

# ALLERJİ VE ANESTEZİ

Hakan ERKAL, Yaman ÖZYURT, Zuhul ARIKAN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Allerji, belli bir allergene karşı vücudun duyarlılığı ve bu antijenle tekrar karşılaşması sonucu oluşan, organizmaya zararlı immünolojik reaksiyonlarla sonlanabilen bir durumu ifade etmektedir.<sup>[1]</sup> Perioperatif dönemde gelişen allerjik reaksiyonların hem morbidite hem de mortalite açısından önemi büyüktür. Son yıllarda, anestezi uygulamaları sırasında ortaya çıkan allerjik reaksiyonların sıklığı artmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Genel anestezi uygulanması sırasında allerjik reaksiyon görülme sıklığının 1:10,000 ile 1:25,000 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

## Sınıflama

Anestezi uygulanması sırasında gelişen allerjik reaksiyonlar, başlıca iki grupta sınıflandırılır:

### A. İmmün sistem aracılığı ile gerçekleşenler (anaflaksi)

a. *Tip I reaksiyonlar:* Duyarlılığın oluşabilmesi için antijen ile daha önce karşılaşmış olmak gerekmektedir (ekstrinsik astma, allerjik rinit).

b. *Tip II reaksiyonlar:* Antikor bağımlı sitotoksik reaksiyonlar olarak bilinirler (transfüzyon reaksiyonları, ilaçların indüklediği immün hemolitik anemi).

c. *Tip III reaksiyonlar:* IgG ve IgM yapısındaki antijen partiküllerine karşı gelişen antikorlar aracılığı ile oluşan reaksiyonlardır (immün kompleks nefriti, serum hastalığı).

d. *Tip IV reaksiyonlar:* Hücre aracılıklı ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları olup antikor ya da kompleman sisteminden bağımsızdırlar (kontakt dermatitler, doku reaksiyonları).

### B. İmmün sistem aracılığı olmaksızın gerçekleşen reaksiyonlar (anaflaktoid)

İmmün sisteme bağlı olmayan, doğrudan ilaca bağlı reaksiyonlar olup klinik görünüm olarak tip I re-

aksiyonlardan ayırt edilemezler. Anaflaktoid reaksiyonlarda immün sistem aracılıklı mekanizmalar ya mevcut değildir, ya da varlıkları kanıtlanamamıştır. Bu reaksiyonlarda, immünolojik mekanizma olmadığından daha önce antijen ile karşılaşma gerekli değildir. Antijenin kendisi mast hücreleri ve bazofillerden kimyasal mediatör salınımına neden olur. Anaflaktoid bir reaksiyonun şiddeti, antijenin miktarına ya da verilme hızına bağlıdır ve salınan kimyasal mediatörlerin miktarını yansıtır.

## Epidemiyoloji

Anestezi uygulanması sırasında ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar ve buna eşlik eden morbidite ve mortalite oranlarını belirlemek oldukça güçtür. Tanı konulmasındaki güçlükler, kullanılan ilaç sayısının fazla olması ve komplikasyonların kayıt edilmemesi, gerçek oranların belirlenememesine yol açar. Yapılan iki farklı çalışmada, mortalite oranı %3,5 ve %4,7 olarak bildirilmiştir.<sup>[5,6]</sup>

## Etyoloji

Perioperatif dönemde uygulanan her ilacın hayatı tehdit edebilen immünolojik nedenli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır (Tablo I). Bu reaksiyonlardan sorumlu olan etkenin saptanması, anestezi uygulanması sırasında çoğunlukla birden fazla sayıda ilaç kullanıldığından güç olmaktadır.

Perioperatif dönemde anestetik ilaçlar ve kullanılan diğer ilaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonların %95'i tip I anaflaktik ya da anaflaktoid reaksiyonlar olup, sıklıkla herhangi bir ilacın intravenöz (IV) olarak uygulanması sonrası ilk on dakika içerisinde ortaya çıkarlar.<sup>[7]</sup> İlacın uygulanmasından, 30 dakika ile 2 saat sonra gelişen ve anaflaksik ya da anaflaktoid reaksiyonları düşündüren bulgular ise sıklıkla lateks allerjisi sonucudur.<sup>[8]</sup>

