

## Anafilaksi ve akut allerjik reaksiyonlar

Cüneyt AYRIK\*, Murat ÖZSARAÇ\*, Özgür KARCIOĞLU\*,  
Aslıhan Yürüktümen\*, Bülent ERBİL\*, Bülent ERDUR\*\*

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir.

\*\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

### Özet

Anafilaksi gerçek bir acildir ve hızlıca değerlendirilip tedavi edilmelidir. Sistemik allerjik reaksiyonların yaşamı tehdit eden en ciddi formudur.

Anafilaksi riskini arttırdığı bilinen tek faktör daha önce o antijene maruz kalma ve daha önceki anafilaktik reaksiyondur. Birleşik Devletlerde her yıl yaklaşık yüzden fazla ölüm bildirilir. Ciddi anafilaksinin en sık nedenleri antibiyotikler (penisilinler gibi) ve radyokontrast ajanlardır. Bulgu ve semptomlar sıklıkla ajana maruz kalımdan sonra dakikalar içinde ortaya çıkar fakat birkaç saat (genelde ilk 6 saat) sonrada görülebilir. Genelde anafilaktik ölümlerin yarısı ilk bir saat içinde görülür. Ölüm % 70 solunumsal nedenlerle ve % 25 kardiyovasküler nedenlerle oluşabilir.

Hasta eğer saptanabilmişse anafilaksiye neden olan ajandan uzaklaştırılmalıdır. Hava yolu güvenliği önceliklidir. Anafilaksi için ilk basamak tedavi adrenalin, sıvı ve oksijendir. İkinci basamak tedavi antihistaminikler, kortikosteroidler, glukagon, albuterol ve aminofilindir. Klinisyen hafif veya lokalize bir ürtikerin tam bir anafilaksiye ilerleyebileceğini ve ölümlerle sonuçlanabileceğini her zaman aklında tutmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Anafilaksi, acil servis, tedavi

### SUMMARY

Anaphylaxis is a true emergency which should be managed expediently. It is the most severe form of the life-threatening systemic allergic reactions.

A history of encounter with the specific antigen and previous such event are the factors that increase the risk of anaphylaxis. More than a hundred victims die every year in the United States. Antibiotics (penicillin etc) and radiocontrast media are the most common causative agents in severe reactions. Signs and symptoms generally follow exposure within several hours. One half of all deaths due to anaphylaxis occur in the first hour. Death is due to respiratory compromise in seventy percent while one fourth is explained by cardiovascular causes.

The patient should immediately be cleaned off the causative agent, if any. Airway safety always bears the top priority to check and intervene.

Adrenaline, fluid resuscitation and oxygen constitute the first line treatments, while antihistaminics, corticosteroids, glukagon, albuterol and aminophyllin are the secondary or 'refractory' choices. The clinicians should always bear in mind that a 'simple' or localized urticaria can as well progress to a full-blown anaphylaxis which may also result in demise of the patient.

**Key words:** Anaphylaxis, emergency department, treatment

### ANAFİLAKSİ VE AKUT ALLERJİK REAKSİYONLAR

Anafilaksi sistemik allerjik reaksiyonların yaşamı tehdit eden en ciddi formudur. Klinisyen hafif veya lokalize bir ürtikerin tam bir anafilaksiye ilerleyebileceğini ve ölümlerle sonuçlanabileceğini aklında tutmalıdır.

### Epidemiyoloji

Yaş, meslek, ırk, cinsiyet ve coğrafi faktörlerin anafilaksi riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir<sup>1</sup>. Pek çok çalışmada atopik kişilerde böcek sokması ve ilaç reaksiyonlarına bağlı anafilaksi riskinin atopik olmayan kişilerden daha fazla olmadığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Anafilaksi riskini arttırdığı bilinen tek faktör daha önce o antijene maruz kalma ve daha önceki anafilaktik reaksiyondur. Anafilaksi tekrarlama riski böcek sokması için % 40-60, radyokontrast ajanlar için % 20-40 ve penisilin için % 10-20 olarak bulunmuştur<sup>2</sup>.

