi ve apoptozu engellemesi nedeniyle yaklaşık 20 yıldır non-hematolojik tedavi alanları da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, EPO üretimi için tetikleyici oldu ğ u gösterilen iskemi, künt travma ve toksik veya inflamatuar hasar gibi olaylarda EPO'nun koruyucu rolü oldu ğ u gösterilmiştir [158]. Fakat bu koruyucu etkilerinin ortaya çıkması için gereken EPO miktarı eritropoez için gereken EPO miktarından yüksektir [159]. Geçmiş yıllarda EpoR'un birincil olarak eritroit hücrelerde de ğ il aynı zamanda

miyeloid immün hücre zarlarında da açığa çıktığı gösterilmiştir [158]. EPO/EpoR iletimi boyunca başlangıçta birincil olarak eritroit kompartmanda yer aldığı ifade edilmişse de geçmiş yıllarda EpoR ekspresyonunun diğer hücrelerde ve hatta non-hematopoetik dokularda olduğu gösterilmiştir [160]. Nariz ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada primer makrofajlarda nitrik oksit (NO), TNF- α ve IL-6 seviyeleri EPO tedavisiyle düşürülmüştür [153]. Bu çalışma EPO'nun artrit, kolit ve ensafalomiyelit tedavisinde bir anti-inflamatuar madde olarak faydalı olabileceğini göstermiştir [153]. Ayrıca EpoR ekspresyonunun T ve B lenfositlerde, monositlerde ve hatta makrofaj ve dentritik hücrelerde olduğu bildirilmiş fakat fonksiyonunun hücre tipine spesifik olduğu görülmüştür [161, 162].

Alerjide çok iyi bilinen rollerinden farklı olarak mast hücreleri doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Mast hücreleri başlangıçta kemik iliğinde farklılaşır fakat son maturasyonlarını deri, akciğer mukozası veya sindirim mukozası gibi görev yerlerinde geçirirler ve makrofaja dönüşürler [163]. Deri hastalığı olan veya olmayan deneklerde kutanöz mast hücreleriyle yapılan bir çalışmada hücrelerin sekretuar granüllerinde çözünebilir EpoR varlığı bildirilmiştir [164]. İnflamasyon alanında EPO üretiminin olduğu yapılan çalışmalarda tanımlanmış [4] ve bunun muhtemel bir anti-inflamatuar mekanizmayı işaret ettiği düşünülmüştür. Makrofajlar gibi diğer immün hücreler, enflamasyon yerinde EpoR'u eksprese eden mast hücrelerini parakrin şekilde aktive eden EPO salabilir [165]. Wiedenmann ve ark. yaptığı çalışma mast hücrelerinde EPO ekspresyonunu göstermemiştir [166].

Ürtiker ve anjioödem gelişiminde immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalara bağlı mast hücre degranülasyonu ve sonrasında tabloyu oluşturacak mediatörlerin salınması rol oynamaktadır. İmmünolojik reaksiyonlarla oluşan degranülasyonda IgE reseptörleri, anti-IgE veya anti-Fc ϵ RI reseptörleri rol alabilmektedir [17]. İmmünolojik olmayan mekanizmalarla oluşan degranülasyonda ise opiatlar, asetilsalisilik asit, NSAİİ, kontrast maddeler, bazı gıda ve katkı maddeleri, supstans p, C5a, stemcell faktör gibi bazı maddeler direk mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır [18]. Anafilakside ise altta yatan patofizyolojik mekanizma, genel olarak alerjen maruziyetinden sonra ortaya çıkan; mast hücreleri ve bazofillerin membranında bulunan Fc ϵ RI'ye bağlanan IgE sentezidir [18, 59-64]. IgE aynı zamanda anafilaksinin klinik şiddetini ve yoğunluğunu mast hücreleri ve

bazofillerin yüzeyindeki reseptörlerin upregülasyonu ile belirler [62-64]. Mast hücreleri FcεRI yönünden aktive olduktan sonra; NF-κB ilişkili genlerin ve CCL-7, CCL-1 ve Th2 sitokin genlerinin (IL-5, IL-13) ekspresyonu hızlanır. Salınan diğer sitokinler; GCSF, makrofaj (M)-CSF, GM-CSF, IL-1 beta, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, IL-18, IL-22 ve TNF-α'dır [167].

Eritropoetin (EPO), reseptörü EPOR aracılığıyla eritropoezi düzenleyen ana sitokindir. İlginç olarak EPOR tam olarak anlaşılabilen bir nedenle immün hücrelerde de bulunur. EPO'nun NF-κB p65 aktivasyonunun blokajına atfedilebilecek şekilde indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz ve TNF-α dahil proinflamatuvar genlerin indüksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kimyasal olarak indüklenebilir kolitte EPO-EPOR etkileşimi, NF-κB ile uyarılabilen immün medyatörlerin üretimini azaltır, böylelikle doku hasarını azaltır ve hastalığın şiddetini düşürür. EPO'nun bu immünmodülatör etkilerinin inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde yeri olabilir [153].

