

Çocuklarda Anafilaksi'nin Tanı ve Tedavisine Güncel Yaklaşım

Current Approach to the Diagnosis and Management of Anaphylaxis in Children

Öz

Anafilaksi, yaşamı tehdit eden ve ölümlü sonuçlanabilen ani başlangıçlı sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Anafilaksi sıklığı son yirmi yılda tüm dünya genelinde önemli oranda artmıştır. Anafilaksi klinik bir tanı olmasına rağmen ortaya çıkan hiçbir belirti ve bulgu anafilaksiye özgün değildir. Aynı zamanda akut dönemde tanıyı doğrulayabilecek ve rutin pratikte kullanılacak altın standart bir laboratuvar testte yoktur. Geliştirilmiş klinik tanı kriterleri tanısız sorunların çözümüne önemli oranda katkıda bulunmuş olsa da halen klinik pratikte birçok olgunun tanısı atlanabilmektedir. Anafilaksi tedavisi acil bir durumdur ve tek hayat kurtarıcı tedavi adrenalindir. Anafilaksiye bağlı ölümler için bilinen en önemli neden adrenalinin uygulanmaması ya da geç uygulanmasıdır. Bu nedenle anafilaksi tanı kriterlerini karşılayan her hastada adrenalini vakit kaybedilmeden uygulanmalıdır. Antihistaminler ve kortikosteroidler hiçbir zaman adrenalini yerine kullanılmamalıdır. Mutlaka her hastanın bir izlem süresi olmalıdır. Taburcu edilmeden önce hasta ve/veya ebeveynlere tetikleyicilerden kaçınma/korunma yöntemleri anlatılmalı, acil durum hazırlığı tamamlanmalı ve uzun süreli izlem için allerji kliniklerine konsülte edilmelidir.

Abstract

Abstract: Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is rapid in onset and may cause death. Its prevalence has increased dramatically throughout the world over the last two decades. Although anaphylaxis is a clinical diagnosis, there are no specific signs or symptoms that are diagnostic for anaphylaxis. Further, there is no gold standard laboratory test that can confirm the diagnosis in the acute phase and can be used in routine practice. Although improved clinical diagnostic criteria have contributed significantly to the resolution of diagnostic problems, diagnosis of many cases can still be missed in clinical practice. Anaphylaxis is a medical emergency and the only life-saving treatment is adrenaline. The most important cause of anaphylaxis related death is no or delayed administration of adrenaline. Adrenaline should be administered without any loss of time in any patient who meets the diagnostic criteria for anaphylaxis. Antihistamines and corticosteroids should never be used instead of ad-

Doç. Dr. Mustafa ARGA¹

Prof. Dr. Koray HARMANCI²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları BD

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa ARGA
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, 34722, Kadıköy/İstanbul

Tel/phone: +90 216 566 96 74

mail: mustafarga@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

anafilaksi, adrenalin, çocuk, tanı, tedavi

Keywords:

anaphylaxis, epinephrine, child, diagnosis, therapy

Geliş Tarihi - Received
15/01/2018

Kabul Tarihi - Accepted
09/02/2018

renaline. Every patient should have a certain follow-up time. Patients and/or parents should be instructed for trigger avoidance/prevention before discharge, emergency preparedness should be completed and allergists should be consulted for long-term follow-up.

Giriş

Anafilaksi immün ve immün aracılı olmayan mekanizmalar sonucunda mast hücre ve bazofillerden mediyatörlerin salınması sonucunda aniden ortaya çıkan ve ölümcül olabilen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (1-4).

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Günümüzde anafilaksi sıklığı tam olarak bilinmese de son dönemde önemli oranda artış göstermiştir. Bunda besin allerji sıklığındaki eş zamanlı artış önemli bir faktördür. Aynı zamanda modern-kentsel yaşam ve çevresel kirliliğe maruziyet diğer ilişkili faktörlerdir (5-8). Liew ve arkadaşlarının yaptığı on yıllık karşılaştırma çalışması, besin ilişkili anafilaksi sıklığının %350; ilaç ilişkili anafilaksi sıklığının ise %150 artış gösterdiğini ortaya koymuştur (9). Son Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin (EAACI) çalışma raporunda yaşam boyu görülme prevalansı % 0.3 olarak saptanmıştır (10). Anafilaksi gelişiminde rol oynayabilen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri yaş, eşlik eden astım varlığı, mastositoz, beta-blokör ve/veya ACE inhibitör kullanımıdır (Tablo 1) (4,5).

Etiyoloji

Yaşlara göre anafilaksi nedenlerinin sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte tüm yaş gruplarında arasında besinler en sık nedendir. Bunu ilaçlar ve böcek sokmaları (venom allerjisi) takip eder. Çocukluk ve genç erişkin dönemde besinler, erişkin ve yaşlılarda ise ilaç ve böcek sokmaları daha sık nedenler olarak saptanır. Yaşanılan coğrafya ve beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermekle birlikte yer fıstığı ve diğer kabuklu kuruyemişler, süt, yumurta, buğday, soya, balık ve diğer kabuklu deniz ürünleri en sık anafilaksiye neden olan besinlerdir ve bunlar besinlere bağlı anafilaksilerin yaklaşık %90'ından sorumludur. Uzak Doğu'da pirinç, karabuğday; Orta Doğu'da susam daha sık nedenler olarak görülmektedir (1-8).