Fatal anafilaksi oranı her yıl her 10 milyon kişi için 4'tür<sup>3</sup>. Parenteral penisilin ve sefalosporin gibi antibiyotikler yaklaşık 5000'de bir anafilaksiye yol açar<sup>4</sup>. Birleşik Devletlerde her yıl yaklaşık yüzden fazla ölüm bildirilir<sup>4</sup>. Ciddi anafilaksinin en sık nedenleri antibiyotikler (penisilinler gibi) ve radyokontrast ajanlardır<sup>2</sup>. Radyoaktif kontrast nedeniyle (urografi, venografi, anjiyografi ve kontrastlı beyin tomografisi vb.) iyonik (osmolaritesi yüksek) ajan verilenlerde % 0.22 oranında anafilaktoid reaksiyon görülür<sup>5</sup>. Ölüm riski yaklaşık 10.000'de bir olarak hesaplanmıştır. İyonik olmayanlar (osmolaritesi düşük ajanlar) %0.04 oranında anafilaktoid reaksiyona yol açarlar. İyonik olmayan ajanlar daha az reaksiyona yol açsalar da maliyetleri

yüksektir ve iyonik ajanların yerini henüz tam olarak alamamışlardır<sup>5</sup>.

Penisilin tedavisi alan hastalarda istenmeyen reaksiyonların total insidansının ortalama % 2 (% 0.7-10) ve anafilaksi insidansının % 0.015-0.04 olduğu tahmin edilmektedir<sup>5</sup>. Penisilin Birleşik Devletler'de yıllık 100 ila 500 arasında ölüme yol açtığı (her 10.000 maruziyet için 1 kişide sistemik allerjik reaksiyon görülüyor) tahmin edilmektedir<sup>1</sup>. Bunların gerçekte tümü oral yoldan daha çok paranteral antibiotik kullanımına sekonderdir<sup>5</sup>.

### Patofizyoloji

Allerjik veya hipersensitivite reaksiyonları lokalize kaşıntıdan anafilaktik şok ve ölüme kadar bir varyasyon gösterir. Allerjik reaksiyonların temel mekanizması mast hücre degranülasyonu ve mediatör salınımıdır<sup>6</sup>. Mast hücre degranülasyonu nedenleri içinde çapraz bağlı IgE, kompleman aktivasyonu, nonimmünolojik veya direk aktivasyon, arşidonik asit metabolizma modülasyonu, egzersiz ve idiyopatik nedenler sayılabilir<sup>6,7</sup>. Hipersensitivite Coombs ve Gell tarafından geleneksel olarak dört tipe ayrılmıştır. Klasik olarak anafilaksi tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu mast hücrelerine veya basofillere Ig E molekülünün bağlanması nedeniyle oluşan hem Ig E hem de Ig G'nin sorumlu olduğu bir reaksiyondur.

### Klinik Bulgular

Sistemik allerjik reaksiyonların klinik bulguları içinde ürtiker, anjioödem, karın ağrısı veya krampları, bulantı, kusma, ishal, bronkospazm, rinore, konjoktivit, disritmiler ve/veya hipotansiyon görülebilir<sup>1</sup>. Anafilakside hipotansiyon vardır ve hava yolu tehlikededir. Kaşıntı ve ürtikerin dermatolojik görüntüsü anafilaksinin en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Anafilaksinin klasik başvuru şekli genellikle kaşıntı, deride kızarıklık ve ürtikerdir. Bu semptomları boğazda doluluk hissi, anksiyete, göğüste basınç duygusu, nefes darlığı, sayıklama ve sonuçta bilinç kaybı takip eder<sup>3</sup>. Boğazda yumru hissi ve ses kısıklığı anafilaksi semptomları olan bir hastada yaşamı tehdit eden larengeal ödemin habercisidir.