Çalışmamızda ürtikeryal lezyonu olan hastaların ürtikeryal lezyonu olmayan hastalara göre eritrosit parametrelerinden RBC, RDW, HTC ve EPO değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat ürtikeryal döküntüsü olan hastalarda hafifçe yükselen EPO değeri nedeniyle RBC/EPO, RDW/EPO ve HTC/EPO değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. EPO'nun hafifçe artmasını klinik olarak açıklayacak dispne ve hipoksi bulguları da döküntüsü olan hastalarda mevcut değildir. EPO'nun enflamasyona sekonder arttığını düşünmekteyiz. Artan EPO'ya cevap olarak eritrosit değerlerinde yükselme geç dönemde artmasını beklemekteyiz. Enflamasyon sonrası lökosit parametrelerinin yükselmesinin EPO ile eş zamanlı meydana gelmesinin lökosit parametreleri/EPO oranlarını döküntüsü olan veya olmayan hastalarda anlamlı farka yol açacak şekilde değiştirmediğini görmekteyiz. Bu bulgular göstermektedir ki döküntülü alerjik hastalarda EPO artmaktadır ve patofizyolojide rol oynamaktadır.

Doğal immün sistemin direkt olarak uyarılması da anaflaksi mekanizmasını tetikleyebilmektedir. (74) Bununla birlikte mast hücrelerinin ve bazofillerin non-immün mekanizmalarla da uyarılabildiği [60] ve bir uyarının birden fazla yolla patolojik mekanizmayı tetikleyebileceği [168] bildirilmiştir. Anaflaksidede hipotansiyon ve hipoksi varlığı daha ciddi bir klinik tablo oluşturmakta ve bunun

sonucu olarak vücutta yaygın sistemik bir reaksiyon zinciri ortaya çıkmaktadır. Ancak çalışmamızda anti-inflamatuar ve hücre koruyucu özellikleri bilinen eritropoietin seviyeleri diğer alerjik tablolarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülemedi. Bu nedenle kan eritropoietin seviyesinin anafilaksiyi diğer alerjik tablolardan ayırmada faydalı olmadığını düşünmekteyiz. Ancak mast hücreler üzerine parakrin etki göz önüne alındığında kan EPO seviyeleri yükselmeden doku düzeyinde EPO seviyeleri yüksek olabilir. Fakat anafilaksi hastalarında özellikle uvula ödemi olanlarda kan seviyelerinin anlamlı bir şekilde yüksek olması anafilaksinin ciddiyetini belirlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Farklı dokulardaki mast hücrelerinin EPO ile ilişkisi ve doku düzeyindeki EPO seviyeleri ile serum EPO seviyeleri arasında fark olup olmadığı ileri çalışmalarla değerlendirilebilir.

Mast hücreleri, daha önceden bahsedilen mediatörlerle birlikte kemokinler ve sitokinler sentezleyerek anaflaktik reaksiyonlara katkıda bulunurlar. Kemokinler ve sitokinler, temel olarak ilk semptomlar geriledikten birkaç saat sonra ortaya çıkan bifazik anaflaktik reaksiyonun geç fazına katkıda bulunurlar. TNF- α mast hücresinin majör enflamatuar sitokinidir. Ig-E, Ig-G ve Toll-like reseptör ilişkili mast hücre aktivasyonundan sonra önceden oluşmuş TNF- α salınır ve bu da nötrofilleri aktive eder, monosit kemotaksisini artırır ve T hücrelerince diğer sitokinlerin üretimini hızlandırır. Anti-TNF tedavisi teorik olarak anaflaksiyi düzeltir, fakat bildirilmiş klinik veya hayvan deneyi çalışması bulunmamaktadır [75].

Endotelial hücrelerin üzerindeki H1 reseptörleri, nitrik oksit (NO) üretimini stimüle ederek indirekt yoldan vazodilatasyona sebep olurlar [169]. Bu durum masif NO üretimine ve böylece yaygın vazodilatasyona (vazomotor tonusun kaybına bağlı) ve hipotansiyona neden olmaktadır. NO'nun zararlı ve yararlı etkileri olmasına rağmen yapılan çalışmalar, şok halinde NO inhibisyonunun daha iyi sonuçlar verebileceğini desteklemektedir [75].

NO, NO sentetaz (NOS) ile L-arjininden üretilir ve etkilerini siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden gösterir. NOS enziminin üç çeşidi vardır; bunlardan ilki olan nöronal NOS (nNOS) nöronlardan klonlanmış, ikincisi eNOS aslen endotelial hücrelere karakterize ve üretimi enflamasyon ilişkilidir ve sonucu olarak patolojik olan indüklenebilir NOS (iNOS)'tur. İndüklenebilir NOS (iNOS)

üretimini, tümör nekroz faktörü (TNF) ve diğer sitokinlerin stimulan etkileri ile enflamatuar yanıtın ürünü olduğu düşünülmektedir. Bu durum masif NO üretimine ve böylece yaygın vazodilatasyona (vazomotor tonusun kaybına bağlı) ve hipotansiyona neden olmaktadır. NO'nun zararlı ve yararlı etkileri olmasına rağmen yapılan çalışmalar, şok halinde NO inhibisyonunun daha iyi sonuçlar verebileceğini desteklemektedir [170].