Bütün ilaçlar anafilaksi nedeni olabilir. Penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotikler ilaçlara bağlı gelişen anafilaksilerin en sık nedenidir. Aspirin ve diğer non-steroidalanti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) antibiyotikler-

den sonra en sık sorumlu tutulan ilaçlardır. Perioperatif gelişen anafilaksilerin en yaygın nedeni kas gevşeticilerdir, daha az sıklıkla hipnotikler, antimikrobial ilaçlar ve opiyatlardır. Ayrıca son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlayan monoklonal antikorlar (infiximab, cetuximab, tocilizumab, omalizumab), kemoterapötikler (asparaginazlar, karboplatin, taksanlar) radyokontrast maddeler, intravenöz immünglobülin, immünoterapide kullanılan alerjenler de daha nadir olarak görülen ilaç ile ilişkili nedenlerdir (6,7).

Tablo 1. Anafilaksi için risk faktörleri

Yaş

Süt çocukluğu dönemi
Adölesan dönem
Doğum süreci
Yaşlılık dönemi

Eşlik eden hastalık öyküsü

Astım ve diğer solunum sistemi hastalıkları
Kardiyovasküler sistem hastalıkları (kronik koroner hastalığı, hipertansiyon)
Mastositoz veya diğer klonal mast hücre bozuklukları
Depresyon veya diğer psikiyatrik bozukluklar
Allerjik rinit ve/veya atopik dermatit

Kullanılmakta olan medikal tedaviler

Beta ()-blokörler
Anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri
Sedatif/hipnotik/antidepresan ilaçlar

Diğer faktörler

Egzersiz
Akut enfeksiyonlar
Ateş
Emosyonel stres
Seyahat
Menstrüasyon dönemi

Venom allerjisi en sık üçüncü anafilaksi nedenidir ve ülkemizde arı sokmalarına bağlı venom anafilaksisi sık görülür. Birçok günlük yaşam ve sağlık malzemelerinde bulunan lateks bir diğer önemli anafilaksi nedenidir. Özellikle spina bifida gibi konjenital anomalilere sahip olan ve birden fazla ameliyat geçiren çocuklarda lateks allerjisi daha sık görülür. Daha nadir olarak egzersiz ve diğer fiziksel faktörler (soğuk, sıcak, güneş ışığı) de anafilaksi gelişimine neden olabilir. Ancak tanısız değerlendirmelere rağmen olguların beşte birinde bir neden bulunamaz ve bunlar idiyo-patik anafilaksi olarak tanımlanır (1-7).

Klinik Bulgular ve Tanı:

Anafilaksi kliniğini oluşturan belirti ve bulguların sistemlere göre dağılımı ve şiddeti her hastada hatta aynı hastanın farklı ataklarında önemli farklılıklar gösterebilir (Tablo 2) (1-4). Anafilakside en sık cilt ve mukoza tutulumu görülür. Ancak deri bulguları olmaksızın da anafilaksi gelişebileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır (2). Solunum sistemi bulguları cilt bulgularından sonra ikinci sıklıkla gelişir ve çocukluklarda anafilaksiye bağlı ölümün en sık nedenidir (11). Reaksiyonun şiddetine bağlı olarak bulgular, hışırtı, burun akıntısı, genizde kaşıntı hissinden stridor, hışırtı, solunum güçlüğü, siyanoz ve solunum yetmezliğine kadar ilerleyen bir yelpazede görülebilir. Kardiyovasküler sistem tutulumu olguların yaklaşık %30-40'ında ortaya çıkar. Sık gözlenen bulgular taşikardi, zayıf nabız, aritmi, vasküler kollaps ve hipotansiyondur. Anafilakside kardiyak bulgular değişken olabilir. Karakteristik olarak taşikardi vardır ve böylece vazovagal senkop tanıyı ayırt edilebilir. Ancak nadiren iskemi nedeniyle sol ventriküldeki Bezold-Jerish kardiyak inhibitör refleksin aktive olmasıyla bradikardinin de kliniğe eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Kardiyak tutulum ise erişkinlerde anafilaksiye bağlı ölümün en sık nedenidir. Ani başlayan, kramp tarzında karın ağrısı, genellikle buna eşlik eden tekrarlayıcı ve fişkırtı tarzda kusma ve şiddetli ishal gastrointestinal sisteme ait bulguları oluşturur. Diğer semptomlara oranla daha nadir görülmekle birlikte, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı baş ağrısı, konvülsiyon, bilinç bu-

lanıklığı, sersemlik hali, bayılma, küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri, sınırlılık, anlamsız ağlama nöbetleri gelişebilir (6-11).

