

Idiopathic anaphylaxis: Diagnosis and treatment

İdiopatik anafilaksi: Tanı ve tedavi

Öner ÖZDEMİR ©

ABSTRACT

Anaphylaxis is a life-threatening disorder that typically occurs as a result of involvement more than one system (e.g. dermatologic, respiratory, cardiovascular or gastrointestinal system) with different symptoms. It usually happens abruptly after contacting with a known or an unknown allergen. Anaphylaxis can, nevertheless, take place without any particular precipitant, reason or occasion, and this well-known type of disorder has been named as idiopathic anaphylaxis. The diagnosis of idiopathic anaphylaxis is made following an accurate assessment of allergy and elimination of any offensive agent. Idiopathic anaphylaxis has been currently defined in children and adults, and growing reports of patients are being observed globally. Idiopathic anaphylaxis is potentially lethal; typifies an origin of main health care expenses, brings anxiety to the patient and family, although it is manageable by correct therapeutic maneuvers. Since it is a corticosteroid-responsive disorder, it may have an immunological pathogenesis. Certain therapeutic regimes have been proven to be helpful in prophylactic treatment of idiopathic anaphylaxis. In the gathered data of idiopathic anaphylaxis cases in the literature, there have been a few fatalities described.

Keywords: Idiopathic anaphylaxis, mast cell, tryptase, immunoglobulin E, ketotifen

ÖZ

Anafilaksi tipik olarak değişik semptomlarla deri, solunum, kardiyovasküler veya gastrointestinal gibi birden fazla sistemin tutulmasıyla meydana gelen ve yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Anafilaksi genelde bilinen veya bilinmeyen bir alerjene temas sonrasından kendini gösterir. Bununla beraber, bilinen bir tetikleyici, neden veya olay olmadan da meydana gelebilir ve bu iyi bilinen tipi idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır. İdiopatik anafilaksi uygun bir alerjik değerlendirme sonucu ve provokatif tetikleyicinin dışlanmasıyla teşhis edilir. İdiopatik anafilaksi günümüzde çocuk ve erişkinlerde tanımlanmış ve artan oranda olgular tüm dünyada görülmektedir. İdiopatik anafilaksi uygun tedavi rejimleriyle kontrol edilebilmesine rağmen, potansiyel olarak ölümcül, majör sağlık harcamasının bir kaynağını temsil eder, hasta ve ailede anksiyeteye neden olur. Kortikosteroidlere yanıtı bir hastalık olması hastalığın immünolojik bir patogenezi olabileceğini düşündürür. Profilaksi yönetiminde kullanılan tedavi rejimlerinin etkin olduğu gösterilmiştir. İdiopatik anafilaksi olgularının literatürdeki derlenmiş verilerinde birkaç ölüm olgusu bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: İdiopatik anafilaksi, mast hücresi, triptaz, immunoglobulin E, ketotifen

GİRİŞ

Bu derleme makalesinde, öncelikle anafilaksin tanımı, sıklığı, tipleri ve tanı kriterlerinden söz edildikten sonra idiyopatik anafilaksi (İA)'nin tanım, teşhisi, epidemiyolojisi, etyo-patogenezi ve ayırıcı tanısı anlatılacak daha sonra tedavisi ile devam edilecektir.

Anafilaksi bilindiği gibi tanısı kolay olmakla beraber, kafa karıştırıcı olabilen, yine zamanında müdahale edilmezse hızlıca şoka doğru ilerleyen ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Bu yüzden iyi bilinerek çabuk ve doğru olarak tanınmalı gecikmeden doğru girişimlerde bulunulmalıdır.

Received: 28.06.2018

Accepted: 26.08.2018

Sakarya University Medical Faculty, Research and Training Hospital, Pediatric Allergy-Immunology, Sakarya, Turkey

Corresponding author: Öner Özdemir, Sakarya University Medical Faculty, Research and Training Hospital, Pediatric Allergy-Immunology, Sakarya, Turkey

e-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

ORCID ID's:

Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561

Anafilaksi Tanımı, Nedenleri ve Sıklığı

Anafilaksi mast hücreleri ve bazofillerden biyoaktif mediyatörlerin salınımıyla oluşan, yaşamı tehdit edici erken tip (tip 1) aşırı duyarlılık reaksiyonudur¹⁻³. Anafilaksiye yol açan nedenler immünolojik, immünolojik olmayan, idiopatik ve anafilaksi tablosunu taklit edenler şeklinde dört büyük gruba ayrıldıktan sonra immünolojik anafilaksi de IgE-aracılı ya da IgE-aracılı olmayan mekanizmalarla (immün komplekslerle gelişen gibi) gelişebilmesine göre iki alt gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Genel olarak toplumda anafilaksi prevalansı %2 - %0,5 arasındadır¹⁻³. Türkiye'den Çetinkaya ve ark.'nın² yaptığı bir çalışmada, prevalans yılda 100.000 kişide 1,95 olgu olarak bulunmuştur.