Bulgu ve semptomlar sıklıkla ajana maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde ortaya çıkar fakat birkaç saat (genelde ilk 6 saat) sonrada görülebilir<sup>5</sup>. Genelde anafilaktik ölümlerin yarısı ilk bir saat içinde görülür<sup>8</sup>.

Ölüm % 70 solunumsal nedenlerle ve % 25 kardiyovasküler nedenlerle oluşur<sup>5</sup>. Başlangıç bulgu ve semptomların hafiflemesinden sonra hastalar semptomların tekrarı (bifazik fenomen) için risk altındadır. Bu bifazik fenomen hastaların % 3-20

sinde görülür ve mediatör salınımının ikinci fazı nedeniyle olduğu zannedilmektedir<sup>9</sup>. Etkene maruz kaldıktan sonra 4 ila 6 saat içinde pik yapar ve ilk klinik bulgular kaybolduktan sonra 3-4 saat içinde ortaya çıkar. Bu fenomenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır<sup>9</sup>.

### Tanı

Anafilaksi tanısı hikaye ve fizik muayene ile konulur. Maalesef tanıyı her zaman doğru koymak mümkün değildir. Olguların küçük bir yüzdesinde semptomlar bir saat sonra ortaya çıkar<sup>1</sup>. Anafilaktik reaksiyonların ayırıcı tanısı genişdir: Ayırıcı tanı içinde vasovagal reaksiyonlar, miyokardiyal iskemi, aritmiler, status astmatikus, nöbet, epiglotit, herediter anjioödem, yabancı cisimle havayolu tıkanıklığı, karsinoid ve ilaç reaksiyonları sayılabilir<sup>2</sup>. Anafilaksiyi en sık taklit eden durum vasovagal reaksiyondur ve hipotansiyon, solukluk, bradikardi, terleme, güçsüzlük ve bazen senkop ile karakterizedir<sup>1</sup>.

### Tedavi

Anafilaksi gerçek bir acildir ve hızlıca değerlendirilip tedavi edilmelidir. Hasta (eğer saptanabilmişse) anafilaksiye neden olan ajandan uzaklaştırılmalıdır. Vital bulgular, damar yolu, oksijen, kardiyak monitör ve pulse oximetry derhal sağlanmalıdır. Hava yolu güvenliği önceliklidir. Hava yolu anjioödem için muayene edilmelidir. Anjioödem solunum zorluğuna yol açıyorsa hasta derhal entübe edilmelidir (entübasyon gecikirse anjioödem komplet hava yolu tıkanıklığına ilerleyebilir). Normalde daha küçük endotrakeal tüplere ihtiyaç olabilir<sup>8</sup>. Hastaya oksijen saturasyonu % 92 olacak şekilde yeterli oksijen verilmelidir. % 100 oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam ediyorsa entübasyon endikasyonu vardır.

Adrenalin anafilaktik reaksiyonlar için tedavinin köşe taşıdır. Eğer hastada ciddi bronkospazm, larengeal ödem, üst hava yolu tıkanıklığı bulguları, solunum arresti veya şok bulguları varsa intravenöz adrenalin endikasyonu vardır<sup>8</sup>. Başlangıçta yüz binde birlik dilüsyonda 100 mikrogram damar yolu ile adrenalin verilmelidir. Bunun için 1:1000'lik 0.1 ml adrenalin 10 ml normal serum fizyolojik ile sulandırılır ve 5 ile 10 dakikada (1-2 ml/dakika) damar yoluyla verilir<sup>10,11</sup>. Hasta verilen bu ilk tedaviye dirençli ise adrenalin infüzyonu başlanabilir. 1997'de yayınlanan ileri kardiyak yaşam desteği kılavuzuna göre; 1:1000'lik 1 mg adrenalin 500 ml D5W veya normal serum fizyolojik içinde 1-4 mikrogram/dakika (0.5-2 ml/dakika) hızda verilmeye başlanır. Çocuklarda adrenalin infüzyon oranı 0.1 mikrogram/kg/dakika olarak başlar ve 1.5