Günümüzde anafilaksi tanısında kullanılacak altın standart bir laboratuvar test veya biyobelirteç bulunmamaktadır. Ayrıca rutin klinik pratikte bunların sonuçlarına hızlıca ulaşılamaz. Bu nedenle anafilaksinin akut tanı ve tedavisini yönlendirme özelliği taşımazlar. Bu nedenle anafilaksi tanısı öykü ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle konulur (6,7). Ancak anafilakside ortaya çıkan kırtan fazla belirti ve bulgu tanımlanmış olmasına rağmen bunların hiçbiri anafilaksiye özgül değildir (2-4). Bu durum önemli oranda hasta tanısının gecikmesine ya da atlanmasına ve buna paralel olarak tedavide gecikmeye yol açmıştır. Bu nedenle 2006 yılında Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) ve Besin Alerjisi ve Anafilaksi İletişim Ağı (FAAN) tarafından düzenlenen uluslararası ikinci anafilaksi tanı ve yönetimi sempozyumunda anafilaksi tanısını koymayı kolaylaştıracak klinik kriterler geliştirilmiştir. (Tablo 3) (13). On yılı aşkın süredir kullanılmaya başlanan bu tanı kriterlerinin tanısız duyarlılık ve negatif prediktif değerleri retrospektif analizlerde sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur (3).

Klinik kriterlerin belirlenmiş olmasına rağmen klinik tablonun değişkenlik göstermesi tanıyı güçleştirebilir. Anafilaksi bazen hipotansiyon veya bilinç kaybı gibi ağır belirtiler olmadan hafif belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir.

Tablo 2. Anafilaksinin klinik belirti ve bulguları

Belirti ve bulgular	%
Deri Ürtiker ve anjioödem Flushing (kızarıklık) kaşıntı Konjonktival eritem, göz yaşarması	80-90
Solunum sistemi Burun. Kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hışırtı Larinks: darlık hissi, disfoni, sese kabalaşma, havlar tarzı öksürük, stridor Akciğer. Nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük, hırıltı, siyanoz	60-70
Kardiyovasküler sistem Çarpıntı, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, hipotansiyon, sfinkter kontrolün kaybı, şok, arrest	30-45
Gastrointestinal sistem Bulantı, kusma, ishal, kramp tarzı karın ağrısı	25-30
Nörolojik sistem İrritabilite, huzursuzluk, ani davranış değişiklikleri, aşırı ağlama, baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyon, konfüzyon, ölüm hissi	10-15
Diğer Ağızda metalik tat, uterus kasılma	

lir. Bu nedenle hekimlerin anafilaksinin dinamik-değişken tablosunu ve ilerlemesini tanıması çok önemlidir. Hekim ani başlangıçlı klinik semptom ve bulguları olan bir hastada tedavide gecikmeye neden olmayacak şekilde öyküyü öğrenmeli ve tüm sistemleri değerlendirilmelidir (1-4). Anafilakside klinik belirti ve bulgular alerjen oral yolla alınmış ise genellikle iki saat içinde, parenteral yolla alınmış ise yarım saat içinde ortaya çıkar. Özellikle besin alerjisine bağlı oluşan reaksiyonların çok daha kısa sürede gelişebileceği ve reaksiyon ne kadar hızlı gelişirse atağın da o kadar şiddetli olabileceği unutulmamalıdır (3).

Özellikle cilt ve mukoza tutulumu olmayan ani kollaps ve şok tablosu gelişen olgularda tanıyı doğrulamak veya ayırıcı tanı yapmak için laboratuvar testlerinden faydalanılabilir. Günümüzde serum triptaz, plazma histamin ve idrar histamin metabolit düzeyleri sıklıkla bu amaçla kullanılan testlerdir. Bu biyobelirteçlerden hangisinin kullanılacağına karar verilirken reaksiyon sonra geçen süre mutlaka dikkate alınmalıdır. Serum triptaz düzeyinin anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan en geç üç saat içinde, plazma histamin düzeyine ise ilk bir saat içinde bakılması önerilir. Alınan kan örnekleri en kısa sürede santrifüj edilmeli ve analiz edilene kadar -20° C saklanmalıdır. Anafilaksi sırasında seri triptaz ölçümünün bir kez ölçülen triptaz düzeyine göre tanıya daha fazla yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle reaksiyondan sonraki ilk üç saat içinde ve klinik bulgular düzeldikten 24 saat sonra olmak üzere en az iki kez serum triptaz düzeyi ölçülmesi önerilir. Akut dönemde ölçülen triptaz düzeyinin bazal değere göre yükselme oranı ve reaksiyon sonrası normal kan düzeylerine dönmesi hem tanıyı doğrulanması hem de ayırıcı tanıda mast hücre klonal

bozukluklarının belirlenmesi için son derece önemlidir. İdrar histamin metabolit (N-metil histamin, N-metil imidazol) düzeylerinin ise ilk 24 saatte toplanan idrar örneğinde ölçülmesi önerilir. Trombosit aktive edici faktörün (PAF), triptaz ve histamin ile karşılaştırıldığında klinik şiddet ile daha iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ancak PAF düzeyleri PAF-asetil hidrolaz tarafından 15-20 dakika içinde hızla yıkılmaktadır. Bu nedenle anafilaksi tanısında kullanımı zordur (2).