Uvula ödemi genellikle orofarinks dolgunluğu ve konuşmada güçlük ile kendini gösterir. Solunum güçlüğü ve vokal kord tutulumuna bağlı disfoni de eşlik edebilir [171]. Yapısal ve mekanik defektler (uzun uvula gibi) predispozan faktörler olarak bildirilmiştir [172]. Bu tıbbi durum üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde Avrupa'dan bildirilen vakaların çoğu alerji ve non-steroid anti-enflamatuar ilaç (NSAID), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri alınmasına bağlı çeşitli etyolojileri içeren klinik vakaları içermektedir [173]. Bu durum ayrıca cannabis ve kokain alımıyla [174, 175], ayrıca sinüzit ve rinit tedavisinde kullanılan Cucurbitaceae ailesine ait, anti enflamatuar özellikleri olan *Ecballium elaterium* (acı kavun) isimli bitkinin topikal olarak uygulanmasıyla da ilişkilendirilmiştir [176, 177]. Avrupa'dan bildirilen diğer vakalar; üst solunum yolu enfeksiyonu, travma (endoskopi, orotrakeal entübasyon veya orofaringeal aspirasyon sonucu gelişen), vena cava superior sendromu gibi vasküler değişiklikler, internal juguler ven ligasyonu, plasma ozmotik basıncında düşme (renal yetmezlikte görülen), ductus thoracicus'un ligasyonuna bağlı lenfatik akımın obstrüksiyonu ve lupus veya diabette görülen proteinlere artmış kapiller geçirgenlik ile ilişkilidir. Epiglottit, hipotiroidizmin miks ödem infiltrasyonu ve sarkoidoz ile Merkelson-Rosenthal sendromunun granülatöz infiltrasyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir [178]. Daghistani ve ark. 375 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada 35 mm'den daha uzun uvulaya sahip hastalardaki etyolojik araştırmalarında büyük uvulaya sahip olanların yalnızca % 2.1'inde alerjik etyoloji saptamıştır [179].

Uvulada alerji ve anafilaksi durumlarında ödem ve eritemin immünopatolojik oluşum nedenine ilişkin bir araştırma literatürde yoktur. Bununla birlikte uvulada enflamasyon gelişimini başlatan başka bir rahatsızlık olan uyku apne sendromunda (OSAS) immünolojik ve histolojik inceleme yapılmıştır. Kanada'da yapılan bu

çalışmaya 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11 tanesinde OSAS tanısı olmadan sadece horlama şikayeti, 11 tanesinde horlama şikayeti ve OSAS tanısı mevcut idi. Hastaların 8 tanesinde ek olarak obezite mevcut idi. 30 hastaya üst solunum yollarına yönelik yapılan operasyondan sonraki uvula incelemesinde obez OSAS tanılı hastalarda CD4⁺ ve CD8⁺ lenfosit sayısı ve makrofaj sayısı diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuş. T hücre sayısı vücut kitle endeksiyle ilişkili bulunmuş olmasına rağmen apne-hipopne endeksiyle ilişkili bulunamamıştır. OSAS'ın üst solunum yollarında ekstrasellüler matriksin artmasıyla ilişkisi bulunmuştur [180].

Bizim çalışmamızda da alerji kliniğiyle başvuran hastaların % 43,0 (n=67)'ında uvula ödemi tespit ettik. Yine çalışmamızda uvula ödemi gözlenen hastalarda erkek olma ihtimali uvula ödemi gözlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamızda ayrıca uvula ödemi olan hastaların bakılan laboratuvar değerlerinde EPO ve PDW değeri anlamlı olarak yüksek, Bazofil/EPO değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgularla ilgili yaptığımız literatür taramasında daha önce bu yönde bir çalışma yapılmadığını tespit ettik. Uvula ödemi tespit edilen hastalarda ayrıca dispne, wheezing ve stridor anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Uvula ödeminin logistik regresyon analizinde, alerji kliniğiyle başvuran uvulada ödem mevcut olan hastalarda anafilaksi sıklığı uvulada ödem mevcut olmayan hastalara göre bağımsız olarak 8,2 kat artmaktadır.

Olofsson ve ark. 9 hafif uyku bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptıkları histopatolojik inceleme insan uvulasının lökosit tiplerinin aydınlatılması ve lokal sitokin üretimine ışık tutmuştur. Uvuladaki temel lökosit popülasyonu azalan sıraya göre doku makrofajları, alfa-beta T hücreleri, gama-teta T hücreleri ve B hücreleriydi [181]. T hücrelerinin immün süpresyonu sağlayan baskılayıcı sitokinleri TGF- β ve IL10 dur [182, 183]. Yaptıkları araştırma sonucunda immün hücrelerin %15-25 oranında baskılayıcı sitokin olan TGF- β 'yı eksprese ettikleri görüldü. Uvuladaki B hücreleri daha çok glandüler bölgede yer alıyordu ve immünglobulin salgılayan plazma hücrelerine rastlamadılar. Makrofajlar daha çok subepitelyal bölgede lokalizeydi ve TNF-alfa üretiminde rol oynuyorlardı. Dolayısıyla alerjik reaksiyonlarda uvula ödeminin oluşmasında uvuladaki makrofajların TNF α salgılamalarının ve bunun da enflamasyonu tetiklemesinin önemli bir rolü olabilir.

