

ANAFLAKSİ

Dr. Yıldız SARAÇLAR*

İlk kez 1902 de Portier ve Richet «sea anemone» toksini injeksiyonlarıyla immunize etmeye çalıştıkları köpeklerin, tekrarlayan injeksiyonlardan sonra beklenilmeyen ani bir reaksiyonla öldüklerini gözlemişler ve olaya «phylaxis» kelimesinin tam tersi olan, korunmasız anlamına gelen «Anafilaksi» adını vermişlerdir. Hiyeroglifleri tefsir edenlere göre Mısır Kralı Menes bir arı sokması sonucu ölmüştür (M.Ö. 2641). Kaydedilen ilk fatal anafilaksi olarak kabul edebileceğimiz bu olayın, ancak 40 asır sonra immunolojik bir mekanizmaya bağlı olduğu söylenebilmiştir. Anafilaksi maddenin birikmesini değil, duyarlı şahsa çok az dozda tekrar verilmesini gerektirir.

Anafilaktik reaksiyonlar lokal veya sistemik olabilir. Lokal reaksiyonda antijenle temas eden yerde ürtiker - anjiödem; sistemik reaksiyonda ise yaygın ürtiker - anjiödem, sirkülatuar kollaps, düz kas spazmı ve şok görülebilir. Akut sistemik anafilaksi ani, beklenmeyen, çok ağır ve fetal olabilen bir reaksiyondur. Coombs ve Gell'in allerjik reaksiyon sınıflandırmalarına göre Tip I hipersensitivite (ani, erken, anafilaktik tip) türündedir. Sıklıkla uygun target hücre üzerinde antijen - Ig E etkileşimi sonucu salınan kimyasal mediatörlerle oluşur. İmmünolojik olmayan kimyasal mediatör salınımının sebep olduğu benzer reaksiyonlar «Anafilaktoid» reaksiyonlar adını alır.

Etioloji ve Görülme Sıklığı: Her antijen ve hapten uygun şartlarda anafilaksiye sebep olabilir. Parenteral yolla verilen antijenler daha sıklıkla anafilaksi yaparlar. Oral, intarnazal, oftalmik, inhalasyon ve topikal yollar daha az risk taşır. Etiyolojik ajanları içeren eksiksiz bir liste düzenlenemez. Bu ajanlar kısmen Tablo I de gruplandırılmıştır. Bazı şahıslarda antijenin ilk verilisinde de anafilaksi görülebilir. Bunlar antijeni farkında olmadan almış (penisilin yapılan ineğin sütünün içilmesi gibi) veya çapraz reaksiyon veren bir antijenle önceden temas etmiş kişilerdir. At tüyüne allerjisi olan astmalılarda, kısırak sütü içen tatar çocuklarında veya at eti yiyenlerde at serumuna karşı duyarlılık daha çabuk ve sık gelişir. Fatal reak-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü Allerji Bölümü Başkanı

siyonlar sıklıkla injeksiyona bağlıdır. Serumla beliren fatal reaksiyonlardan sonra, 1929 da allerjen ekstreleriyle yapılan deri testine, hiposensitizasyona ve 1949 da penisilin injeksiyonuna bağlı fatal anafilaksi vak'aları yayınlanmıştır. Bazı infeksiyon hastalıklarının hiperimmün serumla tedavi edildiği 20 ci asrın ilk yarısında at serumu en sık anafilaksi nedeni iken, bugün ilaçlar ve böcek sokmaları ön sıraya geçmiştir. Günümüzde antilenfosit serum dışındaki serum tedavileri hiperimmün insan serumu ile yapılmaktadır.