Anafilaksi öyküsü olan her hastada, öyküde şüphe edilen tetikleyici ajanlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde deri prik testi ve serum alerjen-spesifik IgE düzeylerinden yararlanılır (6,7). Bu testler tanı şüphesini doğrulamak, bilinmeyen nedenleri tanımlamak ve yeni atakların önlenmesini sağlamak için gereklidir. Ancak bu testlerin sonuçları mutlaka olgunun öyküsü dikkate alınarak yorumlanmalıdır (1). Anafilaksi sonrası refrakter dönemde yapılan deri testleri negatif olabilir. Klinik reaksiyon öyküsü ile deri testi arasında uzun bir zaman geçmişse tetikleyici ajana karşı duyarlılık kaybolabilir. Bu nedenle deri testlerinin reaksiyondan sonraki 1.-6. aylar arasında yapılması önerilir. Deri prik test sonucu negatif ise intradermal testler uygun alerjenlerle (ilaç, venom) yapılabilir (14-16). Serum alerjen spesifik IgE ölçümlerinin avantajı hem akut atak hem de sonraki dönemde tanısalla amaçla kullanılabilmesidir (2). Kanitatif ölçüm yapılabilen ImmunoCap (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Sweden) gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, alerjen deri test yanıtının veya serum spesifik IgE düzeyinin, bu allerjenle tekrar karşılaşıldığında gelişebilecek anafilaksi atağının şiddetini veya ölüm riskini ön görmediği unutulmamalıdır (3).

Tablo 3. Anafilaksi tanı kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisine sahip olguda anafilaksi olasılığı yüksektir.

1. Akut olarak (dakikalar veya saatler içerisinde) deri, mukoza veya her ikisine ait tutulum bulgularına (örn, jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula) aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi

- Solunum sistemi tutulumu (örn, dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn, hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)

2. Hastanın olası alerjenle temas sonrası hızla (dakikalar veya saatler içinde) aşağıdakilerden en az iki veya daha fazlasının ortaya çıkması

- Deri ve mukozal dokunun tutulumu (örn, jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudak/dil/uvula)
- Solunum sistemi tutulumu (örn, dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya ilişkili semptomlar (örn, hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
- Dirençli gastrointestinal sistem semptomları (örn, kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)

3. Hasta için bilinen alerjenle temas sonrası (dakikalar veya saatler içinde) kan basıncında düşme

- Bebekler ve çocuklar: *Düşük sistolik kan basıncı (yaşa özgül) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme
- Erişkin: Sistolik kan basıncının 90 mm-hg'dan veya hastanın bazal değerinden %30 daha az olması

Anafilakside kliniği ağırlaştırıcı ve ölüm riskini artıran bazı faktörler belirlenmiştir (17-20). Çocukluk çağındaki en önemli faktörlerden birisi yaştır (5). Özellikle süt çocukluğu döneminde klinik belirtilerin tanımlanmasında zorluklar yaşanır (21). Bu yaş grubundaki klinik belirtilerin bir kısmı başka birçok nedene bağlı olarak da ortaya çıkabilir ya da doğal hareketleri olabilir. Anafilakside ortaya çıkan “yaygın kızaklık (flushing)”, ses değişikliği ve morarmanın ağlama krizleri sırasında da gelişebilmesi, sfinkter kontrolünün olmaması nedeniyle idrar ve gaita kaçırma gibi bulguların anafilaksi lehine değerlendirilememesi ve bazen hipotansiyon gibi bulgularını değerlendirmede yaşanacak sorunlar bu yaş grubunda tanının atlanmasına ve/veya tanı ve tedavide önemli gecikmelere neden olmaktadır (21). Adölesan yaşta, bilinen tetikleyicilerden uzak kalma konusundaki dikkatsizlikler, tutarlı olmayan davranışlar ve önerilen adrenalin otoenjeksiyonları yanında taşımamaları riski artıran en önemli faktörlerdir (5). Astım, özellikle şiddetli ve kontrolsüz olduğunda çocukluk çağında anafilaksi şiddetini ve ölüm riskini artıran en önemli komorbid hastalıktır (1-4). Ölümle sonuçlanan anafilaksili olgu raporlarının büyük bir kısmında eşlik eden astım varlığı bildirilmektedir (17,22). Özellikle erişkin dönemde eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve bunların tedavisi nedeniyle β -blokör ve ACE inhibitörlerinin kullanımı da riski artırmaktadır (15,16,18).

Ayrııcı Tanı

Anafilaksin farklı sistemleri tutması ve klinik bulguların değişken şiddette olabilmesi nedeniyle Tablo 4’de gösterilen klinik durumlardan ayrııcı tanısının yapılması gereklidir. Akut jeneralize ürtiker, akut astım krizi, vazovagal senkop, panik atak ve yabancı cisim aspirasyonu ayrııcı tanının sıklıkla yapılacağı durumları oluşturur. Ayrııcı tanı yapılırken hastanın yaşı mutlaka dikkate alınmalıdır (1-7).