Uvula ödemi olan hastalarda uvulada ödemi olmayan hastalara göre EPO düzeyinin daha yüksek olmasının nedenleri: 1) O₂ saturasyonun ve dispnenin uvula ödemi hastalarında daha fazla olması 2) daha yaygın bir enflamasyon olduğu için bu enflamasyonu baskılamak üzere EPO düzeylerinin cevap olarak daha fazla yükselmesi olabilir.

5.1. Kısıtlılıklar: 1) Çok merkezli değil, 2) Hasta sayısı göreceli olarak az, 3) EpoR ekspresyonu çalışmamızda incelenmedi, 4) Doku düzeyinde eritropoietin seviyeleri bakılmadı, 5) Ürtiker gelişen hastalarda ürtiker plaklarında biyopsi ile mast hücre incelemesi ve IgE seviyeleri bakılabilirdi. Bununla eritropoietin seviyelerinin ilişkisi bulunabilirdi, 6) Ürtiker ve anafilaksi için tanı kriterini güçlendirecek biyokimyasal parametreler olan histamin ve triptaz seviyeleri bakılmamıştır. Bunun iki nedeni vardır, birincisi laboratuvarımızda bu imkanların olmaması, ikincisi de bunların ilk dakikalarda yükselmeleri ve hızlı yıkılmaları bizim hastaların genelde geç müracat etmeleri, 7) Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlerin upregülasyonu incelenmemiştir 8) Herediter anjioödem, soğuk ürtikeri gibi nadir alerjik sendromlar hastalarımızda araştırılmamış ve tanımlanmamıştır 9) Çalışmamız yüksek rakımda yapıldığı için (1850 metre) rakımı düşük merkezlere genellenemez.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ürtiker, anjioödem ve anafilaksi hastaları EPO düzeylerine bakılarak birbirinden ayrılamamaktadır. Ancak uvula ödemi olan hastalarda EPO düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak daha fazla artmaktadır. Alerji hastalarında EPO'nun fizyopatolojik rolü hakkında özellikle doku düzeyinde histolojik ve immünolojik daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sala-Cunill, A., et al., *Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients*. Int Arch Allergy Immunol, 2013. **160**(2): p. 192-9.
2. Schwartz, L.B., *Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. **26**(3): p. 451-63.
3. Bunn, H.F., *Erythropoietin*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. **3**(3): p. a011619.
4. Brines, M. and A. Cerami, *The receptor that tames the innate immune response*. Mol Med, 2012. **18**: p. 486-96.
5. Klein, J.S. and M.W. Yocum, *Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. **95**(2): p. 637-638.
6. Grattan E.H.C., B.A.K., *Urticaria and angioedema*. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Horn T.D., Mancini A.J., Mascaro J.M., Salasche S.J., Saurat J.H., Stingl G. (eds): *Dermatology*, Mosby Elsevier Limited Spain,, 2003: p. 287-302.
7. Champion, R.H., *Urticaria: then and now*. Br J Dermatol, 1988. **119**(4): p. 427-36.
8. Henderson, R.L., Jr., A.B. Fleischer, Jr., and S.R. Feldman, *Allergists and dermatologists have far more expertise in caring for patients with urticaria than other specialists*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(6): p. 1084-91.
9. Charlesworth, E.N., *Urticaria and angioedema: a clinical spectrum*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1996. **76**(6): p. 484-95; quiz 495-9.
10. Powell, R.J., et al., *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(3): p. 547-65.
11. Longhurst, H.J., *Hereditary and other orphan angioedemas: a new prophylactic option at last?* Clin Exp Allergy, 2013. **43**(4): p. 380-2.
12. Saule, C., et al., *Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema*. Clin Exp Allergy, 2013. **43**(4): p. 475-82.
13. Geng, B. and M.A. Riedl, *HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema*. Allergy Asthma Proc, 2013. **34**(1): p. 13-8.
14. Humphreys, F. and J.A. Hunter, *The characteristics of urticaria in 390 patients*. Br J Dermatol, 1998. **138**(4): p. 635-8.
15. Soter, N.A., *Acute and chronic urticaria and angioedema*. J Am Acad Dermatol, 1991. **25**(1 Pt 2): p. 146-54.
16. O'Donnell, B.F., et al., *The impact of chronic urticaria on the quality of life*. Br J Dermatol, 1997. **136**(2): p. 197-201.
17. Lotti, T., et al., *Cutaneous small-vessel vasculitis*. J Am Acad Dermatol, 1998. **39**(5 Pt 1): p. 667-87; quiz 688-90.
18. Wakelin, S.H., *Contact urticaria*. Clin Exp Dermatol, 2001. **26**(2): p. 132-6.
19. Zuberbier, T., et al., *Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness*. Acta Derm Venereol, 1996. **76**(4): p. 295-7.
20. Grattan E.H.C., *Urticaria and Angioedema*, in *Dermatology*, J.L. Bologna, Editor. 2012, Elsevier. p. 291-306.
21. Grattan, C.E., R.A. Sabroe, and M.W. Greaves, *Chronic urticaria*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(5): p. 645-57; quiz 657-60.