Anafilaktik reaksiyona sebep olan ilaçların başında Penisilin gelir. 1970 yıllarında total anafilaktik reaksiyonların % 75 inden penisilin sorumlu tutulmuştur. Penisiline karşı beliren fatal olmayan anafilaktik reaksiyonların görülme sıklığı % 0.7 - 10, ağır anafilaktik reaksiyonlar % 0,04 - 0,10, fatal anafilaksi ise % 0.002 veya 7.5 milyon injeksiyonda birdir. Anafilaktik ilaç reaksiyonlarının önde gelen diğer nedenleri lokal anestetikler, radyopak boyalar, cephalosporinler ve diagnostik boyalardır (bromsulfalein). Urografik kontrast maddeye bağlı ölüm oranı bir milyon urografik çalışma için 8.6 dır. Anafilaksiye sebep olan besinlerden en sık suçlananlar kuru yemişler (özellikle yer fıstığı), deniz ürünleri, yumurta ve çilek türleridir. Genel olarak ağır anafilaktik reaksiyonlar 20 yaşdan sonra görülür. Hymenopteraya bağlı fatal anafilaktik reaksiyonların % 93 ü 19 yaşın üstünde görülmüştür. Mevcut verilere göre atopik popülasyonda anafilaktik reaksiyon görülme sıklığı fazladır.

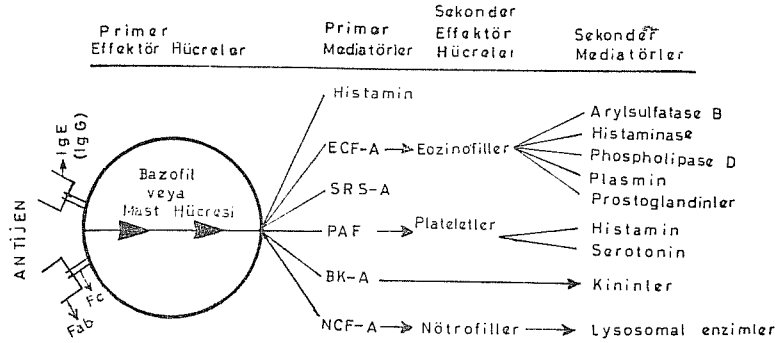
Tablo : I Etiolojik Ajanlar

Antibiyotikler	Heterolog serumlar	Lokal Anestetikler
Hormonlar	Polisakkaridler	Enzimler
Diagnostik ajanlar	Venomlar	Besinler
Allerjen ekstreleri	Homolog Kan Ürünleri	Karışık İlaçlar

Patoloji: Otopside uniform patognomik bir bulgu yoktur. Şok çok süratle geliştiğinde resusitasyon işlemleri, hipovolemi ve hipoksemi-nin devam süresi önem taşır. Genel olarak akut pulmoner hiperinflasyon, viseral konjesyon, pulmoner ve laringeal ödem, alveol içinde kanamalar, ârtiker ve anjioödem saptanabilir.

Patogenez: Antijene karşı yapılan Ig E (bazen Ig G) antikoriarı Fc parçaları ile bazofil ve mast hücrelerine yapışarak, anafilaksin bu primer hücrelerini duyarlı hale getirirler. Şahsın tekrar aynı antijenle karşılaşması halinde en az iki molekül antikor arasında antijenin köprü kurması ile hücre içinde, henüz her basamağı çok iyi aydınlatılmayan biyokimyasal değişiklikler gelişir ve Histamin SRS-A gibi kimyasal mediatörlerin masif salınımı olur (Şekil : 1). Bu salınım bazen değişik kompleman yolunun aktivasyonu ile oluşan anafilotoksinlere (C3a - C5a) bağlı olabilir. Bazan da antijenin direkt etkisi sa-

linima yol açar. Mediatörlerin değişik dokulardaki reseptörlere etkisi ile anafaksi semptomları belirir. İnsan anafaksisinde histaminin önemli rol oynadığı kesindir. Yalnız I. V verilen histamin etkisi sistemik anafaksi semptomlarından biraz farklıdır. Buna göre histaminden başka vazoaaktif maddelerde anafakside rol oynayabilirler. Kimyasal mediatörler farmakolojik olarak başlıca kapiler dilatasyon, vasküler permeabilitede artma, bronkospazm, yapışkan mukus sekresyon ve kan basıncında düşmeye yol açarlar.



Şekil 1 : Anafaksinin Potansiyel Mediatörleri ve Effektör Hücreleri

ECF - A : Anafaksinin eozinofil kemotaktik faktörü; SRS - A : Anafaksinin yavaş etkileyen maddesi (slow reacting substance ; PAF : Platelet aktive eden faktör; BK - A : Anafaksinin bazofil kallikrein'i; NCF - A : Anafaksinin nötrofil kemotaktik faktörü.

Antijenle tekrar karşılaşıldığında antijenin Ig E ler arasında köprü kurması sonucu hücre içindeki cAMP azalıp, cGMP yükselirken primer mediatörler salınır. Histamin ve SRS - A direkt etki gösterir. ECF - A tarafından olay yerine çekilen eozinofillerin içerdiği arylsulfatase B nin SRS - A yı, histaminase'ın histamin'i, phospholipase D nin PAF'ı inaktive ettiği ayrıca phospholipase D'nin prostoglandin biyosentezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. PAF ve NCF - A nın insan anafaksisindeki rolü bilinmiyor. Plazmin kompleman komponentlerinden ve fibrinden biyoaktif ürünlerin, BK - A plazma kininojeninden kininlerin yapılmasını sağlar.

Klinik Belirtiler: Anafaksi belirtilerinin şiddeti kazanılan duyarlılık derecesine, antijenin verilış yoiuna, türüne ve hatta dozuna bağlıdır. Semptomlar ne kadar erken belirirse o kadar ciddidir. Anafaktik reaksiyonlar hemen daima antijenin 2 ci veya sonraki verilışinde ortaya çıkar ve fatal reaksiyonlar çoğunlukla ilk 30 dakikada görülür. Yaşayabilen hasta'lar o anda sonlarının geldiği hissine kapıldıklarını söylerler. İlk belirtiler ağız ve yüzde uyuşukluk ve yanma hissidir Bu bütün vücudu kaplayan sıcaklık hissine dönüşür. Boğazda tıkanıklık, disfaji, göğüste sıkışma ve ağrı sıklıkla belirir. Hasta birden kızarır. Ürtiker - anjioödem, yaygın kaşıntı ve terleme sık görülür. Seste kalınlaşma ve çatallanma, inspiratuar stridor, nazal konjesyon, gözlerde kaşıntı, aksırık, wheezing ve solunum güçlüğü gelişebilir. Bulan-

tı, kusma, diare, karın ağrısı, uterus ve diğer düz adale kontraksiyonlarına daha az rastlanır. Bazan başlangıç ani şuur kaybı şeklinde olabilir. Muayenede hipotansiyon, zayıf kalp sesleri, taşikardi ,aritmisi, siyanoz; (dil, dudak, farinks ve larinks ödemleri) saptanabilir. Hasta ortopedik olabilir. Kardiorespiratuar arrest fatal sonlanabilir. Ölüm sıklıkla üst solunum yolu obstrüksiyonu veya ağır sirkulatuar kollapsa bağlıdır.

Atopik bünyelilerde test veya tedavi amacıyla verilen allerjen ekstreleri yapısal (konstitüsyonel) reaksiyonlara yol açabilir. Şişlik, kızartı ve kaşıntı şeklinde beliren lokal reaksiyon tedaviye yön verir. Sistemik olanlar el ayakları, dudaklar, damak ve burunda şiddetli kaşıntı, yüzde ani kızarıklıkla başlar. Yaygın ürtiker, mevsimel nezle semptomları, ağır dispne ve astmatik solunum gelişebilir. Hemen acil tedaviye başlanmazsa sirkulatuar yetmezlik, şok ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle allerji kliniklerinde hastalar injeksiyondan sonra en az 30 dakika bekletilirler. Bazan da şok ve sirkulatuar kollaps çok ani belirir. Hasta daha iğne dışarı çekilmeden şuurunu kaybedebilir.

Laboratuvar Bulguları : Sistemik anaflaktik reaksiyonların önceden tahmin edilmesi güç ve başlangıcı da ani olduğundan çok az laboratuvar testi yapılabilir. Aşağı solunum yollarında bir obstrüksiyon varsa akciğer grafisinde hiperaerasyon veya ataletazi, şok, varsa hemo-konsantrasyon gösterilebilir. EKG de miyokardial iskemi veya infarktüs geçici atrial fibrilasyon ve dal blokları saptanabilir.

Ayırıcı Tanı : Anaflaktik reaksiyonların bazan aşağıdaki klinik durumlardan ayırdedilmeleri gerekebilir.

Vazovagal Kollaps : Siyanoz, solunum güçlüğü yok, renk soluk, nabız yavaş.

Hereditör anjiödem : Aile hikayesi var. Antijen uyarısı ve C1 esteraz inhibitör aktivitesi yok.

Serum Hastalığı : Serum verildikten 6 - 21 gün sonra belirir. Ürtiker, ateş, lenfadenopati, artrit, bazan da nefrit, ödem, nörit görülebilir.

Soğuk Ürtikeri : Soğukla temasdan sonra görülür, buz küp testi pozitifdir.

Anaflaktoid reaksiyonlar : Ig E aracılığı ile oluşmazlar. Bunun dışında ayırım yapılamaz. Aynı şekilde tedavi edilirler. Ayrıca şokda gelen her hastada Anaflaktik şok ayırıcı tanıda düşünülmelidir

Korunma: En iyi korunma yolu, saptanan etiyolojik antijenin ve onunla çapraz reaksiyon verebilecek olanların eliminasyonudur. Bunun için ilaç ve besin paketleri hatasız etiketlenmeli ve içerdikleri madde-

ler ayrıntılarıyla belirtilmelidir. Hasta ve ailelerinde atopi ve ilaç reaksiyonu iyi soruşturulmalı, hastaya verilen ilaçlar (özellikle penisilin saptanmalı, penisilinle çapraz reaksiyon gösterenler (6 APA kökü ve B loktam halkası taşıyanlar gibi) hatırdâ tutulmalıdır. Eğer şüpheli penisilin reaksiyonu hikayesi varsa penicilloyl - polylysine ve penicillin G ile deri testi yapılabilir. Ancak bu testin de reaksiyona neden olabileceği ve % 100 güvenilir olmadığı unutulmamalıdır. Duyarlı olduğu düşünülen şahısların kesin indikasyon dışında ilaç almaları yasaklanmalıdır. İlaça bağlı anafilaksi insidansı sadece gerekli olduğunda ilaç kullanmakia azaltılabilir.

Hymenoptera'ya duyarlı şahısların arıların bulunduğu yerlerden uzak durmaları, arıları cezbeden renk ve kokulardan kaçınmaları, spesifik venomla hiposensitizasyon tedavisine alınmaları gerekir. Kesin saptanan allerjiler hastaların taşıdıkları özel kart veya bileziklerde belirtilir. Hastaların durumun önemini iyi anlamaları ve kabullenmeleri, yanlarında içine adrenalin, antihistamin, steril enjektör ve turnike konulmuş bir acil kutusu bulundurmaları gerekir. At serumuna duyarlı olanlarda pasif immunizasyon, hiperimmün insan serumu ile yapılmalı; insan serumu bulunmadığı takdirde at serumu desensitizasyon metodu ile verilmelidir.

Tedavi: Anafilaktik reaksiyonlarda ölümün sıklıkla ilk yarım saatte belirmediğini gözönüne alarak tedaviye anında başlanması gerekir. Tedavinin başarısı önceden alınan önlemlere dayanır. Özellikle hastaya uygulanacak risk taşıyan bir injeksiyondan önce anafilaksi tedavisi için gerekli hazırlık yapılmalıdır. El altında bulundurulması gereken «acil takımı» şunları içerir : 1/1000 lik adrenalin (epinephrine), steril iğne ve enjektörler, turnike, aminophylline, antihistamin kortikosteroidler, İ.V. mayiler, (serum fizyolojik, % 5 lik dextrose), lavarterenol, oksijen ve mümkünse entotrakeal aspirasyon için aletler, aspirasyon kataterleri, trakeostomi takımı, xylocaine, defibrilatör Sistemik reaksiyonun ilk belirtisi görüldüğü anda başlanılacak tedavi şeması Tablo : 2 de gösterilmiştir.