Tedavi

Anafilaksi yaşamı tehdit edebilen tedavisi acil durumdur (1-4). Bu nedenle sağlık kuruluşlarında anafilaksi tedavisinde kullanılacak tüm ilaç ve araçlar eksiksiz, her an kullanmaya hazır şekilde bulundurulmalıdır (Tablo 5) (23). Anafilaksi tedavisi bir ekip işidir ve bu ekipteki tüm sağlık çalışanları uygulamalar, tedavi ve görev paylaşımları konusunda eğitilmiş olmalıdır (23). Tüm hastalarda ilk yapılması gerekenler havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması ve vakit kaybedilmeden tek hayat kurtarıcı tedavi olan adrenalinin uygulamasıdır (1-7,23) (Tablo 6). Eş zamanlı olarak alerjene maruziyet hemen kesilmelidir (örneğin arı sokması söz konusu ise arının iğnesi çıkarılmalı, almakta olduğu ilaç durdurulmalı, ağız içerisindeki besin çıkarılmalı). Hasta hiçbir zaman ayağa kaldırılmamalı, solunum sıkıntısı oluşturmuyorsa sırt üstü ve bacakları yukarı kaldırılmış şekilde yatırılmalıdır. Bulantı veya

Tablo 4. Anafilakside ayrııcı tanı

<p>Sıklıkla ayrııcı tanı gerektiren durumlar Akut jeneralize ürtiker Akut astım krizi Vazovagal senkop Panik atak Yabancı cisim aspirasyonu Kardiyovasküler hastalıklar (Myokard infarktüsü, pulmoner embolizm) Nörolojik hastalıklar (konvülsiyon, serebrovasküler olaylar)</p>	<p>Organik olmayan hastalıklar Vokal kord disfonksiyonu Munchausen’s stridor Globulus Histicus Şokun diğer formları Hipovolemik Kardiyojenik Endotoksik (septik) Hipoglisemik Diğer (örn, spinal kord yaralanması)</p>
<p>Postprandiyal sendromlar Pollen-besin sendromu (oral alerji sendromu) Scrombidozis Monosodyum glutamat Sülfidler</p>	<p>Endojen Histamin fazlalığı Mastositozis/klonal mast hücre bozuklukları Bazofilik lösemi Hidatik kist</p>
<p>Flushing sendromları Karsinoid sendrom Perimenopozal Tiroid medüller karsinom Otonomik epilepsi</p>	<p>Diğer nedenler Hereditör anjiyoödem Ürtikeryal vaskülit Feokromasitoma Kapiller kaçış sendromu</p>

kusma varsa aspirasyonu önlemek için baş sol yana dönük şekilde olmalı, yatar pozisyonda solunum sıkıntısı geliyorsa hasta oturur pozisyona getirilmelidir. Tüm hastalara 6-10 L/dk oksijen desteği sağlanmalıdır (23).

Adrenalin anafilaksi tedavisinde hayat kurtarıcı tek ilaçtır (24). Adrenalin sulandırılmadan 0.01 mg/kg dozunda (maksimum doz 0.5 mg) uyluğun ön-yan tarafına (vastus lateralis kası) intramusküler (i.m) uygulanmalıdır. Sonraki tedavi ve girişimler klinik gidişe ve adrenalin yanıtına göre planlanır (23). Hasta ilk adrenalin uygulamasına yeterli klinik yanıt vermez ise i.m. adrenalin tedavisi aynı dozda 5-10 dakika arayla üç kez tekrarlanabilir (1-4). Günümüzde anafilaksi tedavisinde adrenalin uygulaması için belirlenmiş bir mutlak kontraendikasyon yoktur (5). Adrenalin α -adrenerjik reseptörleri uyarıp damar direncini artırarak tansiyonu yükseltir, koroner kanlanmayı artırır. Mukozal ödemi azaltır. β 1-adrenerjik reseptörleri uyararak kalpte inotropik ve kronotropik etki yapar ve kalp atım hızını ve miyokardın kasılma gücünü artırır. β 2-adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyon sağlar, mast hücresi ve bazofillerden mediatör salınımını engeller (5).

Anafilaksi sırasında damar geçirgenliğinin artmasıyla intravasküler hacmin önemli bir kısmı dakikalar içerisinde ekstrasvasküler alana geçebilir (2-4). Bu nedenle

hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu gelişen hastalarda hızlı şekilde intravenöz (i.v.) sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Çocuklarda 20 ml/kg SF i.v. olarak hızlı bir şekilde verilebilir. Periferik vasküler dolaşım düzelineye kadar her 5-10 dakikada bir sıvı desteği tekrarlanmalıdır. Genellikle tekrarlayan i.m. adrenalin uygulamalarına ve >40-60 ml/kg sıvı desteğine rağmen hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu devam ediyorsa çocuğa i.v. adrenalin infüzyonu 0,1-1 μ g/kg/dk dozunda başlanmalı ve hastanın kan basıncına göre doz artırılmalıdır. Mutlaka i.v. adrenalin infüzyonu yapılırken hasta monitörize edilmelidir. Yanıt alınmayan hastalarda diğer vazopressör ajanlar (metaraminol, metoksamin, vazopressin) tedaviye eklenmelidir (2).

Bronkospazma bağlı hışıltısı olanlarda i.m. adrenalin tedavisine ek olarak nebulize salbutamol (2.5-5 mg); laringospazm bağlı stridoru olanlarda i.m. adrenalin tedavisine ek olarak nebulize adrenalin ve budezonid tedavileri uygulanır. Klinik bulgular düzelmezse i.m. adrenalin tedavisi ile birlikte bu tedavilerde 5-10 dakika arayla tekrarlanır. Tedaviye dirençli olgularda havayolunun devamı için endotrakeal entübasyon veya trakeostomi gerekebilir (1-4).

Adrenalin tedavisine yanıt almamayan, inatçı hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazmı devam eden β -blokör kullanımı olan hastalara glukagon uygulanmalıdır. Glu-

Tablo 5. Anafilaksi tedavisi için sağlık kurumlarında hazır bulundurulması gereken tıbbi ekipmanlar

Temel Araç ve Gereçler

- Turnike
- 1-5 ml'lik şırıngalar, enjektörler
- Oksijen tüpü veya kaynağı, maske
- Ambu maskesi, havayolu kanülleri, laringoskop, endotrekeal tüpler
- Damar yolu açmak için gerekli araç ve gereçler
- EKG cihazı
- Adrenalin ampul [0.25 mg/ml (1/4000'lik), 0.5 mg/ml (1/2000'lik), 1 mg/ml (1/1000'lik)]
- Antistaminler (difenhidramin, ranitidin veya simetidin)
- Kortikosteroid (metilprednizolon ampul, tablet)
- İntravenöz sıvılar (serum fizyolojik, ringer katlat)
- Salbutamol
- Glukagon ampul

Destekleyici Araç ve Gereçler

- Aspiratör cihazı
- Defibrilatör
- Lateks içermeyen eldivenler
- Dopamin ampul
- Atropin ampul
- Aminofilin ampul
- Kalsiyum glukonat
- Sodyum bikarbonat
- Lidokain

kagon beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat siklazı aktive ederek hipotansiyonun ve bronkospazmın düzelmesine yardımcı olur. Çocuklarda 20-30 µg/kg'dan (maksimum 1 mg) beş dakikalık infüzyon şeklinde verilir (1,2,23).

Anafilaksi tedavisinde kortikosteroid ve antihistaminler hiçbir zaman adrenalini yerine kullanılamazlar. Bu tedaviler ancak i.m. adrenalini tedavisi uygulandıktan sonra olası/potansiyel faydaları nedeniyle kullanılabilir. Antihistaminler hayat kurtarıcı ilaçlar olmasa da anafilakside gelişen ürtiker ve yaygın kaşıntı gibi bulguların düzelmesine yardımcı olabilir. Hem H1 hem de H2 antihistaminlerin birlikte kullanılması önerilir. Diğer allerjik hastalıkların tedavisindeki etkileri dikkate alınarak kullanılsa da kortikosteroidlerin anafilaksinin akut tedavisinde etkisi yoktur. Sadece bifazik reaksiyonları önlemede etkili olduğu kabul edilmektedir (25). Çocuklarda metilprednizolon 1-2 mg/kg/doz (maksimum 60-80 mg) oral (p.o.), i.m. veya i.v. kullanılabilir (23).

Tüm olguların klinik düzeldikten sonra mutlaka bir izlem süresi olmalıdır (1-7). Bunun en önemli sebebi bifazik reaksiyon gelişme riskidir. Plazma adrenalini düzeyinde meydana gelen düşme olası neden olarak ileri sürülse de gelişim mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (2). Literatürde bifazik reaksiyon sıklığı %1-20 oranında rapor edilmektedir. Hipotansiyon ve hışıltısı olanlarda, 6-9

yaşları arası çocuklarda, ilaca bağlı ya da idiyopatik anafilaksiye sahip ve adrenalini tedavisi geç uygulanan olgularda bifazik reaksiyon riski daha fazladır. Ataktan sonraki ilk 72 saat içinde gelişebilir. Ancak bifazik reaksiyonların çoğu ilk 4 saat içinde ortaya çıkmaktadır (26). Günümüzde hangi olguların ne kadar süre ile izlenmesi gerektiği konusunda kabul edilmiş ortak kriter yoktur (1). Anafilaksili olgularda izlem süresi belirlemede, kliniğin şiddeti, eşlik eden komorbid hastalık (astım) varlığı, adrenalini uygulanması ile bulguların başlangıcı arasında geçen süre, oral alım sonrası tetikleyici etkenin emiliminin devam etme olasılığı, sistem tutulum özellikleri ile hastanın yaşam yerinin sağlık merkezine uzaklığı göz önüne alınmalıdır (1-4). Bu nedenle her olguda tüm risk faktörleri değerlendirilerek izlem süresi belirlenmelidir. Solunum sistemi bulgusu olanlarda en az 6-8 saat iken, eşlik eden astım varlığında izlem süresi 24 saate kadar uzatılabilir. Oral alım sonrası tetikleyici etkenin emiliminin devam etme olasılığında ve bifazik reaksiyon öyküsü bulunan olgularda 8-24 saat, dolaşım bozukluğu ve şok gelişen, sağlık merkezlerine uzak yerlerde yaşayanlarda ise en az 24 saat izlem süresi olmalıdır (2-4).