22. Bernstein, J.A., et al., *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1270-7.
23. Zuberbier, T., et al., *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria*. Allergy, 2009. **64**(10): p. 1427-43.
24. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014. **69**(7): p. 868-87.
25. Schuller, D.E., *Acute urticaria in children: causes and an aggressive diagnostic approach*. Postgrad Med, 1982. **72**(2): p. 179-85.
26. Sheikh, J., *Advances in the treatment of chronic urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(2): p. 317-34, vii-viii.
27. Slater, J.W., A.D. Zechnich, and D.G. Haxby, *Second-generation antihistamines: a comparative review*. Drugs, 1999. **57**(1): p. 31-47.
28. Lin, R.Y., et al., *Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists*. Ann Emerg Med, 2000. **36**(5): p. 462-8.
29. Breneman, D.L., *Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(10): p. 1075-9.
30. Zuberbier, T., *A Summary of the New International EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria*. World Allergy Organ J, 2012. **5**(Suppl 1): p. S1-5.
31. Kaplan, A.P., *Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema*. N Engl J Med, 2002. **346**(3): p. 175-9.
32. Pollack, C.V., Jr. and T.J. Romano, *Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone*. Ann Emerg Med, 1995. **26**(5): p. 547-51.
33. Frigas, E. and M.A. Park, *Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations*. Am J Clin Dermatol, 2009. **10**(4): p. 239-50.
34. Bluestein, H.M., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009. **103**(6): p. 502-7.
35. Grattan, C.E., et al., *Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria*. Br J Dermatol, 2000. **143**(2): p. 365-72.
36. Vena, G.A., et al., *Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(4): p. 705-9.
37. O'Donnell, B.F., et al., *Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria*. Br J Dermatol, 1998. **138**(1): p. 101-6.
38. Grattan, C.E., et al., *Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria*. Lancet, 1992. **339**(8801): p. 1078-80.
39. Werni, R., T. Schwarz, and F. Gschnait, *Colchicine treatment of urticarial vasculitis*. Dermatologica, 1986. **172**(1): p. 36-40.
40. Ruzicka, T. and G. Goerz, *Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels*. Dermatologica, 1981. **162**(3): p. 203-5.
41. Nettis, E., et al., *Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria*. Arch Dermatol, 2001. **137**(1): p. 99-100.
42. Asero, R., A. Tedeschi, and M. Lorini, *Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria*. Allergy, 2001. **56**(5): p. 456-7.

43. Schulman, E.S., *Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(8 Pt 2): p. S6-11.
44. Cooke, A., A. Bulkhi, and T.B. Casale, *Role of biologics in intractable urticaria.* Biologics, 2015. **9**: p. 25-33.
45. Drake, L.A., J.D. Fallon, and A. Sober, *Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group.* J Am Acad Dermatol, 1994. **31**(4): p. 613-6.
46. Wong, J.T., et al., *Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema.* J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(5): p. 997-1001.
47. Grattan, C.E., *Aspirin sensitivity and urticaria.* Clin Exp Dermatol, 2003. **28**(2): p. 123-7.
48. Diaz Jara, M., et al., *Allergic reactions due to ibuprofen in children.* Pediatr Dermatol, 2001. **18**(1): p. 66-7.
49. Lancey, R.A., O.P. Schaefer, and M.J. McCormick, *Coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement with cold cardioplegia in a patient with cold-induced urticaria.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. **92**(2): p. 273-5.
50. Simonart, T., R. Askenasi, and P. Lheureux, *Particularities of urticaria seen in the emergency department.* Eur J Emerg Med, 1994. **1**(2): p. 80-2.
51. Zuberbier, T., *A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria.* World Allergy Organ J, 2012. **5 Suppl 1**: p. S1-5.
52. Simons, F.E., *Anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S161-81.
53. Muraro, A., et al., *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy, 2014. **69**(8): p. 1026-45.
54. Najib, U. and J. Sheikh, *An update on acute and chronic urticaria for the primary care provider.* Postgrad Med, 2009. **121**(1): p. 141-51.
55. Johansson, S.G., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.* J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(5): p. 832-6.
56. Soar, J., et al., *Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers.* Resuscitation, 2008. **77**(2): p. 157-69.
57. Panesar, S.S., et al., *The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review.* Allergy, 2013. **68**(11): p. 1353-61.
58. Tejedor Alonso, M.A., et al., *Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study.* Clin Exp Allergy, 2012. **42**(4): p. 578-89.
59. Sampson, H.A., et al., *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2): p. 391-7.
60. Simons, F.E., *Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment.* J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(4): p. 625-36; quiz 637-8.
61. Simons, F.E., *Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2): p. 367-77.
62. Peavy, R.D. and D.D. Metcalfe, *Understanding the mechanisms of anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(4): p. 310-5.

63. Metcalfe, D.D., R.D. Peavy, and A.M. Gilfillan, *Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(4): p. 639-46; quiz 647-8.
64. Kalesnikoff, J. and S.J. Galli, *New developments in mast cell biology*. Nat Immunol, 2008. **9**(11): p. 1215-23.
65. Finkelman, F.D., *Anaphylaxis: lessons from mouse models*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(3): p. 506-15; quiz 516-7.
66. Cheifetz, A., et al., *The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(6): p. 1315-24.
67. Zaroni, G., et al., *Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(6): p. 1233-5.
68. Kishimoto, T.K., et al., *Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system*. N Engl J Med, 2008. **358**(23): p. 2457-67.
69. Khodoun, M., et al., *Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(2): p. 342-51.
70. Kemp, S.F. and R.F. Lockey, *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(3): p. 341-8.
71. Brockow, K. and J. Ring, *Anaphylaxis to radiographic contrast media*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011. **11**(4): p. 326-31.
72. Greenberger, P.A., *Idiopathic anaphylaxis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2007. **27**(2): p. 273-93, vii-viii.
73. Meggs, W.J., et al., *Progesterone sensitivity as a cause of recurrent anaphylaxis*. N Engl J Med, 1984. **311**(19): p. 1236-8.
74. Slater, J.E., et al., *Recurrent anaphylaxis in menstruating women: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist--a preliminary report*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(4): p. 542-6.
75. Ogawa, Y. and J.A. Grant, *Mediators of anaphylaxis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2007. **27**(2): p. 249-60, vii.
76. Sampson, H.A., et al., *Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(3): p. 584-91.
77. Campbell, R.L., 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**(3): p. 748-52.
78. de Silva, I.L., et al., *Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review*. Allergy, 2008. **63**(8): p. 1071-6.
79. Pumphrey, R.S., *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(8): p. 1144-50.
80. Bohlke, K., et al., *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(3): p. 536-42.
81. Brown, S.G., *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(2): p. 371-6.

82. Worm, M., et al., *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe*. Allergy, 2012. **67**(5): p. 691-8.
83. Simons, F.E., et al., *2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012. **12**(4): p. 389-99.
84. Beyer, K., et al., *Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions*. Allergy, 2012. **67**(11): p. 1451-6.
85. Simons, F.E., et al., *World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. World Allergy Organ J, 2011. **4**(2): p. 13-37.
86. Calvani, M., et al., *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol, 2011. **22**(8): p. 813-9.
87. Gonzalez-Perez, A., et al., *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(5): p. 1098-1104 e1.
88. Triggiani, M., et al., *Allergy and the cardiovascular system*. Clin Exp Immunol, 2008. **153 Suppl 1**: p. 7-11.
89. Wimazal, F., et al., *Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience*. Int Arch Allergy Immunol, 2012. **157**(4): p. 399-405.
90. Vander Leek, T.K., et al., *The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE*. J Pediatr, 2000. **137**(6): p. 749-55.
91. Rueff, F., et al., *Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(5): p. 1047-54.
92. Hamilton, M.J., et al., *Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(1): p. 147-152 e2.
93. Bilo, M.B., *Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment*. Allergy, 2011. **66 Suppl 95**: p. 35-7.
94. Brockow, K., et al., *Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients*. Allergy, 2008. **63**(2): p. 226-32.
95. Hompes, S., 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**(6): p. 568-74.
96. Cardona, V., et al., *Co-factor-enhanced food allergy*. Allergy, 2012. **67**(10): p. 1316-8.
97. Shadick, N.A., et al., *The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(1): p. 123-7.
98. Aihara, Y., et al., *Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(6): p. 1035-9.

99. Kır, M.Z., et al., *Evaluation of two death cases due to Hymenoptera stings*. J For Med, 2011. **25**(3): p. 223-228.
100. Noimark, L., et al., *The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers*. Clin Exp Allergy, 2012. **42**(2): p. 284-92.
101. Westfall TC. Adrenergic agonists and antagonists. In: Chabner BA, B.L., Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mc Graw-Hill, 2006: 215–268.
102. Simons, F.E., X. Gu, and K.J. Simons, *Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(5): p. 871-3.
103. Muraro, A., et al., *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. Allergy, 2007. **62**(8): p. 857-71.
104. Soreide, E., T. Buxrud, and S. Harboe, *Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment*. Acta Anaesthesiol Scand, 1988. **32**(4): p. 339-42.
105. Simons, F.E., et al., *Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis?* Pediatrics, 2000. **106**(5): p. 1040-4.
106. Simons, F.E. and A. Sheikh, *Anaphylaxis: the acute episode and beyond*. BMJ, 2013. **346**: p. f602.
107. Pumphrey, R.S. and M.H. Gowland, *Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(4): p. 1018-9.
108. Simons, F.E. and M. Schatz, *Anaphylaxis during pregnancy*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(3): p. 597-606.
109. Perel, P., I. Roberts, and K. Ker, *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2**: p. CD000567.
110. Nurmatov, U.B., et al., *H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **112**(2): p. 126-31.
111. Runge, J.W., et al., *Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions*. Ann Emerg Med, 1992. **21**(3): p. 237-42.
112. Thomas, M. and I. Crawford, *Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers*. Emerg Med J, 2005. **22**(4): p. 272-3.
113. Carnot P, D.C., *Sur l'activité hématopoïétique de serum au cours de la regeneration du sang*. C R Acad Sci (Paris) 1906(143): p. 384-386.
114. Erslev, A.J., *In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solution*. Blood, 1974. **44**(1): p. 77-85.
115. C., G., *Über den wert des serums anamisch gemachten tiere bei der regeneration des blutes*. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. , 1911(65): p. 284–302.
116. G., S., *Über die blutbildende wirkung des serums von tieren, die in verdünnter luft gehalten wuren*. Z. Gesamte Exp. Med. , 1932(82): p. 633–646.
117. Reissmann, K.R., *Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia*. Blood, 1950. **5**(4): p. 372-80.