Anafilaksi Tipleri

İmmünolojik IgE-aracılı anafilaksi iyi bilinen besin, ilaç, venom (arı sokmaları), lateks dışında aeroallerjen veya mesleki bazı alerjenlerle de meydana gelebilmektedir. İmmünolojik IgE-aracılı olmayan anafilaksi ise radyokontrast madde, biyolojik ajan, dekstran gibi maddelerle oluşabilir¹⁻³. İmmünolojik olmayan

anafilaksi fiziksel (egzersiz, soğuk, ısı ve güneş ışığı) uyararla, etanol ve opioid gibi ilaçlarla meydana gelebilir. İdiopatik anafilaksi, immünolojik olmayan ve nedeni belirlenemeyen anafilaksidir. Bilinen bir neden olmamakla beraber, özellikle altta yatan bir mast hücre hastalığı olup olmadığından emin olunmalıdır. Anafilaksiyi taklit eden durumlar içinde malignite, anjioödem ve panik atak gibi psikolojik sorunlar ön planda düşünülmelidir⁴⁻¹⁴.

Anafilaksinin Rehberlerdeki Tanı Kriterleri

Uluslararası rehberlere göre, anafilaksi teşhisi üç şekilde yapılır. Birincisi, aniden başlayan deri ve/veya mukoza bulgularına eşlik eden solunum veya kardiyovasküler sistem bulgusu ile tanı konulur². İkincisi, olası (şüpheli ya da nedeni tam bilinmeyen) bir alerjene maruziyet sonrası en az 2 ayrı sistemde bulgu gelişmesiyle anafilaksi teşhisi konulur. Üçüncü yol, bilinen bir alerjene maruziyet sonrası yaşa göre gelişen hipotansiyon da tanı için yeterlidir. Her üç durumda da deri/mukoza (ürtiker, anjioödem, kızarma), solunum (bronkospazm, larenjiyal ödem), kardiyovasküler (hipotansiyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi), gastrointestinal (mide bulantısı, kolik tarzda karın ağrısı, kusma, ishal) veya nörolojik (baş ağrısı, konvülsiyon) sistemlerden biri ya da birden fazlasında belirtilere neden olur¹⁻³.

Tablo 1. Anafilaksi ve taklit eden tabloların oluşma mekanizmaları.

Anafilaksinin oluşma mekanizmaları	
İmmünolojik	
IgE- aracılı	Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu
IgE- aracılı olmayan	Diğer (tip II- IV) aşırı duyarlılık reaksiyonu
İmmünolojik olmayan	
	Direkt mediyatör salınımı
	Egzersiz
	Fiziksel faktörler (soğuk ve güneş vb.)
Anafilaksiyi taklit eden tablolar	
	Ayrırcı tanıya giren diğer hastalıklar (Bkz. Tablo 4)
İdiopatik	
	Mast hücre aktivasyonu ile giden bozukluklar (Bkz. Tablo 2)

İdiopatik Anafilaksinin Teşhisi ve Klinik Bulguları

Kapsamlı öykü alımı, fizik muayene, olası hastalıkların dışlanması, uygun laboratuvar testlerinin yapılması sonucu diğer nedenlerin dışlanması ile İA tanısı konulur⁴⁻¹⁴. İdiopatik anafilaksi tanısı bir hastada özgün bir tetikleyici belirlenemediği hâlde anafilaksi ile uyumlu bulgu ve semptomlar varlığında konulur. İdiopatik anafilaksi belirti ve semptomları, bilinen tetikleyicilerden kaynaklanan anafilaksi ile aynıdır. Genellikle ilk 5-30 dk.'da belirti verir. Bulgular ne kadar hızlı başlarsa o kadar tablo şiddetlidir. En sık bulgu yaygın ürtiker-anjioödem (%92) olmakla beraber, bazen hızlı gelişen anafilakside olduğu gibi deri döküntüleri yoktur. Hastalarda aşağıdaki klinik belirtilerden birkaçı veya tamamı vardır: Yaygın eritem, kaşıntı,

ürtiker-anjioödem, bronkospazm, larinks ödemi, hiperperistaltizme bağlı karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, rinit ve konjonktivite ait bulgular²⁻⁷.

İdiopatik Anafilaksi Epidemiyolojisi

1978'de önce Bacal ve ark.¹⁵ tarafından 11 erişkin hasta üzerinde bildirilmiştir. İlk bildirildiğinden beri, literatürde 5-83 yaşları arasında 335 kişilik çocuk+erişkin ve 22 kişilik çocuklarda seriler bildirilmesine rağmen, ülkemizde deneyim çok sınırlıdır¹⁶⁻¹⁹. Prevalansı yaklaşık 1/10.000'dir. Daha sık erişkinlerde görülürken, çocuklarda da bildirilmiştir. Ayaktan başvuran erişkin anafilaksi olgularının %30-60'ı ve çocuklarda ise %10'u idiyopatiktir. Bugüne kadar, ≥50.000 kişide bildirilmiştir. Puberteye kadar kadınlarda daha sık görülür^{7,19-21}.

Ülkemizden Kocabaş ve ark. 843 erişkin hasta (21,4±17,3 yaş) üzerinde yaptıkları araştırmada, gençlerde kadında ve yaşlılarda erkeklerde daha sık görülmüştür. Çocuklarda besine karşı (%40,1) erişkinde ise venom alerjisi (%60,8) daha sık rastlanmıştır. Bu çalışmada, erişkinde %9,7 ve çocuklarda %10,7 oranında idiyopatik anafilaksi bildirilmiştir¹⁹.