Taburculuk öncesinde gelecekteki tekrarların önlenmesi için tüm hastalara tetikleyicilerden kaçınma ve korunma yöntemleri detaylıca anlatılmalı ve acil durum hazırlığı tamamlanmalıdır (6).

Tablo 5. Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAÇ	Uygulama yolu ve doz
*ADRENALİN	Uyluk anterolateral bölgesine, i.m. olarak 0.01 mg/kg/doz (maksimum doz; 0.5 mg) Klinik yanıt alınmadığında 5-15 dakikada bir tekrar et !!!!
Hacim genişleticiler Serum fizyolojik (SF) Ringer laktat (RL)	Öncelikle 20-60 mg/kg SF i.v. hızlı infüzyon şeklinde
Vazopressör** Adrenalin Dopamin Metaraminol Vazopressin	0.1-1 µg/kg/dk i.v. infüzyon 2-5 µg/kg/dk i.v. infüzyon 10 µg/kg/dk i.v. infüzyon 2-5 U, i.v. bolus
Antihistaminler Difenhidramin Setrizin Ranitidin	1 mg/kg i.v./i.m./p.o.(maksimum 50 mg) 6ay-2 yaş 2.5 mg p.o.; 2-5 yaş:2.5-5 mg p.o.; > 5 yaş:5-10 mg p.o. 1 mg/kg (maksimum 50 mg) i.v.
Kortikosteroidler Metilprednizolon Glukagon Salbutamol	1-2 mg/kg/gün i.v./i.m./p.o.(maksimum 60-80 mg) Başlangıç 20-30 µg/kg i.v. yavaş (maksimum 1 mg), sonra 5-15 µg/dk i.v. infüzyon 2.5-5 mg/doz yüz maskesi ile nebulizasyon

*ilk uygulanacak tedavidir. **tekrarlayan i.m. adrenalini ve hacim genişletici (> 60 mL/kg) tedavilere rağmen dirençli hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu mevcutsa

Hasta ve/veya ebeveynlerine alerjiden nasıl kaçınacağı konusunda detaylı bilgi verilmelidir (1-4) Besinler anafilaksinin belirlenen en sık nedenidir ve reaksiyona neden olan besinin hasta diyetinden mutlak uzaklaştırılması gereklidir (27). Sorumlu besinin ve tüm işlenmiş formlarının (örn; fırınlanmış, pişirilmiş, kavrulmuş, fermente edilmiş) diyetten uzaklaştırılması gerektiği, tüketilecek miktarın önemli olmadığı, küçük miktarda bile tüketilmesinin hayatı tehdit edebilecek reaksiyon gelişimine yol açabileceği özellikle vurgulanmalıdır (2). Ortak allerjenik yapı nedeniyle çapraz reaksiyon gösterebilecek besinlerin tüketilmemesi gerektiği anlatılmalıdır (27). Örnek olarak inek sütü alerjisi olanların keçi, koyun, deve, at sütünü; yumurta alerjisi olanların hindi, kaz, bıldırcın yumurtasını, bir kuruyemişe alerjisi olanların diğer kabuklu kuruyemişleri tüketmemesi istenmelidir (2). Aynı zamanda, sorumlu besin için gizli kaynak olabilecek durumlar ve bunlardan korunma detaylı olarak anlatılmalıdır (28). Mutlaka ambalajlı hazır gıdaların etiketlerinin okunması gerektiği özellikle vurgulanmalıdır (28). Etiketle besinin kendi ismi olmayabileceği, gıda sanayisinde sorumlu besinden elde edilmiş/işlenmiş alt ürünler/proteinlerin (özellikle süt ve yumurta) katkı maddesi olarak sıklıkla kullanıldığı ve bunların isimlerine de dikkat edilmesi gerektiği anlatılmalıdır (27). Tüm bu açıklamalar sonrasında bunların tamamını içeren yazılı doküman hasta ve/veya sorumlu bireylere verilmelidir (1-4). Hasta ve/veya sorumlu bireylere tetikleyici ilaç, çapraz reaksiyon gelişimine yol açabilecek ilaçlar ve gerektiğinde kullanılabileceği güvenilir alternatif ilacın jenerik isimlerini kapsayan bir liste hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir. Aynı zamanda, hastanın dosyası ve sağlık kayıtlarına gerekli ve eksiksiz açıklamalar not edilmeli ve hastanın aile hekimi bilgilendirilmelidir (14,29).