118. Jacobs, K., et al., *Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin*. Nature, 1985. **313**(6005): p. 806-10.
119. Lin, F.K., et al., *Cloning and expression of the human erythropoietin gene*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(22): p. 7580-4.
120. Rotter, R., et al., *Erythropoietin improves functional and histological recovery of traumatized skeletal muscle tissue*. J Orthop Res, 2008. **26**(12): p. 1618-26.
121. Chen, H., et al., *Therapeutic effects of nonerythropoietic erythropoietin analog ARA290 in experimental autoimmune encephalomyelitis rat*. J Neuroimmunol, 2014. **268**(1-2): p. 64-70.
122. Maiese, K., F. Li, and Z.Z. Chong, *New avenues of exploration for erythropoietin*. JAMA, 2005. **293**(1): p. 90-5.
123. Imai, N., et al., *Physicochemical and biological comparison of recombinant human erythropoietin with human urinary erythropoietin*. J Biochem, 1990. **107**(3): p. 352-9.
124. Castaneda-Arellano, R., et al., *From neurogenesis to neuroprotection in the epilepsy: signalling by erythropoietin*. Front Biosci (Landmark Ed), 2014. **19**: p. 1445-55.
125. Maiese, K., Z.Z. Chong, and Y.C. Shang, *Raves and risks for erythropoietin*. Cytokine Growth Factor Rev, 2008. **19**(2): p. 145-55.
126. Wang, L., L. Di, and C.T. Noguchi, *Erythropoietin, a novel versatile player regulating energy metabolism beyond the erythroid system*. Int J Biol Sci, 2014. **10**(8): p. 921-39.
127. Zhang, Y., et al., *Erythropoietin action in stress response, tissue maintenance and metabolism*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(6): p. 10296-333.
128. Wasley, L.C., et al., *The importance of N- and O-linked oligosaccharides for the biosynthesis and in vitro and in vivo biologic activities of erythropoietin*. Blood, 1991. **77**(12): p. 2624-32.
129. Dame, C., et al., *Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue*. Blood, 1998. **92**(9): p. 3218-25.
130. Zanjani, E.D., et al., *Studies on the liver to kidney switch of erythropoietin production*. J Clin Invest, 1981. **67**(4): p. 1183-8.
131. Obara, N., et al., *Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression*. Blood, 2008. **111**(10): p. 5223-32.
132. Koury, S.T., M.C. Bondurant, and M.J. Koury, *Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization*. Blood, 1988. **71**(2): p. 524-7.
133. Maxwell, P.H., et al., *Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice*. Kidney Int, 1993. **44**(5): p. 1149-62.
134. Kochling, J., P.T. Curtin, and A. Madan, *Regulation of human erythropoietin gene induction by upstream flanking sequences in transgenic mice*. Br J Haematol, 1998. **103**(4): p. 960-8.
135. Bondurant, M.C. and M.J. Koury, *Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver*. Mol Cell Biol, 1986. **6**(7): p. 2731-3.
136. Eckardt, K.U., et al., *Distribution of erythropoietin producing cells in rat kidneys during hypoxic hypoxia*. Kidney Int, 1993. **43**(4): p. 815-23.

137. Gross, M. and E. Goldwasser, *On the mechanism of erythropoietin-induced differentiation. IX. Induced synthesis of 9 S ribonucleic acid and of hemoglobin.* J Biol Chem, 1971. **246**(8): p. 2480-6.
138. D'Andrea, A.D. and L.I. Zon, *Erythropoietin receptor. Subunit structure and activation.* J Clin Invest, 1990. **86**(3): p. 681-7.
139. Haroon, Z.A., et al., *A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response.* Am J Pathol, 2003. **163**(3): p. 993-1000.
140. Mihmanli, A., et al., *Effects of recombinant human erythropoietin on mandibular distraction osteogenesis.* J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(11): p. 2337-43.
141. Jelkmann, W., *Erythropoietin after a century of research: younger than ever.* Eur J Haematol, 2007. **78**(3): p. 183-205.
142. Roling, J.H., *The effect of erythropoietin on bone.* Acta Orthop Suppl, 2014. **85**(353): p. 1-27.
143. Latini, R., M. Brines, and F. Fiordaliso, *Do non-hemopoietic effects of erythropoietin play a beneficial role in heart failure?* Heart Fail Rev, 2008. **13**(4): p. 415-23.
144. Li, X.J., et al., *Protective effects of erythropoietin on endotoxin-related organ injury in rats.* J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013. **33**(5): p. 680-6.
145. Lifshitz, L., et al., *Macrophages as novel target cells for erythropoietin.* Haematologica, 2010. **95**(11): p. 1823-31.
146. La Ferla, K., et al., *Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB.* FASEB J, 2002. **16**(13): p. 1811-3.
147. Nairz, M., et al., *The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation.* Microbes Infect, 2012. **14**(3): p. 238-46.
148. Jelkmann, W., *Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production.* J Interferon Cytokine Res, 1998. **18**(8): p. 555-9.
149. Ramadori, P., G. Ahmad, and G. Ramadori, *Cellular and molecular mechanisms regulating the hepatic erythropoietin expression during acute-phase response: a role for IL-6.* Lab Invest, 2010. **90**(9): p. 1306-24.
150. Brines, M. and A. Cerami, *Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response.* J Intern Med, 2008. **264**(5): p. 405-32.
151. Jelkmann, W., et al., *The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues.* Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **67**(1): p. 39-61.
152. Volgger, B., et al., *Importance of erythropoietin receptor expression in tumour tissue for the clinical course of breast cancer.* Anticancer Res, 2010. **30**(9): p. 3721-6.
153. Nairz, M., et al., *Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-kappaB-inducible immune pathways.* Immunity, 2011. **34**(1): p. 61-74.
154. Shurtz-Swirski, R., et al., *Interaction between erythropoietin and peripheral polymorphonuclear leukocytes in continuous ambulatory dialysis patients.* Nephron, 2002. **91**(4): p. 759-61.
155. Kaiser, K., et al., *Recombinant human erythropoietin prevents the death of mice during cerebral malaria.* J Infect Dis, 2006. **193**(7): p. 987-95.

156. DERTLİOĞLU, S.B., et al., *FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN DERMATOLOJİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*.
157. Jelinek, J. and J.T. Prchal, *Oxygen-dependent regulation of erythropoiesis*. Methods Enzymol, 2004. **381**: p. 201-10.
158. Brines, M., et al., *Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(41): p. 14907-12.
159. Brines, M. and A. Cerami, *Erythropoietin and engineered innate repair activators*. Methods Mol Biol, 2013. **982**: p. 1-11.
160. Chateauvieux, S., et al., *Erythropoietin, erythropoiesis and beyond*. Biochem Pharmacol, 2011. **82**(10): p. 1291-303.
161. Arcasoy, M.O., *Non-erythroid effects of erythropoietin*. Haematologica, 2010. **95**(11): p. 1803-5.
162. Lisowska, K.A., et al., *Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment*. Artif Organs, 2010. **34**(8): p. 654-62.
163. Huang, H. and Y. Li, *Mechanisms controlling mast cell and basophil lineage decisions*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(9): p. 457.
164. Isogai, R., et al., *The receptor for erythropoietin is present on cutaneous mast cells*. Arch Dermatol Res, 2006. **297**(9): p. 389-94.
165. Rich, I.N., W. Heit, and B. Kubanek, *Extrarenal erythropoietin production by macrophages*. Blood, 1982. **60**(4): p. 1007-18.
166. Wiedenmann, T., et al., *Erythropoietin acts as an anti-inflammatory signal on murine mast cells*. Mol Immunol, 2015. **65**(1): p. 68-76.
167. Castells, M., *Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. **26**(3): p. 465-85.
168. Brockow, K., et al., *Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study*. Allergy, 2009. **64**(2): p. 234-41.
169. Lieberman, P., *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*, in *Allergy: principles and practice*, E. Middleton, Editor. 2003, Mosby: Philadelphia. p. 1497-1522.
170. Cotter, G., et al., *L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock*. Circulation, 2000. **101**(12): p. 1358-61.
171. Evans, T.C. and R.J. Roberge, *Quincke's disease of the uvula*. Am J Emerg Med, 1987. **5**(3): p. 211-6.
172. McNamara, R.M., *Clinical characteristics of acute uvulitis*. Am J Emerg Med, 1994. **12**(1): p. 51-2.
173. Rodriguez Conesa, A., B. Matilla Fernandez, and F. Gozalo Reques, *[Angioedema due to irbesartan]*. Rev Esp Cardiol, 2001. **54**(4): p. 532.
174. Boyce, S.H. and M.A. Quigley, *Uvulitis and partial upper airway obstruction following cannabis inhalation*. Emerg Med (Fremantle), 2002. **14**(1): p. 106-8.
175. Hidalgo Mora, J.J., et al., *[Uvular angioedema after intranasal cocaine consumption]*. Med Clin (Barc), 2002. **119**(11): p. 438-9.

176. Satar, S., et al., *Life-threatening uvular angioedema caused by Ecbalium elaterium*. Eur J Emerg Med, 2001. **8**(4): p. 337-9.
177. Caiozzi, G., et al., [*Herbal medicines and severe adverse effects: uvular angioedema caused by Echballium elaterium*]. Rev Med Chil, 2002. **130**(12): p. 1407-10.
178. Alcoceba, E., et al., *Edema of the uvula: etiology, risk factors, diagnosis, and treatment*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010. **20**(1): p. 80-3.
179. Daghistani, K.J., *Conditions of the uvula: a 14 years experience*. Auris Nasus Larynx, 2000. **27**(3): p. 261-4.
180. Series, F., J. Chakir, and D. Boivin, *Influence of weight and sleep apnea status on immunologic and structural features of the uvula*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(10): p. 1114-9.
181. Olofsson, K., S. Hellstrom, and M.L. Hammarstrom, *Human uvula: characterization of resident leukocytes and local cytokine production*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000. **109**(5): p. 488-96.
182. Friedman, A., et al., *Oral tolerance: a biologically relevant pathway to generate peripheral tolerance against external and self antigens*. Chem Immunol, 1994. **58**: p. 259-90.
183. Groux, H., et al., *A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis*. Nature, 1997. **389**(6652): p. 737-42.