Adrenalin anafilaksi tedavisinin en önemli ve ilk seçilecek ilacıdır. Bu ilaç kimyasal mediatörlerin düz adale ve diğer doku hücrelerine etkisinin farmakolojik antagonistidir. Tedavi şemasının 4 nolu basamağında da belirtildiği gibi antijen injeksiyonu I.M. yapılmışsa, injeksiyon yerine adrenalin yapılmaz. Çünkü adrenalin subkutan damarlarda konstrüksiyon yaparak antijen absorpsiyonunu azalttığı halde, iskelet kaslarının damarlarında dilatasyon yaptığından absorpsiyonu artırabilir. Şemadaki ilk 4 basamağın uygulanması sıklıkla hafif sistemik reaksiyonları durdurmak için yeterlidir. Buna rağmen İ.V. mayi çok acilen hemen başlanmalı ve gerektiği anda

ilaçlar için İ.V. yol açık bulundurulmalıdır. Nabız, kan basıncı ve solunum çok yakından izlenir (mümkünse monitorla). Kardiyak veya periferel kollapse bağlı hipotansiyon teşekkülü, orijini ne olursa olsun, kötüye gidiş işaretidir. Şayet hasta şok'da ise, adrenalin İ.V. verilir. Oksijen vermeye erken başlanmalıdır. Hipoksemi miyokard irritabilitesini artırır. Aminofilin injeksiyonu yavaş yapılmalıdır. Sü-ratli injeksiyon ağır hipotansiyon'a yol açar. Kortikosteroidler, etkileri 3 - 8 saatte başladığından(özellikle uzamış reaksiyonlarda kullanılır. Astma, larinks ödemi ve hipotansiyon tedavisindeki önemleri dikkate alınarak reaksiyonların hemen önlenemediği ağır vak'alarda erken kullanılmaları yararlıdır. Hipotansiyonun kardiyak orijinli olduğu durumlarda seçilecek ilaç isoproterenoldür. Bu ilaç periferel vazodilatasyon yaparak hipotansiyon ve kardiyak aritmiye yol açabilir. Bu yönden uyanık olmak, hastayı monitor ile izlemek ve resüsitasyon için hazırlık yapmak gerekir.

Prognoz : Antijenle temasdan sonra semptom ne kadar geç başlarsa prognoz o kadar iyidir. İlk 30 dakika içinde hasta ölmemişse fatal sonuçlanma şansı azalır. Hasta bir kaç saat içinde veya en geç 3 günde iyileşir. Aynı antijene bağlı, tekrarlayan reaksiyon genel olarak bir öncekinden daha ağırdır. Bununla beraber arı sokmasına bağlı ağır reaksiyondan bir kaç ay sonra, bu kuralın aksine, reaksiyonsuz sonlanan arı sokmalarına da rastlamak mümkündür.

Tedaviye ne kadar erken başlanırsa prognoz o kadar iyidir. Fakat en iyi şartlarda, devamlı bakım odasında dahi ölüm görülebilir.

Tablo : 2
Anafaktik Reaksiyonların Tedavisi

1. Hastayı başı aşağı olmak üzere sırt üstü yatırınız.
2. Derhal 1/1000 lik Adrenalin (Epinephrine)'den 0.1 - 0.5 mg. İ.M. yapınız Bu kısmı ozunuz (Çocuk dozu 0.01 mg/kg). Gerekirse bu doz 10 - 15 dakikada tekrarlanabilir.
3. Ekstremitlere uygulanan enjeksiyona bağlı Anafaktik reaksiyonlarda enjeksiyon yerinin hemen üstüne bir **Turnike** tatbik ediniz. Turnikeyi her 5 - 10 dakikada bir gevşetiniz.
4. Reaksiyon subkütan bir enjeksiyona bağlı olarak meydana gelmişse, enjeksiyon noktasına da 1/1000 lik **Adrenalin**'den 0.1 - 0.3 mg Subkütan veriniz. Enjeksiyon İ.M. ise Adrenalin yapmayınız.
5. Yukarıdaki önlemlerle reaksiyon durdurulamamışsa, hastaya hemen **İ.V. % 5 lik Dekstroz** takınız. Üç dakikada gidecek şekilde İ.V. bir ampul **Antihistaminik** yapınız. (Erişken dozu iki ampul).

6. Ağır şok tehlikesi beliriyorsa 10 ml serum fizyolojik ile sulandırılmış 0.1 0.2 mg Adrenalin'i çok yavaş İ.V. veriniz.
7. Bronkospazm varsa ve kan basıncı da düşük değilse, 3 - 6 mg/kg Aminofilin'i 20 cc serum fizyolojik içinde 10 - 15 dakikada gidecek şekilde İ.V. veriniz.
8. Solunum güçlüğü ve siyanoz varsa Oksijen veriniz.
9. Reaksiyon devam ediyorsa, İ.V. Kortikosteroid veriniz. (Hemen 100 mg ve 24 saatte 300 mg Hidrokortizon veya eşdeğeri).
10. Şiddetli Laringeal Obstrüksiyon bulguları varsa, Endotrakeal entübasyon veya Trakeostomi gereklidir.
11. Vazomotor Kollaps ile birlikte Hipotansiyon varsa % 5 lik Dekstroz içinde Levophed (Levarterenol Bitartrate) veya Aramine (Metaraminol). İ.V. veriniz. (Levophed litrede 4 - 8 mg. Aramine ise 500 ml' de 25 - 200 mg olarak hazırlanabilir. İlacın verilmiş hızı kan basıncına göre ayarlanır).
12. Yukarıdaki tedaviye cevap alınamıyorsa Santral Venöz Basıncı (SVB) ölçünüz.
 - a. SVB düşük ise (0 - 12 cm/H₂O) plazma veya Kolloidal mayı veriniz.
 - b. SVB 12 cm/H₂O dan yüksekse 1 mg İsopterenol'u 500 ml % 5 Dekstroz ile sulandırıp dakikada 0.1 - 0.25 mikrogram gidecek şekilde çok yavaş olarak İ.V. veriniz. (Hastayı Monitör ile izleyiniz, Resusitasyon için gerekli önlemleri alınız).
13. Metabolik Asidoz düşünüldüğünde hemen 1 - mEq/kg Sodium Bikarbonat İ.V. veriniz.

K A Y N A K L A R

1. Crieep, L.H. : Allergy and Clinical Immunology Grune and Stratton. New York. San - Francisco. London, 1976, ps. 503 - 506, 522, 536
2. Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A. and Lachmann J.P. : Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific Publications. Oxford - London. Edinburg. Belbourne 1975, ps. 903 - 912
3. Middletonjr., E., Reed, C.E. and Ellis, E.F. : Allergy Principles and Practice. The C.V. Mosby Company, Saint - Louis. 1978, ps. 563 - 573.
4. Patterson, R. : Allergic Diseases. J.B. Lippincott Company, Philadelphia Toronto. 1972, ps. 327 - 340
5. Samter. M. : Immunological Diseases. Little Brown and Company. Boston. 1971, ps. 416, 768, 820, 906
6. Speer, F., Dockhorn, R.J. : Allergy and Immunology in Children. Charles C. Thomas Publisher. Springfield. Illinois. 1973, p. 591
7. Vaughan, V.C., Mc Kay R.J., Behrman R.E. : Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London, Toronto. 1979, p. 640.