Anafilaksi uygulanan tüm koruyucu yöntemlere rağmen tekrarlayabilir (1-7). Bu konuda yapılan prospektif bir çalışma, çoğu besinle ilişkili yaklaşık 300 anafilaksi- li çocuğun %18'inde bir yıl içinde anafilaksi atağının tekrarladığını ortaya koymuştur (30). Atağın, nerde, ne zaman gelişeceği, nasıl bir seyir göstereceği önceden öngörülemez (31). Bu nedenle hasta taburcu edilmeden acil durum hazırlığının tamamlanmış olması gereklidir (1-4,6,23). Acil durum hazırlığı içinde yapılması gerekenler dört başlıkta toplanır (5). Bunlardan en önemli olanı adrenal otoenjektörün (AOE) reçete edilmesi ve nasıl, ne zaman uygulanacağını öğretmesidir. Acil tedavi planı, anafilaksi eğitimi ve tanımlayıcı kimlik taşıma diğer parçaları oluşturmaktadır. Günümüzde tedavide gecikme-

ye ve yanlış doz uygulamalarına neden olmaları nedeniyle adrenal otoenjektör (AOE) dışında diğer konvansiyonel yöntemlerin (adrenalin ampul-iğne-şırınga) reçete edilmesi önerilmemektedir (2,6). Ülkemizde Kasım 2016 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış Penepin® jenerik isimli AOE'ler tüm eczanelerde bulunmaktadır. Tekrarlama riski taşıyan hastalara taburcu edilmeden tek hayat kurtarıcı tedavi olan AOE reçete edilmelidir (1-7). Vücut ağırlığı 7.5- 25 kg arasındaki çocuklara 0.15 mg, > 25 kg olanlara ise 0.3 mg adrenalini içeren AOE reçete edilmelidir (24). Mutlaka reçete edilen her hastaya ve/veya sorumlu bireylere AOE'nin nasıl kullanılacağı konusunda teorik ve pratik eğitim verilmelidir. Her hastaya özel acil tedavi planı hazırlanmalı ve yazılı olarak verilmelidir (32). Bu planda bir anafilaksi semptom ve bulgu listesi olmalıdır. Mutlaka adrenal otoenjektör tedavisinin gecikmeden uygulanması ve hemen ardından acil 155'in aranması veya acil servise gidilmesi gerektiğini vurgulanmalıdır. Hasta ve/veya ebeveynlerine tetikleyici ajanların listesini, atak sırasında ne yapılması ve kiminle temasa geçilmesi gerektiğini belirten tanımlayıcı kimlik taşımanın önemi anlatılmalıdır. Tüm hastaların düzenli uzun süreli izlemi, tanısal yaklaşımlarının tamamlanması ve arı venom immünoterapisi gibi spesifik immünomodülatuar tedavilerinin yapılabilmesi amacıyla mutlaka alerji kliniklerine ve uzmanlarına konsülte edilmesi gereklidir (1-7).

Kaynaklar

1. Orhan F, Civelek E, Sahiner UM, Arga M, et al. *Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. Asthma Allergy Immunol 2018; 16 (Suppl 1):1-62.*
2. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, et al. *Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115(5):341-84.*
3. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, et al; *World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(3):193-204.*
4. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, et al; *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014 Aug;69(8):1026-45.*
5. Simons FE. *Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.*
6. Simons FER. *Anaphylaxis. In: Leung DYM, Szeftler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA (eds). Pediatric Allergy Principles and Practice. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016:371-76.*
7. Brown GA, Kemp SF, Lieberman PL. *Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. Middleton's Allergy: prin-*

- principles and practice. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Inc; 2014; 1237-60.
8. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):596-602.
 9. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-42.
 10. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013 Nov;68(11):1353-61.
 11. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol.* 2000;53(4):273-6.
 12. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):537-40.
 13. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-7
 14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
 15. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS et al; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:43-61.
 16. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:28-54.
 17. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1098-1104.
 18. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):606-10.
 19. Lee S, Bashore C, Lohse CM, Bellolio MF, et al. Rate of recurrent anaphylaxis and associated risk factors among Olmsted County, Minnesota, residents: A population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):655-660.
 20. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1016-8.
 21. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1125-31.
 22. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252-257.
 23. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599-608.
 24. Sicherer SH, Simons FER; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017;139(3). pii: e20164006.
 25. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):312-6.
 26. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):346-51.
 27. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026-45.
 28. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy.* 2014;69:1464-72.
 29. Çelik GE. Türkiye Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım, Ulusal Rehber, 2014. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Basım Yılı:2014
 30. O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, Mill J, et al. The Risk of Recurrent Anaphylaxis. *J Pediatr.* 2017;180:217-221.
 31. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015 28;8:32.
 32. Wang J, Sicherer SH; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. Guidance on Completing a Written Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan. *Pediatrics.* 2017;139(3). pii: e20164005