mikrogram/kg/dakikaya kadar arttırılabilir<sup>11</sup>. Hipotansiyon varsa hastaya adrenalin infüzyonu ile birlikte 1-2 litre normal serum fizyolojik bolus olarak verilmelidir. Hekimler sıklıkla yan etkileri nedeniyle damar yoluyla adrenalin vermek konusunda tereddüt ederler. Başlangıçta verilen erişkin dozunu takiben aritmi veya göğüs ağrısı olursa adrenalin derhal kesilir.

Daha az ciddi bulguları olan hastalar için (hipotansiyon olmaksızın azalmış kan basıncı (sistolik kan basıncı > 90 mmHg gibi), semptomatik dispne, karın krampları ve ürtiker) subkutan adrenalin verilebilir<sup>8</sup>. Başlangıç dozu 0.3-0.5 ml 1:1000'lik adrenalin (pediatrik dozu 0.01 ml/kg 1:1000'lik) ve alınan cevaba göre her 5-10 dakikada bir tekrarlanır. Eğer tekrarlanan subkutan adrenalin dozlarına hastada iyi yanıt alınamıyorsa bundan sonra damar yoluyla yukarıda anlatıldığı şekilde adrenalin verilmelidir.

Anafilaksi için ilk basamak tedavi adrenalin, sıvı ve oksijendir. İkinci basamak tedavi antihistaminikler, kortikosteroidler, glukagon, albuterol ve aminofilindir<sup>4,12</sup>. Bu ilaçlar ilk basamak tedaviye dirençli anafilaksinin tedavisi ve rekürrenslerin önlenmesi için kullanılırlar. Anafilaksi tüm hastalar kortikosteroid ve antihistaminik almalıdırlar. Metilprednisolon 125 mg ve difenhidramin gibi H<sub>1</sub> reseptör blokleri 25-50 mg olacak şekilde damar yolu ile verilmelidir<sup>10</sup>. Riskteki hastalarda anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonların önlenmesi için antihistaminikler tedavinin önemli bir bileşenidir<sup>13</sup>. H<sub>2</sub> antagonistler anafilaksi tedavisinde zararlı değildir ve anafilaksi profilaksisi için H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> blokerler kombine verildiği zaman çoğu çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>6,10,13</sup> Yazarlara göre anafilaksi için simetidin dışındaki H<sub>2</sub> blokerler kullanılmalıdır. Simetidin beta blokerlerin metabolizmasını uzatır ve buda beta bloker alan hastalarda anafilaktik durumun uzaması ile sonuçlanır. Simetidin diğer yandan aminofilin (refraktör bronkospazmda kullanılır) gibi pek çok ilacın metabolizmasıyla da etkileşir. Steroid ve antihistaminiklerin başlangıçtaki intravenöz dozlarından sonra hastalar oral tedaviye geçebilirler.

Wheezing ve stridor bronkospazm ve mukozal ödeme işaret eder. Başvurduğu anda göğüste gerginlik veya wheezingi olan hastalara bronkodilatör tedavi (devamlı olarak albuterol nebulizer) başlanmalıdır. Nebulize ipratropium, albuterol ile eş zamanlı kullanılabilir<sup>4</sup>. Eğer gerekiyorsa dopamin 2-20 mikrogram/kg/dakika veya norepinefrin 2-12 mikrogram/dakika dozunda başlanabilir<sup>5</sup>. Geç faz reaksiyonları önlemek için prednisolon 1-2 mg/kg dozunda oral tedaviye geçilinceye kadar her 6 saatte bir damar yoluyla verilmelidir<sup>5</sup>.

Yukarıda daha önce sözü edilen tedavilere dirençli ciddi bronkospazmı olan hastalarda tedaviye aminofilin eklenebilir. