

ANESTEZİ ALTINDA ANAFİLAKSİNİN TANI VE TEDAVİSİ NASIL OLMALI?

Levent ÖZDEMİR, Mustafa AZİZOĞLU, Murat BALSEÇEN, Handan BİRBIÇER, Nurcan DORUK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Mersin, Türkiye

Yazarların ORCID Kimlikleri: L.Ö. [0000-0002-7780-3202](https://orcid.org/0000-0002-7780-3202); M.A. [0000-0002-8266-5203](https://orcid.org/0000-0002-8266-5203); M.B. [0000-0003-1494-8233](https://orcid.org/0000-0003-1494-8233); H.B. [0000-0003-3510-9279](https://orcid.org/0000-0003-3510-9279); N.D. [0000-0003-0141-1111](https://orcid.org/0000-0003-0141-1111)

ÖZET

Anafilaksi yaşamı tehdit eden, sistemik hipersensitivite reaksiyonudur. Anestezi altında anafilaksiyi tanımak güç olabilmektedir. Bu olgu ile anestezi altında gelişen anafilaksinin tanınması ve tedavisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Laparoskopik kolesistektomi planlanan 58 yaşında kadın hastanın preoperatif değerlendirmede hipertansiyon, depresyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcut idi. Hasta antihipertansif ve antidepresan tedavi kullanmaktaydı. Alerji öyküsü olmayan hasta operasyon odasına alınarak monitorize edildi. Anestezi indüksiyonu yapılan hasta sorunsuz şekilde entübe edildi. Bu esnada soluk sonu CO₂ basıncı (etCO₂) 32 mmHg idi. Cerrahi insizyon öncesi 1000 mg seftriakson yavaş infüzyon şeklinde uygulanmaya başlandı. 1 dakika sonra monitörde pik havayolu basıncının 20 cmH₂O'dan 45 cmH₂O'ya yükseldiği görüldü ve manuel ventilasyona geçildiğinde balonda ciddi bir direnç olduğu görüldü. Hastaya yeterli soluk hacmi verilemedi. Bu esnada hastanın periferik oksijen saturasyonu süratle %60'a kadar düştü ve etCO₂ değeri 8 mmHg olarak izlendi. Hastanın her iki kol ve gövdesinin üst kısmında yaygın kızarıklık geliştiği görüldü. Anafilaksi düşünülerek antibiyotik infüzyonu durduruldu ve 0.5 mg intramusküler adrenalin ile intravenöz steroid ve antihistaminik ilaçlar uygulandı. Kan basıncı ölçülemeyen ve karotis nabızı alınamayan hastada nabızsız elektriksel aktivite (NEA) düşünülerek kardiyak arrest tanısı konuldu. Kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) başlandı ve arrest ritmi NEA olan hastaya 1 mg adrenalin intravenöz puşe uygulandı. Yaklaşık 2 dakikalık KPR sonrası hastanın spontan dolaşımı geri döndü (SDGD). Taşikardi ve hipotansiyonu mevcut olan hastaya pozisyon verilerek, hızlı kristalloid infüzyonu ve vazopressör destek olarak noradrenalin infüzyonu başlandı. Yaklaşık 4 saat sonra hemodinami ve solunum parametreleri stabil hale gelen hasta sorunsuz ekstübe edildi.

Genel anestezi altında anafilaksinin tanınması ve güncel kılavuz yönergelerine göre etkin bir tedavinin uygulanması gereklidir. Özellikle kapnografi kullanımını hem kardiyak arresti hem de SDGD'yi erken tanımda anlamlıdır. Anestezi altında monitördeki değişiklikler önemsenmeli ve mutlaka hastaların nabız kontrolleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Anafilaksi, Hipersensitivite reaksiyonu, Kardiyak arrest, Adrenalin.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a life-threatening and systemic hypersensitivity reaction. It can be difficult to recognize anaphylaxis under general anesthesia. With this case, it is aimed to identify anaphylaxis under anesthesia and to review its treatment.

A 58-years-old female patient who was scheduled for laparoscopic cholecystectomy had hypertension, depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the preoperative evaluation. The patient was taking antihypertensive and antidepressant medication. Anesthesia induction was started and the patient was intubated without any problem. EtCO₂ at this time was 32 mmHg. Slow intravenous infusion of 1000 mg ceftriaxone was started before the surgical incision. After 1 minute, it was seen on the monitor that the peak airway pressure increased from 20 cmH₂O to 45 cmH₂O and there was a serious resistance in the balloon when manual ventilation was tried. Sufficient tidal volume could not be given to the patient. During this time, the patient's peripheral oxygen saturation rapidly decreased to 60% and the etCO₂ value was 8 mmHg. It was observed that the case had widespread redness on both arms and the upper part of the trunk. Antibiotic infusion was stopped due to anaphylaxis and 0.5 mg intramuscular adrenaline and intravenous steroid and antihistamine drugs were administered. The patient whose blood pressure (BP) could not be measured and whose carotid pulse could not be taken was diagnosed as cardiac arrest, considering pulseless electrical activity (PEA). Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started and intravenous 1 mg adrenaline was administered to the patient whose arrest rhythm was PEA. After 2 minutes of CPR, return of spontaneous circulation (ROSC) of patient has obtained. Crystalloid and noradrenaline infusion was started in the patient with tachycardia and hypotension. The patient whose hemodynamic and respiratory parameters stabilized after 4 hours, was extubated without any complication.

It is necessary to recognize anaphylaxis under general anesthesia and to provide an effective treatment according to current guidelines. In particular, the use of capnography is significant in the early recognition of both cardiac arrest and ROSC. Changes in the monitors of patients under general anesthesia should be considered in terms of anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis, Hypersensitivity reaction, Cardiac arrest, Adrenaline.

GİRİŞ

Perioperatif anafilaksi, genellikle IgE aracılı gelişen ani bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Olası hipersensitivite reaksiyonları anesteziyologlar için büyük bir endişe kaynağıdır, çünkü bu reaksiyonlar %3-9 arasında değişen bir mortalite oranıyla yaşamı tehdit edici olabilir⁽¹⁾. Perioperatif bu reaksiyonlar, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak doğrudan spesifik olmayan mast hücreleri ve bazofil aktivasyonundan kaynaklanan reaksiyonlar (sistemik IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonlar (IgE aracılı, anafilaksi) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Anafilaksik reaksiyonlar, perioperatif süreçte uygulanan ilaçlardan kaynaklanabilmektedir. Genel anestezi sırasında uygulanan sıralı ilaçlar nedeniyle anafilaksiye neden olan etken ajanın belirlenmesi güçtür. Son yayınlar antibiyotikler, nöromusküler bloke edici ajanlar (NMBA), sugammadeks, lateks, boyalar ve klorheksidine karşı gelişebilen alerji riskini vurgulamıştır⁽²⁾. Antibiyotikler ve NMBA'lar perioperatif dönemde gelişen alerjinin önde gelen nedenleridir. Bildirilen raporlarda, perioperatif anafilaksinin monitörize bir ortamda meydana geldiği için genellikle hızlı tanındığını göstermiştir. Bununla birlikte, özellikle genel anestezi altında hastaların şikayetlerini bildirememesi ve cerrahi örtülerin örtülmesi gibi nedenler anafilaksinin tanınmasını zorlaştırabilmektedir. Yapılan çalışmada, anestezi ajanlarıyla ilgili perioperatif ani aşırı duyarlılık oranı 1:11.000 olarak saptanmıştır⁽³⁾. 2000-2009 yılları arasında perioperatif anafilaksiden kaynaklı mortalite oranı ise %0-1.4 olarak bildirilmiştir. Birleşik Krallık Ulusal Denetim Projesi (NAP6) kapsamında, perioperatif anafilaksi ile ilişkili ciddi reaksiyonlar (Ring-Messmer sınıflamasına göre grade III ve IV) ve mortalite oranları yayımlanmıştır⁽³⁾. Perioperatif anafilaksi görülen hastalarda mortalite oranının Fransa'da %4 ve İngiltere'de ise %3.8 olduğu bildirilirken, gerçek morbidite oranı ise bilinmemektedir⁽³⁾.

Hastamızdaki etken ajan olan seftriaksona bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi insidansı %1-3 arasında bildirilmiş iken anafilaksi gelişmesi ise oldukça nadirdir⁽⁴⁾. Anafilaksi olgularının yönetiminde, Avrupa Resüsitasyon Derneği'nin 2021 yılında yayımladığı kılavuz önerileri bulunmaktadır⁽⁵⁾. Buna göre, etkenin uzaklaştırılması ve intramusküler (im) adrenalin uygulanması ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Anafilaksinin yönetiminde hastada eğer kardiyak arrest gelişmesi durumunda ise, ileri yaşam desteği algoritmasının uygulanması önerilmektedir⁽⁵⁾. Bu olgu sunumunda, genel anestezi altında ve cerrahi insizyon öncesi uygulanan seftriaksona bağlı ortaya çıkan intraoperatif anafilaksinin tanınması ve devamında gelişen kardiyak arrest yönetiminin sunulması amaçlandı.

OLGU

Elektif şartlarda laparoskopik kolesistektomi planlanan 58 yaşında kadın hastanın, preoperatif değerlendirmesinde hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)

ve depresyon tanıları mevcut idi. Hasta antihipertansif ve antidepresan tedavisi almakta idi. Bilinen alerji öyküsü olmayan hasta operasyon odasına alınarak monitörize edildi. Genel anestezi induksiyonu öncesi kalp atım hızı (KAH) 92 dk-1, non-invaziv kan basıncı (KB) 155/85 mmHg, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ise %100 idi. Anestezi induksiyonu 200 mg propofol, 50 mg rokuronyum, 50 µgr fentanil ile yapıldı ve 3 dk süresince balon-maske ile ventile edilen hasta 8 numaralı endotrakeal tüp (ETT) ile sorunsuz entübe edildi. Hastanın anestezi idamesi %50 nitroz oksit %50 oksijen ve %2 sevofloran karışımı ile sağlanarak mekanik ventilatöre bağlandı. Bu esnada etCO₂ 32 mmHg idi. Cerrahi insizyon öncesi olguya 1000 mg seftriakson yavaş infüzyon şeklinde uygulanmaya başlanmasından 1 dakika sonra monitörde havayolu basıncının 20 cmH₂O'dan 45 cmH₂O'ya yükseldiği görüldü ve manuel ventilasyona geçildiğinde balonda ciddi bir direnç olduğu görüldü. Hastaya yeterli soluk hacmi verilemedi. Hastanın akciğerleri bilateral osküle edildiğinde bilateral solunum sesleri alınamadı. Bu esnada hastanın periferik oksijen saturasyonu süratle %60'a düştü ve etCO₂ değeri ise 8 mmHg idi. ETT ile ilgili olası mekanik sorunları (endotrakeal tüp lümeninin tıkanmasına neden olacak pıhtı, kaf migrasyonu, kazara ekstübasyon vb.) ekarte edebilmek için hasta ekstübe edilerek, seri şekilde tekrar entübe edildi ancak yine ventilasyon yetersiz ve havayolu basınçları da yüksek idi. Sonrasında olgunun her iki kol ve gövdesinin üst kısmında yeni başlayan ve plak şeklinde yaygın kızarıklıklar geliştiği gözlemlendi. Anafilaksi düşünülerek antibiyotik infüzyonu durduruldu ve 0.5 mg i.m. adrenalin uyluk anterolateraline uygulandı. Ayrıca, intravenöz 150 mg prednizolon ve 45.5 mg feniramin maleat da verildi. KB'ı ölçülemeyen ve karotis nabızı alınamayan hasta nabızsız elektriksel aktivite (NEA) düşünülerek kardiyak arrest tanısı konuldu.

Kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) başlandı ve arrest ritmi NEA olan hastaya 1 mg adrenalin i.v. puşe uygulandı. Yaklaşık 2 dakikalık KPR sonrası monitörden hastanın ritmi kontrol edildi. Düzenli ve organize bir ritm görülmesi üzerine hastanın karotis nabızı kontrol edildi. Nabız alınan hastada spontan dolaşımın geri döndüğü saptandı (SDGD). Bu esnada KAH 135 dk-1, KB'si 75/35 mmHg ve etCO₂ değeri 24 mmHg olarak izlendi. Taşikardi ve hipotansiyonu mevcut olan olguya pozisyon verilerek, kristalloid sıvı infüzyonu 10-20 ml kg-1 h-1 hızında başlandı. Vazopressör destek olarak noradrenalin infüzyonu 0.2-0.5 µg kg-1 dk-1 dozunda başlandı. Hasta, entübe şekilde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı. YBÜ'ye alındıktan sonraki ilk 3 saatlik süreçte toplam 2000 mL kristalloid infüzyonu verilen hastanın hemodinamisi stabil hale geldikten sonra noradrenalin infüzyon dozu da azaltılarak kapatıldı. Resüsitasyon uygulanan hastaya PA akciğer grafisi çekildi ve herhangi bir patoloji saptanmadı. Yaklaşık 4 saat sonra hemodinami ve solunum parametreleri stabil hale gelen hasta sorunsuz ekstübe edildi. Geç aşırı duyarlılık reaksiyon riskine karşı hasta YBÜ'de 24 saat boyunca takip edildikten sonra genel cerrahi servisine devir edildi. Hastaya planlanan elektif cerrahi ertelendi ve

taburculuk öncesi alerjik reaksiyon nedeni hakkında ayrıntılı bilgi verildi.

TARTIŞMA

Anafilaksi genellikle mast hücreleri ve bazofillerden salınan mediyatörlerin neden olduğu ve immünolojik mekanizmaların aracılık ettiği sistemik, yaşamı tehdit eden bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Yaygın nedenler arasında antimikrobiyaller, NSAİİ'ler, anestezi ajanları, radyokontrast maddeler, besinler, böcekler-arı ve lateks yer almaktadır⁽²⁾. Anafilaksi, çeşitli klinik tablolara yol açabilir ancak ölümlerin en sık nedeni oldukları için kardiyovasküler kollaps ve solunum yetmezliği en ciddi klinik durumdur. Ürtiker ve anjiyoödem ise, en sık görülen belirtilerdir ancak özellikle hızlı ilerleyen anafilakside gecikebilir veya hiç olmayabilir. Anafilaksi ne kadar hızlı olursa, reaksiyonun şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olma olasılığı o kadar yüksektir⁽⁶⁾. Anafilaksin şiddetini klinik olarak sınıflandıran farklı skalalar olmakla birlikte, en sık kullanılanı Ring-Messmer sınıflamasıdır. Bu skalaya göre hayatı tehdit eden reaksiyonlar evre III iken, anafilaksiye bağlı gelişen kardiyak arrestler evre IV olarak sınıflandırılır.

Genel anestezi altında ilk bulgu olarak hastamızda havayolu basınçlarının ani artışı ve ventilasyon güçlüğü ortaya çıkmış olup cilt bulguları ise daha geç ortaya çıkmıştır. Hızlı ilerleyen reaksiyon, olgumuzda dakikalar içinde kardiyak arreste neden olmuştur (Ring-Messmer'e göre evre IV reaksiyon). Hem genetik hem de çevresel faktörler, popülasyondaki hangi bireyin belirli bir ilaca alerjik reaksiyon geliştireceğini belirlemede rol oynar ve atopi varlığı, yaş (çocuklarda ve yaşlılarda daha az sıklıkla), eşlik eden tıbbi hastalıklar (astım, Epstein Barr virüsü, HIV), önceki ilaç maruziyet öyküsü ve çoklu ilaç alerjisi sendromları gibi durumlar risk faktörü olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Anafilaksi genellikle bir uyarana dakikalar içinde belirti ve semptomlar şeklinde ortaya çıkar, ancak bazı reaksiyonlar daha geç (maruziyetten 30 dk sonra başlayan) gelişebilir⁽⁷⁾. İlk ataktan 1-72 saat sonra ortaya çıkan bifazik reaksiyonlar da bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Vazo-vagal reaksiyon anafilaktik reaksiyon ile en yaygın karıştırılan durumdur. Bu reaksiyonun karakteristik özellikleri arasında hipotansiyon, solukluk, terleme, halsizlik, bulantı-kusma, sayılabilmektedir. Özellikle kutanöz belirtilerin ve kaşıntının olmaması ve taşikardi yerine bradikardi varlığı ile anafilaksiden ayırt edilebilmesini sağlayan özellikleri mevcuttur. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken diğer durumlar vokal kord disfonksiyonu, akut anksiyete, miyokardiyal disfonksiyon, lokal anestezi toksisitesi, pulmoner emboli, yabancı cisim aspirasyonu, akut zehirlenme, hipoglisemi ve epileptik nöbet gelmektedir. Ancak olgumuzda olduğu üzere bu semptomlar ve bulgular, genel anestezi altında normal fizyolojik yanıtların körelmesi ve hastanın şikâyetlerini ifade edememesi nedeniyle tanı koymayı güçleştirebilir.

Artmış vasküler permeabilite, anafilaksin karakteristik bir

özelliğidir, bu nedenle iv sıvılar ve adrenalini tedavinin temelini oluşturur. İlk kullanılacak ilaç intramusküler adrenalindir⁽⁵⁾. Dirençli hipotansiyon olgularında dopamin veya noradrenalin infüzyonu da uygulanabilmektedir. Glukokortikoidler ve antihistaminiklerin ise rutin kullanımı önerilmemekle birlikte bifazik anafilaksi riskini azalttığına dair kanıtlar da çelişkilidir⁽⁸⁾. Avrupa Resüsitasyon Derneği kılavuzunda özellikle astım benzeri semptomlar veya dirençli şok durumunda steroid kullanımının düşünülmesi önerilmektedir⁽⁵⁾. Olgumuzda, pik havayolu basıncında yükseklik olması, yaygın ronküslerin varlığı ve intramusküler adrenaline yanıt vermemesi nedeniyle steroid uygulanmıştır. Ayrıca, KPR sonrası spontan dolaşımı geri dönen hastada devam eden hipotansiyon nedeniyle inotrop destek tedavisi de başlandı.

Anafilaksilerin önemli bir nedeni olan antibiyotik uygulanması, genellikle cerrahi girişim planlanan hastalar için cilt insizyonundan önce verilmesi önerilmektedir⁽⁹⁾. Bu nedenle antibiyotiğin, preoperatif odada veya ameliyathane masasında verilmesi önerilmektedir. Anafilaksiye neden olabilecek diğer ajanlardan ayırmak için anestezi ilaçları ile arasında bir süre bulunması genel olarak önerilmektedir. İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin Bakım Standartları kılavuzları, parenteral uygulamalarda olası riski azaltmak için test dozundan terapötik doza ulaşıncaya kadar kademeli olarak 2 ila 10 kat artışlarla dozun uygulanmasını önermektedir ancak ilaç uygulamaları arasında beklenilmesi gereken süre net değildir⁽¹⁰⁾. Hastamıza, genel anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sonrasında iv antibiyotik infüzyonu uygulanmaya başlanmıştır. Ancak infüzyonun öncesinde herhangi bir test dozu yapılmamıştır. Standart anestezi pratiği uygulamamızda, antibiyotik için test dozu uyguluyor olmamıza rağmen bu hastada test dozu uygulaması atlanmıştır. Anestezi ekibi, olaydan sonra kontrol edilmiş ve bu noktalar kayıt altına alınmıştır. Anafilaksiden korunma, tanı ve tedavinin etkin şekilde yapılabilmesi için düzenli aralıklarla eğitimlerin planlanması ve sertifikalı uygulayıcıların sayısının artması önem arz etmektedir.

Avrupa Resüsitasyon Derneği'nin yayımlanan kılavuzunda, anafilaksin yönetiminde ilk olarak tetikleyicinin uzaklaştırılması/durdurulması önerilmektedir⁽⁵⁾. İlk basamak tedavi olarak da 0.5 mg intramusküler adrenalini ve intravenöz hızlı kristalloid infüzyonu önerilmektedir. Yanıt alınamayan ve beta blokör kullanan olgularda glukagon ve diğer vazopressör ajanlar da uygulanabilmektedir. Ayrıca, astım benzeri semptomlar veya dirençli şok durumunda steroid kullanımının düşünülmesi de önerilmektedir. Konvansiyonel KPR'ye yanıtız ve seçilmiş hastalar için ekstrakorporeal KPR seçeneği de kılavuzda yer almaktadır⁽⁵⁾.

Sonuç olarak, özellikle genel anestezi altında anafilaksin başarılı yönetimi için hızlı tanıma ve uygun tedavi çok önemlidir. Ayrıca anafilaksi gelişen hastalarda süratle kardiyak arrest görülebileceğinden, ekibin KPR için hazır olması

önemlidir. Özellikle nabızsız elektriksel aktivite ile arrest olabilen bu hastalar açısından nabız kontrolü ve kapnogram takibinin önemi akılda tutulmalıdır. İlk fazın düzelmesinden sonra bifazik anafilaksi reaksiyonlarının ortaya çıkabilmesinden dolayı, hastaların sürekli gözlem ve takibinin yapılabileceği bir birimde bulundurulması gerekmektedir. Bu hastaların ayrıca taburculuktan önce, alerji uzmanına/immünologa danışılması tavsiye edilmektedir.

Herhangi bir akut anafilaksi epizodu sonrası tedaviyi takiben, klinisyen olayın bir analizini ve özellikle gelecekteki epizotları önlemek için yapılabilecek adımları dikkate almalıdır. Anafilaksi öyküsü bulunan hastalar için, tıbbi uyarı kimliğinin sağlanması sonraki prosedürler için yardımcı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R. Perioperative anaphylaxis: epidemiology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(Suppl 3):21–6.
2. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:259–73.
3. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121(1):172- 188.
4. Saritas A, Erbas M, Goven I, et al. Asystole after the first dose of ceftriaxone. *Am J Emerg Med* 2012;30:1321.e3-4.
5. Lott C, Truhlár A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
6. Liberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and Management of anaphylactic practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
7. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
8. Liberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26.
9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78.
10. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x

HOW SHOULD ANAPHYLAXIS BE DIAGNOSED AND TREATED UNDER GENERAL ANESTHESIA?

Levent ÖZDEMİR, Mustafa AZİZOĞLU, Murat BALSEÇEN, Handan BİRBIÇER, Nurcan DORUK

Department of Anesthesiology and Reanimation, Mersin University, Mersin, Turkey

ORCID IDs of the authors: L.Ö. [0000-0002-7780-3202](https://orcid.org/0000-0002-7780-3202); M.A. [0000-0002-8266-5203](https://orcid.org/0000-0002-8266-5203); M.B. [0000-0003-1494-8233](https://orcid.org/0000-0003-1494-8233); H.B. [0000-0003-3510-9279](https://orcid.org/0000-0003-3510-9279); N.D. [0000-0003-0141-1111](https://orcid.org/0000-0003-0141-1111)

ABSTRACT

Anaphylaxis is a life-threatening and systemic hypersensitivity reaction. It can be difficult to recognize anaphylaxis under general anesthesia. With this case, it is aimed to identify anaphylaxis under anesthesia and to review its treatment.

A 58-years-old female patient who was scheduled for laparoscopic cholecystectomy had hypertension, depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the preoperative evaluation. The patient was taking antihypertensive and antidepressant medication. Anesthesia induction was started and the patient was intubated without any problem. EtCO₂ at this time was 32 mmHg. Slow intravenous infusion of 1000 mg ceftriaxone was started before the surgical incision. After 1 minute, it was seen on the monitor that the peak airway pressure increased from 20 cmH₂O to 45 cmH₂O and there was a serious resistance in the balloon when manual ventilation was tried. Sufficient tidal volume could not be given to the patient. During this time, the patient's peripheral oxygen saturation rapidly decreased to 60% and the etCO₂ value was 8 mmHg. It was observed that the case had widespread redness on both arms and the upper part of the trunk. Antibiotic infusion was stopped due to anaphylaxis and 0.5 mg intramuscular adrenaline and intravenous steroid and antihistamine drugs were administered. The patient whose blood pressure (BP) could not be measured and whose carotid pulse could not be taken was diagnosed as cardiac arrest, considering pulseless electrical activity (PEA). Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started and intravenous 1 mg adrenaline was administered to the patient whose arrest rhythm was PEA. After 2 minutes of CPR, return of spontaneous circulation (ROSC) of patient has obtained. Crystalloid and noradrenaline infusion was started in the patient with tachycardia and hypotension. The patient whose hemodynamic and respiratory parameters stabilized after 4 hours, was extubated without any complication.

It is necessary to recognize anaphylaxis under general anesthesia and to provide an effective treatment according to current guidelines. In particular, the use of capnography is significant in the early recognition of both cardiac arrest and ROSC. Changes in the monitors of patients under general anesthesia should be considered in terms of anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis, Hypersensitivity reaction, Cardiac arrest, Adrenaline.

INTRODUCTION

Perioperative anaphylaxis is likely an immediate IgE-mediated hypersensitivity reaction. Hypersensitivity reactions are of great concern to anesthesiologists, as these reactions can be life-threatening with a mortality rate ranging from 3-9%⁽¹⁾. These perioperative reactions are classified as reactions arising directly from non-specific mast cell and basophil activation (non-IgE mediated hypersensitivity reactions) and IgE-induced allergic reactions (IgE-mediated, anaphylaxis) depending on the underlying mechanism.

Anaphylactic reactions may result from drugs administered in the perioperative period. It is difficult to determine the causative agent of anaphylaxis due to the sequential drugs administered during general anesthesia. Recent publications have highlighted the risk of allergies to antibiotics, neuromuscular blocking agents (NMBA), sugammadex, latex, dyes and chlorhexidine⁽²⁾. Antibiotics and NMBAs are the leading causes of perioperative allergy. Reported articles have shown that perioperative anaphylaxis is usually quickly recognized as it occurs in a monitored environment. However, reasons such as the inability of patients to report their complaints and the covering of surgical drapes may complicate the diagnosis of anaphylaxis especially under general anesthesia. In the study, the perioperative sudden hypersensitivity rate for anesthetic agents was found to be 1:11,000⁽³⁾. The mortality rate due to perioperative anaphylaxis between 2000 and 2009 was reported as 0-1.4%. Serious reactions (grades III and IV according to the Ring-Messmer classification) and mortality rates associated with perioperative anaphylaxis have been published under the UK National Control Project (NAP6).⁽³⁾ While the mortality rate in patients with perioperative anaphylaxis is reported to be 4% in France and 3.8% in England, the actual morbidity rate is unknown⁽³⁾.

While the incidence of hypersensitivity reaction related to ceftriaxone, the causative agent in our case, was reported as 1-3%, the development of anaphylaxis is quite rare⁽⁴⁾. In the management of anaphylaxis cases, there are guidelines published by the European Resuscitation Council in 2021⁽⁵⁾. Accordingly, removal of the agent and administration of intramuscular (im) adrenaline are recommended as first-line treatment. In case of severe anaphylaxis causing cardiac arrest in the patient, it is recommended to apply the advanced life support algorithm⁽⁵⁾.

In this case report, it was aimed to identify intraoperative anaphylaxis due to ceftriaxone administered under general anesthesia (before surgical incision) and to present the management of cardiac arrest that developed afterwards.