İdiopatik Anafilaksi Atak Tipi Sınıflaması

Atakların sıklığına göre, 2 ay içinde 1'den ve 12 ayda 6'dan fazla olursa "sık atak: İA-F (frequent)", daha az olursa "nadir atak: İA-IF (infrequent)" olarak adlandırılır. Ürtiker-anjioödem yalnız üst solunum yollarını tutarsa İA-A (angioedema), beraberinde bronkospazm ya da hipotansiyon varsa İA-G (generalized) olarak adlandırılır. Şiddetine göre de hasta kortikosteroide bağımlı ve doz azaltılıp kesilemiyor ise İA-CSD (corticosteroid dependent: kortikosteroide bağımlı) ya da steroid günde 30 mg'ın ya da gün aşırı 60 mg/gün altına inilemezse malin (MİA) / MCSD (malignant corticosteroid dependent: malin kortikosteroide bağımlı) denilir. İA-Q (questionable: şüpheli): objektif bulguların gösterilemediği veya tedaviye yanıtın olmadığı olgular, İA-S (somatoform)

organik hastalık olmamasına rağmen, tabloyu taklit eden fakat objektif bulguların ve tedaviye yanıtın görülmediği durum, İA-V (variant: değişken) semptomların İA-A, İA-G, İA-S'den İA-Q'ya kadar değişebildiği klinik tablodur^{4,14}.

İdiopatik Anafilaksi Atağı Tetikleyicileri

İdiopatik anafilaksi hastalığı olan bireyler, stres, travma, diş çekimi, gıdalar, ilaçlar ve egzersiz gibi tetikleyicilerle de anafilaksi atağına girebilirler. Olguların %5'i gıda ve %11'i egzersiz gibi nedenlerle de İA atağı geçirirler^{4,14}.

İdiopatik Anafilaksiyi Taklit Eden Durumlar

Literatürde çok değişik ve çelişkili nedenlerden söz edilmekte beraber, en bilinenleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Sülfid (sodyum metabisülfid) içeren maddeler: Sonin ve Patterson, 1985 yılında 12 İA hastasında kör olarak yaptıkları bir çalışmada, oral provokasyon uygulamış ve hastalarda sülfid verilimi sonrasında ürtikeriyal, astmatik veya anafilaktik reaksiyonlar gözlenmemiştir²².
2. Maydanoz, kimyon, kişniş, rezene gibi baharatlarla tetiklenmiş²³.
3. Aeroallerjen ile kontamine gıdaları (arı poleni gibi) tüketim ile olgular bildirilmiştir²⁴.
4. Ev tozu akar allerjeni ile bulaşmış un ile meydana gelen klinik tablo: krep (pancake) anafilaktik sendromu veya oral mayt anafilaksisi diye de adlandırılır²⁵.
5. Besinlerdeki gizli (yanlış etiketleme ya da bildirilmeyen) alerjenler: örneğin, yumurtalı hamur (egg roll) içindeki beklenmeyen/tahmin edilmeyen fıstık içeriği gibi^{8,26}.
6. Besin additif /prezervatifleri: karmin tozu ve psilyum lifi gibi gıda koruyucuları da suçlanmıştır²⁷.

İdiyopatik Anafilakside Patogenez

Güncel iki hipotez (aşağıda anlatılacak olan alfa-gal sendromu ve mast hücre aktivasyon bozukluğu) dışında da geçmişte birtakım hipotezler öne sürülmüştür²⁸.

Bazofil aktivasyonu

Atopik olmayan kontrollere göre, İA hastalarında artmış bazofil aktivasyonunun göstergesi olan CD203c ve ilgili genlerin ekspresyonunda artış microarray analizlerle gösterilmiştir²⁹.

Anti-IgE seviyeleri

Bazofil veya mast hücre üzerindeki IgE veya reseptörlerine karşı bu hastalarda gelişen otoantikolar (Anti-IgE veya anti-FcERI) çapraz bağlanma ile bu hücrelerden medyatör salınımını artırıp klinik tabloya yol açar^{7,8,30}.

Sitokin dengesizliği

İdiyopatik anafilaksili hastalarda TH1/TH2 sitokinleri arasında dengesizlik vardır. Lenfosit stimülasyonu sonrası atopik (allerjik rinit) hastaları ve kontrole (atopik olmayan) göre, İA hastalarında daha yüksek TH2 sitokin (IL-4, IL-5 ve IL-13) düzeyleri saptanır^{8,31}.

Progesteron sensitivitesi

Ergenlik öncesi kızlarda daha sık görülmesi buna bağlanmıştır^{8,32}. Artan progesteron etkisinin medyatörlerin salınımıyla klinik tabloya yol açtığı düşünülmüştür.

Histamin-saldıran ve histamin-salınımını inhibe eden faktörler

Bu hastalarda saptanan histamin-saldırıcı ve histamin-salınımını inhibe eden faktörler arasındaki dengesizlik de atakları tetikleyen nedenlerden biri olarak düşünülmüştür^{8,33}.

Histamin Intoleransı

Hedef organda artmış hassasiyet de düşünülmele beraber, histamin ile yapılan çalışmalarda bu gösterilememiştir^{8,34}.

Mast hücre aktivasyon bozuklukları

2010 yılında uluslararası çalışma konferansı mast hücre aktivasyon bozukluklarını üç (primer, sekonder ve idiyopatik) ana kategoriye ayırmıştır. Primer: mastositoz ve monoklonal mast hücre aktivasyonu; Sekonder: IgE-aracılı ve -aracılı olmayan anafilaksi ve İdiyopatik: idiyopatik ürtiker/anjioödem, İA ve mast hücre aktivasyon sendromu³⁵⁻³⁷. Bu sınıflamada da görüldüğü üzere İA, idiyopatik mast hücre aktivasyon bozuklukları grubunda yer almaktadır.

Alfa-gal sendromu

Maymungiller ve insan hariç diğer memeli hücrelerinde, özellikle tiroglobulinin yapısında, bulunan oligosakkarit (galactose- α -1,3-galactose) yapısında bir alerjendir. Major kan grup moleküler yapılarına yakın bu oligosakkarite karşı bağışıklığı yeterli her kişide serumda IgG antikorları mevcuttur³⁸. Doğal olarak maruziyet bazı kişilerde bu oligosakkarite karşı IgE antikorlarının oluşumuna ve daha sonra da monoklonal antikor tedavisine karşı duyarlılığın artma riskine (erken dönem anafilaksi için) yol açar. Cetuximaba karşı erken aşırı duyarlık intravenöz verilim dışında bu monoklonal antikorun her 2 Fab fragmentinde mevcut bu oligosakkaritten dolayı mast hücreleriyle daha etkin bir çapraz bağlanmaya olanak vermesinden ötürü olmasına bağlanmıştır. Bu oligosakkarite karşı gelişen IgE antikorunu 2 farklı (erken ve geç gelişen) anafilaksi türü ile ilişkili bulunmuştur^{8,13}. Kanser tedavisinde kullanılan cetuximab (anti-epidermal growth factor receptor: epidermal büyüme faktörünün reseptörüne antikor) ile ani başlangıçlı anafilaksi ve kırmızı et (sığır, kuzu, domuz ve süt) yenmesinden sonrası 3-6 saat içinde gecikmiş başlangıçlı anafilaksiye yol açtığı bildirilmiştir³⁹. Bu geç reaksiyonun nedeni tam bilinmemekle beraber, bazı bitki oligosakkaritlerine karşı gelişen IgE ile de benzer geç anafilaksi olguları da bil-

dirilmiştir. Nadiren de olsa, kırmızı et tüketimi sonrası erken başlayan anafilaksi tablosu da bildirilmiştir. Bu IgE antikorlarının oluşumunun temel nedeni yöreye özgün keneler tarafından kişinin daha önce ısırılmasıdır. Bu kene türü ABD’de Lone Star tick (*Amblyomma americanum*), Avrupa’da *Ixodes ricinus* ve Avustralya da ise *Ixodes holocyclus*’dur⁴⁰. Kırmızı et yenmesi sonrası meydana gelen gecikmiş başlangıçlı anafilaksi olgularında semptomların akşam 18:30 - gece 02:00 saatleri arasında genellikle gece yarısından sonra sabahın erken saatlerinde meydana gelmesi alfa-gal sendromu ile uyumludur. Semptomlar geç gelişse dahi yaşamı tehdit edici olabilir.

Alfa-gal oligosakkaritine karşı duyarlaşma, B kan grubundan olmayan 50 yaş üstü erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadir görülmekle beraber, özellikle 5 yaş üstünde yeni başlayan bir süt alerjisi olgusu varsa, alfa-gal oligosakkaritine karşı duyarlaşma düşünülmelidir. Buna rağmen, bazı kişilerde alfa-gal oligosakkaritine IgE gelişimi olsa bile, semptomlar görülmeyebilir⁴¹.

Teşhis siğir, kuzu, domuz eti gibi kırmızı et veya süte karşı spesifik IgE varlığının gösterilmesi ile konulur. Tavuk, hindi eti ve balığa spesifik IgE gelişimi olmaz. Alfa-gal oligosakkaritine IgE, mevcut ticari memeli hayvan eti ekstraktı ile yapılan deri prik testi ile saptanamaz. Bazı durumlarda prik-prik veya taze memeli eti ile yapılan intradermal test ile saptanabilir⁴². Yine köpek ve kedinin bulunduğu evde yaşayanlarda yüksek titrede alfa-gal oligosakkaritine serumda IgE antikor saptanabilir, fakat bu astım gelişimiyle ilişkili bulunmamıştır. Yine, kedilerin yaşadığı evlerde alfa-gal oligosakkarit antijeni aeroallerjen olarak saptanmaz⁴³.

Bu sendromla ilgili ayırt ettirici 4 ana özellik şunlardır: Birincisi, alfa-gal glikoprotein ve şilomikron dâhil tüm glikolipitlerin yapısında bulunduğundan bu semptomların et tüketiminden 6 saat sonraya kadar ortaya çıkmasını açıklayabilir. İkincisi, çoğu hastanın 60 yaş civarında olduğu ve bu yaşa kadar eti tüketemediğini ve çoğunun allerjik yakınmalarının olmadığını biliyoruz. Üçüncüsü, bu hastalarda

anti-alfa-gal IgE’nin oluşumu astım gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Dördüncüsü, genelde erişkinlerde görünmesine rağmen, 5 yaşına kadar küçük çocuklarda dahi bildirilmiştir⁴⁴.

İdiopatik Anafilakside Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri ve Ayırıcı Tanısı

Son zamanlarda geliştirilen ImmunoCAP ISAC 103/113 ve ImmunoCAP 250 gibi çok sayıda allerjen dizilerini tarayan testler ile Ω -5 gliadin ve karides gibi bazı besin proteinleri tetikleyici etken olarak saptanmıştır. ISAC allerjen testleri İA olgularının %20’sinde anafilaksi nedeninin saptanmasında katkı sağlamıştır. Bu nedenlerden %45 kadarında, Ω -5 gliadin ve karides gibi daha önce diğer testlerle saptanamamış, major alerjenlere duyarlaşma belirlenmiştir⁴⁵.

IgE-aracılı anafilaksi nedenlerini dışlamada besin, venom ve ilaç gibi tetikleyicileri saptamak için ticari ekstrakt veya taze gıda ile deri testleri, yine bunlara karşı spesifik IgE testleri yapılabilir. Besin ve egzersizle tetiklenen anafilaksi klinik tablo ve yapılabilen testlerle dışlanmalıdır. Yine baharatlar ve lateks için deri prik testi yapılmalıdır. Gerekirse bu olgularda oral provokasyon testleri denenebilir. Alfa-gal sendromu düşündüğümüz hastada, serum anti-alfa-gal IgE bakılabilir.

IgE-aracılı olmayan immünolojik anafilaksiye yol açan ilaçlar dikkate alınmalıdır. Bunların arasında aspirin, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, opiatlar, radyokontrast madde düşünülmelidir. Test dozunda şüphelenilen ilaç, nonsteroid anti-enflamatuvarlar ve besin katkı maddeleri ile teşhis konulmaya çalışılır⁴⁶⁻⁴⁸. Yine İA şüphelenilen durumlarda Prednizon ile 2-3 ay süreli deneme tedavisi (gerekirse 25 mg Hidroksizin ve Albuterol 2 mg, her ikisinde günde 3 kere verilerek) ve buna 4 haftada bir yanıtına göre İA tanısı kesinleştirilebilir^{4,48}.

Anafilaksiyi taklit eden nöro-psikiyatrik/psikolojik durumlar içinde otonomik epilepsi, globus histerikus, panik atak, somatoform İA tipi yanında Munchausen anafilaksi ya da Munchausen stridor (faktisyöz anafilaksi) akla gelmelidir⁴⁶⁻⁴⁸. Anafilaksiyi taklit eden

astım tablosu ya da vokal kord disfonksiyonuna da bazen rastlanabilir.

Bazal durumda ve atak esnasında triptaz düzeylerine bakılıp, mast hücre aktivasyon bozuklukları dışlanmalıdır. Alternatif olarak, bazal ve atak sırasında 24 saatlik idrarda histamin metabolitlerine bakılabilir. Kemik iliği muayenesi biyopsisi ve periferik kandan c-kit mutasyon incelemesi de bu tetkiklere eklenebilir. Yine deri biyopsisi ve karaciğer fonksiyon testleri mastositoz/ürtikerya pigmentosa gibi hastalıkları dışlamak için gerekir. Yine anjiyoödem ve bronkospazma yol açan diğer durumlarla karışabildiğinden ayırıcı tanıda idrar veya plazmada prostaglandin D2 ya da idrarda metabolitleri $9\alpha11\beta$ prostaglandin F2'ye bakılır. Histamin içeriği zengin gıdaların alımı sonrası gelişen yüz ve vücutta kızarıklık da anafilaksiyle karışabilir.

Hereditör ya da akkiz anjiyoödem hastalığını dışlamak için C1 esteraz inhibitör, C3, C4, CH50 düzeylerine bakılır. Anjiyoödem nedenlerini düşünüldüğünde hastada atak sırasında ürtikerin olması yine laboratuvarında komplemanın 4. komponentinin (C4) normal bulunması hereditör ve akkiz anjiyoödem tanısını dışlar⁴⁶⁻⁴⁸.

Önemli mast hücre aktivasyon bozukluklarından ayrımı da önemlidir (Tablo 2). Yukarıda söz edildiği gibi primer bozukluk olan sistemik mastositoz ve monoklonal mast hücre aktivasyonu ve idiyopatik bozukluklardan olan idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromundan (İMHAS) klinik ve laboratuvar yöntemleriyle ayrımı zordur bunlar ile karışabileceği de unutulmamalıdır. Bazal triptaz yüksekliği sistemik mastositoz için, yine c-kit mutasyonu ve CD25 ekspresyonu mastositoz ve monoklonal hastalık için ayırt ettiricidir. İdiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu İA ile en çok karışan ve bazı uzmanlar tarafından İA yerine kullanılması önerilen hastalık tanımıdır⁴⁹. Fakat, İMHAS teşhisi için kesin olması gereken 3 kriter tanımlanmıştır (Tablo 3).

İdiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu (İMHAS) tanısı için kriterler: i-) birden fazla organ sisteminde mast hücre aktivasyonu ile uyumlu yineleyen (epizodik) semptomlar, ii-) mast hücre medyatör tedavi-

Tablo 2. Mast hücre aktivasyonu ile giden bozuklukların sınıflaması ⁽³⁶⁾.

Primer	Mastositoz Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu
Sekonder	IgE- aracılı IgE- aracılıksız Fiziksel Enflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplastik bozukluklarla ilişkili Direkt mast hücre aktivasyonu Kronik otoimmün ürtiker
İdiyopatik	İdiyopatik anafilaksi İdiyopatik ürtiker ve/veya anjiyoödem Mast hücre aktivasyon sendromu

Tablo 3. Mast hücre aktivasyonu sendromu tanısı için önerilmiş kriterler (her üçü birden sağlanmalıdır.) ⁽³⁶⁾.

1. Mast hücre aktivasyonu ile uyumlu epizodik ve multisistemik semptomlar
2. Mast hücre aktivasyonunu hedefleyen ilaçlara uygun yanıt
3. Semptomun olduğu zamanda sistemik mast hücre aktivasyonunun geçerli markırlarının kişinin bazal değerine göre serum ya da idrarda gösterilmiş artışı

**Triptaz düzeyinde tek anlamlı artışın gösterilmesi yeterlidir fakat diğer markırların artmış düzeylerinin en az 2 ölçümünün gösterilmesi önerilir.*

siyle (antihistaminik, montelukast, kromolin, steroid) şiddet ve sıklığında azalma, iii-) iki semptomatik epizotta mast hücre aktivasyonunun göstergesi olan bazal triptaz ya da idrar histamin yüksekliği. Triptazın atakta ilk 4 saat içinde bazal değere göre %20 yükselmesine ilaveten +2 ng/ml eklenmesiyle elde edilen toplam triptaz değerinin üstüne çıkacak şekilde artması anlamlı kabul edilir^{50,51}.

Nadir görülen maligniteler olan feokromositoma ve karsinoid sendrom ile karışabilir (Tablo 4). Feokromositoma, karsinoid sendrom gibi maligniteler anafilaksiyi taklit edebilseler bile bunlarda farklı olarak atak sırasında ürtiker olmaz⁴⁻¹⁴.

Tablo 4. İdiyopatik anafilaksinin ayırıcı tanısına giren bozukluklar (1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Anafilaksi		
I	IgE- aracılı anafilaksi	Besin, ilaç, venom
II	Fiziksel faktörlerle meydana gelen ana-	Egzersiz, soğuk, ısı
III	filaksi İdiyopatik	Nedeni tespit edilemeyen anafilaksi
Restoran (Lokanta) Sendromları		
I	Monosodyum glutamat	Besin katkı maddesine bağlı
II	Skombroidoz	Bozuk balık yenilmesine bağlı
Vazodepresör (vazovagal, flaş yapan) reaksiyonlar		
I	Karsinoid tümörler	Bağırsakta oluşan gibi
II	Vazointestinal polipeptit salgı tümörler	Bağırsakta oluşan gibi
III	Mastositoz	
IV	Mast hücre aktivasyon sendromu	
V	Tiroid bezi medüller karsinomu	
VI	Flaş (kızarıklık) yapan maddeler	Niasin, nikotin, katekolamin, ACE inhibitörleri ve alkol
Organik olmayan hastalıklar		
I	Panik atak	Faktisyöz (yapay) anafilaksi
II	Munchausen stridoru	Astımı taklit eden tablolar
III	Vokal kord disfonksiyon sendromu	
IV	Ayrırtedilemeyen somatoform anafilaksi	
V	Yalan ifadeye dayalı (Prevarication) anafilaksi	
Diğer nedenleri		
I	Hereditör anjiödem	Döküntü (raş) ile beraber olabilen tipi
II	Paradoksik feokromositom	
III	Red man (kızarmış adam) sendromu	Vankomisin gibi ilaçlara bağlı
IV	Kapiller sızıntı sendromu	Clarkson hastalığı

Tedavi

Günümüzde etkinliği kanıtlanmış bir tedavisinin olmaması ve nadir görülmesine rağmen, hastalık ve ölüm riskinden dolayı klinikte önemlidir. İdiyopatik anafilaksisi olan bireyler fiziksel, duygusal bozukluk (Örneğin, travma, diş çekimi, egzersiz, stres, anksiyete vb.) ve enfeksiyona bağlı nedenlerden de anafilaksiye girebilirler. Tedavi atak sıklığına göre belirlenir. Öncelikle akut tedavide/acil eylem planında ABC gözden geçirildikten sonra 1:1.000'lik epinefrin: 0.01 mg/kg/doz ya da otoenjeksiyon im olarak yapılır. Çocukta en yüksek doz 0.3 mg, erişkinde en yüksek doz 0.5 mg'dır. Semptomları ve kan basıncını düzeltene kadar gerekirse her 5 dk.'da bir yinelenir. En iyi emilim uyluk anterolateral kısmından olduğundan enjeksiyon buradan yapılır. Kas içi enjeksiyon tedavisine yanıt vermeyenlerde i.v. epinefrin, 10 ml SF içinde 0.1-0.3

mg (1/100.000-1/33.000 dilüsyon), birkaç dk. içinde, sürekli monitörizasyon ile verilir, gerektiğinde yinelenir. Beta blokör, ACE inhibitör, anjiyotensin reseptör blokör, MAO inhibitörü ve trisiklik antidepressan (amitriptilin) kullanan kişilerin tedaviye yanıtı zayıf olabilir ve dikkatli olunmalıdır. Epinefrin sonrası, prednizon 60 mg ve setirizin 10 mg (veya hidrokortizon 25 mg) verilip hasta acil servise yönlendirilmelidir⁵².