Başvuru tarihi: 18.1.2005 Kabul tarihi: 25.7.2007

İletişim: Dr. Hakan Erkal. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 34865 Cevizli, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 e-posta: hakerkal@hotmail.com

**Tablo I.** Allerjik reaksiyonlar ile ilişkilendirilen ilaçlar

1. Anestezik ilaçlar	2. Diğer ajanlar
A. İndüksiyon ajanları	Antibiyotikler
Barbitüratlar	Antihistaminikler
Benzodiazepinler	Aprotinin
Etomidat	Kan ürünleri
Propofol	Kolloidler
B. Lokal anestezikler	Kortikosteroidler
Paraaminobenzoik ester ajanlar	Droperidol
Amidler	Siklosporin
C. Kas gevşeticiler	Furosemid
Atrakuryum	Lateks
Doksokuryum	Mannitol
d-tubokürarin	Protamin
Mivakuryum	Radyokontrast maddeler
Süksinilkolin	Streptokinaz
Vekuronyum	Vitamin K
Pankuronyum	
D. Opioidler	
Meperidin	
Morfin	
Fentanil	

Anestezi sırasında gelişen allerjik reaksiyonların en sık nedeni kas gevşetici ilaçlardır.<sup>[9-11]</sup>

Gelişen allerjik reaksiyonların %50-70'inden kas gevşetici ilaçların, ikinci sıklıkta lateksin sorumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>[12]</sup>

IgE antikorlarının, kas gevşetici ilaçların yapısında bulunan kuarterner amonyum iyonlarını hedef aldığı düşünülmektedir.<sup>[12]</sup> Atrakuryum, mivakuryum ve tubakürarin dışındaki kas gevşetici ilaçların histamin salınımına yol açıcı etkileri belirgin değildir. Son yıllarda özellikle çocuk hastalarda görülen lateks alerjisinde ve antibiyotiklerin neden olduğu

allerjik reaksiyonlarda artma eğilimi olduğu saptanmıştır.<sup>[13]</sup> Kolloidler, opioidler ve radiokontrast maddeler de allerjik reaksiyonlara neden olmakla beraber tüm allerjik reaksiyonların %10'undan azını oluştururlar.<sup>[14]</sup>

Genel anestezi uygulanmasından sonraki günlerde nadir olmakla beraber gecikmiş reaksiyonlar olabilir ve bunlar cilt döküntüleri, vücut ısısında artış, halsizlik, eritematöz lezyonlar ve ürtiker tarzında görülebilirler. Bu reaksiyonlarda asıl nedenin ilaçların içerdiği koruyucu ve çözücüler olduğu düşünülmektedir.<sup>[15]</sup>

**Tablo II.** İntraoperatif allerjinin tanımlanması

I. Solunum sistemi	II. Cilt	III. Kardiyovasküler sistem
Siyanoz	Ürtiker	Taşikardi
Wheezing	Kızarıklık	Disritmi
Hava yolu basıncında artış	Perioral ödem	Hipotansiyon
Akut pulmoner ödem	Periorbital ödem	Pulmoner hipertansiyon
	Konjunktival kemozis	Sistemik vasküler direncin azalması
		Kardiyovasküler kollaps

## Klinik

Allerjik reaksiyon bulguları belirsiz ya da çok hafif olarak görülebildiği gibi şiddetli ve yaşamı tehdit eder tarzda gelişebilirler.<sup>[16]</sup> Özellikle anafilaksi öyküsü olan olgularda ve kas gevşetici ilaç kullanımının neden olduğu allerjik reaksiyonlarda bulgular çok şiddetli ortaya çıkar. Gelişen bulgular; yavaş veya hızlı ilerleme gösterebilir.

Allerjik reaksiyonlarda mukokütanöz, kardiyovasküler ve solunum sistemi bulguları ya tek başlarına ya da bir arada ortaya çıkar (Tablo II). Anafilaktoid reaksiyonlar cilt, anafilaksik reaksiyonlar ise kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi bulguları ile ortaya çıkma eğilimindedir.<sup>[17]</sup> Perioperatif dönemde gelişen allerjik reaksiyonlarda ise kardiyovasküler sistem bulgularının daha belirgin olarak saptandığı bildirilmiştir.<sup>[17]</sup>