CASE

A fifty-eight-year-old female patient who was scheduled for laparoscopic cholecystectomy under elective conditions had hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and depression diagnoses in the preoperative evaluation. The patient was taking antihypertensive and antidepressant treatment. The patient with no allergic disease history was taken to the operating room and monitored. Before induction of general anesthesia, her heart rate (HR) was 92 beat min⁻¹, non-invasive blood pressure (BP) was 155/85 mmHg, and peripheral oxygen saturation (SpO₂) was 100%. Anesthesia induction was performed with 200 mg propofol, 50 mg rocuronium, 50 µgr fentanyl and the patient was ventilated with a balloon-mask for 3 minutes and intubated with a size 8 cuffed endotracheal tube (ETT) without any problem. The patient's anesthesia was maintained with a mixture of 50% nitrous oxide, 50% oxygen and 2% sevoflurane and she was connected to a mechanical ventilator. At this time, the end-tidal CO₂ pressure (etCO₂) was 32 mmHg. Before the surgical incision, 1000 mg Ceftriaxone was started to be administered as a slow infusion to the patient. One minute after the start of the ceftriaxone infusion, it was seen on the monitor that the peak airway pressure increased from 20 cmH₂O to 45 cmH₂O, and when manual ventilation was started, there was a serious resistance in the balloon. Sufficient tidal volume could not be given to the patient. When the patient's lungs were auscultated, bilateral breath sounds could not be heard. During this time, the patient's peripheral oxygen saturation rapidly decreased to 60% and the etCO₂ value was 8 mmHg. The patient was extubated and re-intubated serially in order to rule out possible mechanical problems related to ETT (accidental extubation, clot, cuff migration, etc. that may cause occlusion of the endotracheal tube lumen), but ventilation was very inadequate and airway pressures were also high. Afterwards, it was observed that new onset and widespread plaque-like redness developed on both arms and upper body of the case. Antibiotic infusion was stopped considering anaphylaxis and 0.5 mg i.m. adrenaline was administered to the anterolateral aspect of the thigh. In addition, 150 mg of prednisolone and 45.5 mg of pheniramine maleate were also given intravenously. The patient whose BP could not be measured and whose carotid pulse could not be taken was diagnosed as cardiac arrest, considering pulseless electrical activity (PEA).

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started and 1 mg adrenaline was administered intravenously to the patient whose arrest rhythm was PEA. After 2 minutes of CPR, the patient's rhythm was checked on the monitor. The patient's carotid pulse was checked after a regular and organized rhythm was observed. A return of spontaneous circulation (ROSC) was found in the patient with a carotid pulse. Meanwhile, her HR was 135

bpm, BP was 75/35 mmHg and etCO₂ pressure was 24 mmHg. The patient with tachycardia and hypotension was positioned and crystalloid fluid infusion was started at a rate of 10-20 ml kg⁻¹ h⁻¹. As vasopressor support, noradrenaline infusion was started at a dose of 0.2-0.5 µgr kg⁻¹ min⁻¹. The patient was kept intubated and taken to the intensive care unit (ICU). In the first 3 hours after being admitted to the ICU, a total of 2000 mL of crystalloid infusion was given, and after the hemodynamics of the patient stabilized, the noradrenaline infusion dose was also reduced and closed. Posterior-anterior chest X-ray was taken in the patient who underwent resuscitation and no pathology was detected. The patient, whose hemodynamic and respiratory parameters stabilized after approximately 4 hours, was extubated without any problem. Against the risk of delayed hypersensitivity reaction, the patient was transferred to the general surgery ward after being followed for 24 hours in the ICU. The planned elective surgery was postponed and detailed information was given about the cause of the allergic reaction before discharge.

DISCUSSION

Anaphylaxis is a systemic life-threatening hypersensitivity reaction, usually caused by mediators released from mast cells and basophils, and mediated by immunological mechanisms. Common causes include antimicrobials, NSAIDs, anesthetic agents, radiocontrast agents, nutrients, insect-bee and latex⁽²⁾. Anaphylaxis can lead to a variety of clinical manifestations, but cardiovascular collapse and respiratory failure are the most serious clinical conditions, as they are the most common causes of death. Urticaria and angioedema are the most common symptoms, but they may be delayed or absent, especially in rapidly progressive anaphylaxis. The faster the anaphylaxis occurs, the more likely the reaction will be severe and potentially life-threatening⁽⁶⁾. Although there are different scales that clinically classify the severity of anaphylaxis, the most commonly used one is the Ring-Messmer classification. According to this scale, life-threatening reactions are grade III, while cardiac arrests due to anaphylaxis are classified as grade IV.

In our case, sudden increase in airway pressure and difficulty in ventilation appeared as the first finding under general anesthesia, and skin findings appeared later. The rapidly progressive reaction caused cardiac arrest within minutes in our case (grade IV reaction according to Ring-Messmer). Both genetic and environmental factors play a role in determining which individual in the population will develop an allergic reaction to a particular drug, including the presence of atopy, age (less often in children and the elderly), comorbid medical conditions (asthma, epstein barr virus, HIV), previous drug exposure history and multiple drug allergy syndromes have been reported as risk factors⁽⁷⁾. Anaphylaxis usually presents as signs and symptoms within minutes of a stimulus, but some reactions may develop later (starting 30 minutes after exposure)⁽⁷⁾. Biphasic reactions occurring 1-72 hours after the first episode have also been reported⁽⁷⁾.