Nadir görülen ataklar da ise akut olarak atağı kontrolden sonra profilaksi tedavisine genellikle gerek yoktur. Sık görülen ataklarla giden İA olgularında kombine tedavi gerekebilir. Üç ay süreyle prednizon (40-60 mg/gün dozdan başlatıp azaltarak kesme şeklinde) ve bir H1 antihistaminik tedavisi dahi önerilmektedir. Bu hastalarda literatürde belirtilen semptomimetik (albuterol) ve özellikle sistemik steroid kullanımı gerekmeden sık gelişen atakları kombine

(ketotifen+montelukast) profilaktik ilaç tedavisi ile kontrol altına alabilmek ve tıbbi bakım masrafları azaltmak olasıdır. Burada birinci ve ikinci kuşak anti-histaminiklerin bazı hastalarda başarısızlığını ve özellikle ketotifen+montelukast kombinasyonunun faydalı olduğunu vurgulamak isteriz^{4,13,53}. Bu hastalarda fatalitenin düşük olduğu, çoğunlukla tedaviyle remisyona girdikleri ve prognozun iyi olduğu bildirilmiştir⁵⁴⁻⁵⁶.

Sıklıkla kullanılan H1 anti-histaminiklerden setirizin 6 ay-5 yaş arası 5 mg/gün; 6 yaş üstü 10 mg /güne kadar kullanılabilir. Sempatomimetik ağız yoluyla 6 yaş üstünde 2-4 mg iki kez/gün; ağızdan ketotifen çocuklarda 3 yaş üstünde 1 mg iki kez/gün, erişkinde 2 mg üç kez/gün; prednizon 1-2 mg/kg/gün, her sabah, 1-2 hafta boyunca kullanılıp daha sonra gün aşırı kullanım şeklinde azaltılarak verilir. Erişkinde 40-60 mg/gün her sabah, 1-2 hafta boyunca kullanılıp daha sonra gün aşırı kullanım şeklinde 1 ay boyunca verilir, daha sonra 5-10 mg/ay azaltılıp atak yinelemeden kesilmeye çalışılır. Steroid tedavisi başlanan hastalarda, steroid tedavisi zaman içinde kesilemediğinde, malign idiyopatik anafilaksi akla gelmelidir. Malign idiyopatik anafilakside, steroid tedavisi azaltılamaz veya steroid tedavisi kullanılmasına rağmen ataklar gözlenir. Bu hastalarda rituksimab (anti-CD20) ve omalizumab (anti-Ig E) tedavisi denenebilmektedir⁵⁷⁻⁵⁹. Bunların optimum dozu ve zamanlaması günümüzde bilinmemektedir.

Prognoz

Bu hastalarda fatalitenin düşük olduğu, çoğunlukla ilaç tedavisiyle remisyona girdikleri ve prognozun iyi olduğu bildirilmiştir⁵⁴⁻⁵⁶. Hastaların acil eylem planı olmalı ve iyice eğitilmelidirler. Hastalar adrenalin otoenjektör mutlaka bulundurmalı ve nasıl kullanılacağı öğretilmelidir.

Sonuç

Değişik nedenlerden şüphelenilse bile nedeni tam olarak saptanamayan anafilaksi semptomları gösteren hastalarda İA düşünülmelidir. Kesinlikle ayrıntılı anamnez ve tetkiklerle ayırıcı tanıya giren nedenler

dışlandığında tanısı kesinleşmiş olacaktır. Bu tür hastalarda nedensiz de (spontan) her an anafilaksi gelişebilme olasılığından dolayı kilosuna uygun adrenalin otoenjektörü reçete edilmeli ve hastalar anafilaksi ataklarını tetikleyebilecek fiziksel, duygusal bozukluk ve enfeksiyonlar konusunda uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis- a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(5):341-84. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.07.019>
2. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy.* 2013; 68(1):128-30. <https://doi.org/10.1111/all.12069>
3. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):9. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>
4. Blatman KH, Ditto AM. Chapter 25: Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:84-7. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3558>
5. Hogan MB, Kelly MA, Wilson NW. Idiopathic anaphylaxis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:140-2. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62800-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62800-1)
6. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:305-11. <https://doi.org/10.1097/00130832-200308000-00012>
7. Nwaru BI, Dhami S, Sheikh A. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(3):312-9. <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0136-2>
8. Lieberman PL. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(1):17-23. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3717>
9. Lieberman P, Taylor WW Jr. Recurrent idiopathic anaphylaxis. *Arch Intern Med.* 1979;139(9):1032-4. <https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630460064019>
10. Tejedor Alonso MA, Sastre DJ, Sanchez-Hernandez JJ, Perez FC, de la Hoz Caballer B. Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(3):313-8. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62014-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62014-5)
11. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:273-93. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2007.03.009>
12. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):349-62. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2015.01.004>
13. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):243-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.012>
14. Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. The evolution of a disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17(4):425-8. <https://doi.org/10.1007/BF02737647>
15. Bacal E, Patterson R, and Zeiss CR. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clin Allergy* 1978;8:295-304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1978.tb03227.x>
16. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp*