*Solunum sistemi bulguları:* Solunumla ilgili bulgular olguların yaklaşık 1/3'ünde görülür. Kuru öksürük, takipne, sekresyon artışı, bronkospazm gelişebilir. Endotrakeal entübasyondan önce gelişen bronkospazm akciğerlerin maske ile havalandırılmasını olanaksız hale getirirken, entübasyondan sonra gelişen bronkospazm inspirasyon basıncını yükseltir ve hasta ile respiratör arasında uyumsuzluk gelişimine neden olur. İleri olgularda respiratuar distres sendromu ile sonuçlanan pulmoner ödem gelişebilir.<sup>[17]</sup>

*Kardiyovasküler sistem bulguları:* En önemli sorun kan basıncının belirgin olarak düştüğü ağır kollaps gelişmesidir. Bu durumda taşikardi gelişimi kuraldır.<sup>[17]</sup> Erken dönemde kalp ritminde ve iletimde bozukluklar gelişebilir. Kardiyak arrest görülebilir.<sup>[18]</sup>

## Risk grupları

Geçmişte anestezi uygulaması sırasında allerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda, tekrar reaksiyon gelişme oranının oldukça düşük olduğu bilinmektedir.<sup>[18]</sup> Atopi, allerji ve astım varlığının tek indikatör olarak kabul edilmesinin, pek çok hastada gereksiz teşhis ve tedavi uygulamalarına neden olacağı düşünülmektedir. Lateks allerjisi gelişmesi beklenen veya lateks allerjisi gelişen hastaların ortak özellikleri; genetik eğilim (atopik bireyler, aile öyküsü, dişi cinsiyet), lateks ile önceden karşılaşma (kronik kateter kullanımı), asıl olarak solunum yolu aracılığıyla sürekli olarak lateks ile temas

eden sağlık personeli, spina bifida varlığı, bitkisel besin allerjisi bulunması ve sık cerrahi girişim uygulanması olarak belirlenmiştir.<sup>[19,20]</sup>

Besin allerjisi etkeni olarak muz, avakado, kivi, domates ve fındık belirlenmiştir. Ağrı kesicilere karşı duyarlılık ise toplumun %1'inde saptanmıştır. Bu olgularda ameliyat öncesi değerlendirme önemlidir. Laboratuvar ortamında yapılan özgül bir test yoktur, kimyasal olarak kronik sistenil lökotrien üretiminde artma saptanır, aspirin ile yapılan 'uyarı testi' tanı koymada önemlidir.

## Önlem

Anestezi uygulanacak her hastada, dikkatli bir öykü ile ilaç reaksiyonları ve allerjik olaylar sorgulanmalıdır.

Antihistaminiklerin ve kortikosteroidlerin kas gevşetici ilaçlara karşı gelişen allerjik reaksiyonları önlediği veya şiddetini azalttığı halde lateks allerjisini önlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Bu nedenle, asıl olarak allerjik reaksiyonların gelişmesini önlemek önem kazanmaktadır. Risk içeren olgularda, 'lateks içermeyen ortam' sağlanmaya çalışılmalıdır, ayrıca anestezi uygulaması sırasında gelişen her allerjik reaksiyon kaydedilmeli, hem peroperatif hem de postoperatif dönemde yapılan laboratuvar testleri ile incelenerek reaksiyon yapısı, neden olan ajan saptanmalı ve daha sonraki dönemdeki anestezi uygulamaları için önlem alınmalıdır.

Günümüzde, desensitizasyon, antihistaminikler ve kortikosteroidlerin kullanımı ile gelişebilecek reaksiyonların şiddetinin azaltılabileceği düşünülürse de klinikte rutin olarak kullanılmalarını destekleyen yeterli çalışma yoktur,<sup>[22]</sup> ayrıca gelişebilecek allerjik olayların erken dönemdeki bulgularını gizleyebilecekleri akılda tutularak, sadece erken dönem tedavi için kullanılmalıdır.<sup>[22]</sup>

## Tanı

Perioperatif dönemde gelişen allerjik reaksiyonun değerlendirilmesi amacıyla, hastanın özgeçmiş, fiziksel muayene bulguları, cilt testi, olay sırasında plazma histamin, triptaz, spesifik IgE konsantrasyonu düzeyinin ölçülmesi yararlıdır.<sup>[23-25]</sup>

Mast hücrelerinden salgılanan bir proteaz olan triptaz'ın serum düzeyi, (>25 µg.l<sup>-1</sup>) allerji bulgularının başlamasından 30 dakika sonra ölçülebilir.