Vaso-vagal reaction is most commonly confused with anaphylactic reaction. The characteristic features of this reaction include hypotension, pallor, sweating, weakness and nausea-vomiting. It has features that allow it to be distinguished from anaphylaxis, especially by the absence of cutaneous symptoms and itching, and the presence of bradycardia instead of tachycardia. Other conditions to be considered in the differential diagnosis include vocal cord dysfunction, acute anxiety, myocardial dysfunction, local anesthetic toxicity, pulmonary embolism, foreign body aspiration, acute poisoning, hypoglycemia, and epileptic seizure. However, as in our case, these symptoms and findings may complicate the diagnosis due to decrease of normal physiological responses under general anesthesia and the inability of the patient to express her complaints.

Increased vascular permeability is a characteristic feature of anaphylaxis, therefore i.v. fluids and adrenaline are the cornerstone of treatment. The first drug to be used is intramuscular adrenaline⁽⁵⁾. In cases of refractory hypotension, dopamine or noradrenaline infusion can also be administered. Routine use of glucocorticoids and antihistamines is not recommended and there is conflicting evidence that they reduce the risk of biphasic anaphylaxis⁽⁸⁾. In the European Resuscitation Council guidelines, it is recommended to consider steroid use, especially in the case of asthma-like symptoms or resistant shock⁽⁵⁾. Steroid was administered to our case because of high airway peak pressure and the presence of widespread rhonchus. In addition, inotropic support therapy was initiated due to ongoing hypotension in the patient whose spontaneous circulation returned after CPR.

Antibiotic administration, which is an important cause of anaphylaxis, is generally recommended for patients scheduled for surgical intervention before skin incision⁽⁹⁾. Therefore, it is recommended that the antibiotic be given in the preoperative room or on the operation table. It is generally recommended to have an interval between anesthetic drugs to distinguish it from other agents that can cause anaphylaxis. The British Society of Allergy and Clinical Immunology's Standards of Care guidelines recommend that the dose be administered in gradual 2- to 10-fold increments from the test dose to the therapeutic dose to reduce the potential risk in parenteral administration, but the time to wait between drug administrations is unclear⁽¹⁰⁾. After general anesthesia induction and endotracheal intubation, iv antibiotic infusion was started in our patient. However, no test dose was administered prior to infusion. Although we apply a test dose for antibiotics in our standard anesthesia practice, the test dose application was skipped in this patient. The anesthesia team was checked after the event and the points that were found to be faulty were recorded. It is important to plan trainings and increase the number of certified providers for the effective diagnosis and treatment of anaphylaxis.

In the published guideline of the European Resuscitation Council, it is recommended to remove/stop the trigger first

in the management of anaphylaxis⁽⁵⁾. As first-line therapy, 0.5 mg intramuscular adrenaline and intravenous rapid infusion of crystalloids are recommended. The use of other vasopressor agents (including vasopressin, noradrenaline, metaraminol and phenylephrine) can also be considered in treatment-resistant patients, and glucagon can be administered in patients using beta-blockers. It is also recommended to consider steroid use in case of asthma-like symptoms or resistant shock. Extracorporeal CPR option is also included in the guideline for selected patients who are unresponsive to conventional CPR⁽⁵⁾.

In conclusion, rapid recognition and appropriate treatment are crucial for the successful management of anaphylaxis, especially under general anesthesia. In addition, it is important for the team to be ready for CPR, as cardiac arrest may occur rapidly in patients who develop anaphylaxis. The importance of pulse control and capnogram follow-up should be kept in mind, especially for these patients who can be arrested by pulseless electrical activity. Since biphasic anaphylaxis reactions may occur after the recovery of the first phase, patients should be kept in a unit where continuous observation and follow-up can be made. It is also recommended that these patients be consulted with an allergist/immunologist prior to discharge. Following treatment after any acute episode of anaphylaxis, the clinician should consider an analysis of the event and specifically the steps that can be taken to prevent future episodes. For patients with a history of anaphylaxis, providing medical alert identification may be helpful for subsequent procedures.

REFERENCES

1. Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R. Perioperative anaphylaxis: epidemiology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(Suppl 3):21–6.
2. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:259–73.
3. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121(1):172- 188.
4. Saritas A, Erbas M, Goven I, et al. Asystole after the first dose of ceftriaxone. *Am J Emerg Med* 2012;30:1321.e3-4.
5. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
6. Liberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and Management of anaphylactic practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
7. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
8. Liberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26.

9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78.
10. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x