- Allergy 2011;41(12):1767-76.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03859.x>
17. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1323-8.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390180127023>
 18. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(4):285-91.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63322-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63322-4)
 19. Civelek E, Erkoçoğlu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, et al. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nationwide survey in Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2017;35(4):212-9.
 20. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med*. 1995;155(8):869-71.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430080119014>
 21. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A, Zell K, Wang XF, Lang DM. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(1):80-5.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.025>
 22. Sonin L, and Patterson R. Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75:67-9.
[https://doi.org/10.1016/0091-6749\(85\)90014-4](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90014-4)
 23. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, Croizier A, Kanny G. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allerg Immunol (Paris)*. 2002;34(4):135-40.
 24. Greenberger PA, Flais MJ. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(2):239-42.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62698-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62698-1)
 25. Sánchez-Borges M, Suárez Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:31-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.026>
 26. Furlong TJ, Desimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):867-70.
<https://doi.org/10.1067/mai.2001.119157>
 27. Dicello MC, Myc A, Baker JR Jr, Baldwin JL. Anaphylaxis after ingestion of carmine colored foods: two case reports and a review of the literature. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20(6):377-82.
<https://doi.org/10.2500/108854199778251816>
 28. Kuhlen JL, Virkud YV. Pathogenesis, newly recognized etiologies, and management of idiopathic anaphylaxis. *Discov Med*. 2015;19(103):137-44.
 29. Sonin L, Grammer LC, Greenberger PA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a clinical summary. *Ann Intern Med*. 1983;99:634-5.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-5-634>
 30. Ring J, Darsow U. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(1):40-5.
<https://doi.org/10.1007/s11882-002-0036-8>
 31. Reed J, Yedulapuram M, Lieberman P, Fitzpatrick E. Differences in cytokine production between idiopathic anaphylaxis (IA) subjects and controls. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(Suppl):305.
 32. Slater JE, Kaliner M. Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(3 Pt 1):285-90.
[https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90033-9)
 33. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(5):368-71.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62547-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62547-1)
 34. Ivkovic-Jurekovic I. Idiopathic anaphylaxis and histamine intolerance. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):685-7.
<https://doi.org/10.1111/pai.12438>
 35. Carter MC, Desai A, Komarow HD, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):180-8.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.036>
 36. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(2):277-85.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.01.010>
 37. Gülen T, Hägglund H, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(9):1179-87.
<https://doi.org/10.1111/cea.12369>
 38. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:426-33.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
 39. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1109-17.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa074943>
 40. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills TAE, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy*. 2018;73(5):1131-4.
<https://doi.org/10.1111/all.13366>
 41. Tripathi A, Commins SP, Heymann PW, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis to red meat masquerading as idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):259-65.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.017>
 42. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683-90.
[https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90083-3)
 43. Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:652-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.026>
 44. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, et al. Galactose- α -1,3 galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1545-52.
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-2585>
 45. Heaps A, Carter S, Selwood C, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(2):483-90.
<https://doi.org/10.1111/cei.12334>
 46. Metcalfe DD. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(1):21-4.
<https://doi.org/10.2500/108854100778249006>
 47. Tejedor Alonso MA, Sastre Dominguez J, Sánchez-Hernández JJ, PérezFrances C, Hoz de la Caballer B. Clinical and func-

- nal differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):177-86.
48. Choy AC, Patterson R, Patterson DR, et al. Undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis: nonorganic symptoms mimicking idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(6 Pt 1):893-900.
[https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70225-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70225-3)
49. Kibsgaard L, Skjold T, Deleuran M, Vestergaard C. Omalizumab induced remission of idiopathic anaphylaxis in a patient suffering from indolent systemic mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2014;94(3):363-4.
<https://doi.org/10.2340/00015555-1687>
50. Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson AI. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med*. 1994;24(1):104-7.
[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(94\)70169-5](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(94)70169-5)
51. Shanmugam G, Schwartz LB, Khan DA. Prolonged elevation of serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):950-1.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1356>
52. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62(8):857-71.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>
53. Patterson R, Fitzsimons EJ, Choy AC, Harris KE. Malignant and corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis: successful responses to ketotifen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(2):138-44.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63100-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63100-6)
54. Krasnick J, Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis: long-term follow-up, cost, and outlook. *Allergy* 1996;51(10):724-31.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04454.x>
55. Krasnick J, Patterson R, Meyers GL. A fatality from idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76(4):376-8.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60042-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60042-7)
56. Patterson R, Clayton DE, Booth BH, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE. Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. *Allergy Proc* 1995;16(3):103-8.
<https://doi.org/10.2500/108854195778690291>
57. Ozdemir O, Bozkurt HB. Omalizumab's role in the treatment of steroid dependent malignant idiopathic anaphylaxis. *Turk Pediatri Ars* 2017;52:105-7.
<https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.2262>
58. Jones JD, Marney SR Jr, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(5):550-1.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60296-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60296-7)
59. Borzutzky A, Morales PS, Mezzano V, Nussbaum S, Burks AW. Induction of remission of idiopathic anaphylaxis with rituximab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):981-3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.032>