**Tablo III.** Perioperatif allerji tedavisine genel yaklaşım

## I. Tanı Konulması

- a. Ciltte kızarıklık, ürtiker, venöz dilatasyon
- b. İlerleyici ve ağır hipotansiyon
- c. Sinüs taşikardisi
- d. Bronkospazm

## II. Başlangıç Tedavisi

- a. Antijen uygulamasının durdurulması
- b. Hava yolu sağlanması ve %100 oksijen uygulanması
- c. Anestezi uygulamasının durdurulması
- d. İntravasküler volümün genişletilmesi
  - a. Kristalloid
  - b. Kolloid (20-50 ml kg<sup>-1</sup>)
- e. Epinefrin uygulanması

## III. İkincil Tedavi

## A- Katekolamin infüzyonu:

- a. Epinefrin: 0,05-0,1 µg dk.kg<sup>-1</sup>
- b. Norepinefrin: 0,05-0,1 µg dk.kg<sup>-1</sup>

B- Antihistamikler: Difenhidramin, IV, 0,5-1 mg.kg<sup>-1</sup>

## C- Kortikosteroidler:

- a. Hidrokortizon: 25-100 mg.kg<sup>-1</sup>, IV
- b. Metilprednizolon: 25 mg<sup>-1</sup>, IV

D- Ranitidin: 1-2 mg kg<sup>-1</sup>, IVE- Bikarbonat: 0,5-1 mEq kg<sup>-1</sup>, IV

## F- Albuterol: 1,25-2,5 mg, nebulizasyon

Yarı ömrü iki saat olan bu enzimin düzeyi zamanla azalır, ayrıca, triptaz düzey tayini ile gelişen reaksiyonun anaflaktik ya da anaflaktoid bir reaksiyon olduğunu belirlemek olası değildir.<sup>[25]</sup>

Serum histamin düzey tayini, histaminin birkaç dakika süren bir yarı ömüre sahip olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

*In vivo* olarak, intradermal cilt testi, belli oranlarda dilüe edilmiş ilaçların intradermal olarak uygulanması sonucu mast hücreleri degranülasyonunu ve ortaya çıkan vazoaaktif aminlerin salınmasını gösterir. *Prick test* ise, allerjen içeren solüsyonların deriye damlatılması ve bu damlaların bulunduğu yerlerde derinin delinmesi şeklinde yapılır. İntradermal test daha duyarlı bir yöntem olmasına karşın prick testten daha fazla yanlış pozitif reaksiyonlara neden olmaktadır, ayrıca anaflaktik reaksiyonların en sık görüldüğü cilt testidir. Genel anestezi uygulanacak hastalarda subklinik olarak IgE duyarlı-

lığı olabileceği de göz önüne alınarak rutin uygulanmaları tartışmalıdır.<sup>[26]</sup> Cilt testlerinin, geçirilmiş allerjik bir olaydan 6 hafta sonra yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Bununla beraber kullanılan laboratuvar testleri allerjik reaksiyonların gelişmesini önleyemediği için, anestezi uygulaması sırasında gelişen reaksiyonların insidansında belirgin bir azalmaya neden olmazlar.<sup>[26]</sup> Bunun başlıca nedenleri, genel olarak allerjik reaksiyonların düşük insidansı, anestezi sırasında uygulanan ilaçların değişkenlik göstermesi ve testlerde yalancı pozitifliğin yüksek oranda görülmesidir.<sup>[26]</sup>

*Radioimmunoassay* (RIA) ile yapılan çalışmalarda ilaç reaktif spesifik IgE moleküllerinin kas gevşetici ilaçların amonyum grupları ile reaksiyona girecek anaflaksi gelişimine neden olduğu belirlenmiştir. Bu özellik, aynı zamanda kas gevşetici ilaçların birbirleri ile çapraz duyarlılık göstermesine de ne-

den olur. RIA testleri yüksek oranda özgül olmasına rağmen, duyarlılığı düşüktür. Özellikle kas gevşetici ilaçlara bağlı olarak gelişen allerjik olayların gelişmesinden haftalar sonra bile nedenin saptanmasında kullanılabilir.<sup>[27]</sup> Klinikte, yüksek riskli olarak belirlenen olgulara, uygulanacak cilt testi hem ucuz ve basit hem de güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Tedavi

Allerjik reaksiyon saptandığında, öncelik güvenli ve etkin bir hava yolu sağlanmasına verilmelidir. %100 oksijen uygulanması ile artmış oksijen gereksinimi kompanse edilmeye çalışılmalıdır. Gelişen periferik vazodilatasyon için, IV kristalloid replasmanı yapılmalıdır.

Hemodinamik destek tedavisi yanında, mümkün ise allerjen etken ile temasın kesilmesi ve daha fazla mediyatör salınmasının önlenmesi sağlanmalıdır (Tablo III).

Epinefrin, tedavide kullanılacak temel ilaçtır.  $\alpha_1$  etkisiyle kan basıncını yükseltirken,  $\beta_2$  etkisiyle bronşiyal düz kaslarda gevsemeye neden olur.

Histamin 1 blokerlerinin özellikle erken dönemde etkili olduğu, kardiyovasküler belirtiler ortaya çıktıktan sonra kullanımının tartışmalı olduğu bildirilmiştir.<sup>[17]</sup>

### Sonuç

Sonuç olarak, herhangi bir tedavi yönteminin allerji gelişmesini tam olarak engelleyemediği bilindiğinden, anestezi uygulanacak risk taşıyan her hastada multidisipliner yaklaşım ve allerji araştırılması önem taşımaktadır. Günümüzde, özellikle kas gevşeticilerin neden olduğu perioperatif allerjik reaksiyonların belirlenmesinde cilt testlerinin önemi akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Beckley RH. Allergy. In: Rudolph AM, editor. Rudolph's pediatrics. 19th ed. New York: Appleton and Lange; 1991. p. 497-519.
2. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Allergic reactions occurring during anaesthesia: diagnostic approach. Acta Clin Belg 2004;59(1):34-43.
3. Currie M, Webb RK, Williamson JA, Russell WJ, Mackay P. The Australian Incident Monitoring Study.

4. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. Acta Anaesthesiol Belg 2004;55(3):229-37.
5. Mertes PM, Laxenaire MC; GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). [Article in French] Ann Fr Anesth Reanim 2004;23(12):1133-43. [Abstract]
6. Mitsuhata H, Matsumoto S, Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. Masui 1992;41(10):1664-9.
7. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. Drug Saf 2004;27(6):393-410.
8. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12(2):97-104.
9. Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1994;102:6-10.
10. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 1992;69(6):611-4.
11. Drain KL, Volcheck GW. Preventing and managing drug-induced anaphylaxis. Drug Saf 2001;24(11):843-53.
12. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. Minerva Anestesiol 2004;70(5):285-91.
13. Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. J Allergy Clin Immunol 2002;110(2 Suppl):S64-9.
14. Kurek M. Allergy and hypersensitivity to drugs: anaphylaxis. [Article in Polish] Pol Merkur Lekarski 2003;14(84):587-92. [Abstract]
15. Thong BY, Yeow-Chan. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92(6):619-28.
16. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2002;19(4):240-62.
17. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg 2003;97(5):1381-95.
18. Booth BH. Diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss RC. JB, editors. Allergic disease diagnosis and management. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1993. p. 195-224.
19. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. Dermatol Ther 2004;17(4):289-301.
20. Tarlo SM. Natural rubber latex allergy and asthma. Curr Opin Pulm Med 2001;7(1):27-31.

21. Warshaw EM. Latex allergy. *Skinmed* 2003;2(6):359-66.
22. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy. *Am Fam Physician* 2004;70(4):689-96.
23. Soetens FM, Smolders FJ, Meeuwis HC, Van der Donck AG, Van der Aa PH, De Vel MA, et al. Intradermal skin testing in the investigation of suspected anaphylactic reactions during anaesthesia--a retrospective survey. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003;54(1):59-63.
24. Dybendal T, Guttormsen AB, Elsayed S, Askeland B, Harboe T, Florvaag E. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(10):1211-8.
25. Altınöz S, Arıkan Z, Ersoy B, Celik SS, Aydoğan A. Allerjik hastalıkların tanısında spesifik Ig E'nin önemi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1998;5:153-7.
26. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti DA, et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;29(5):681-6.
27. Larché M. Specific immunotherapy. *Br Med Bull* 2000;56(4):1019-36.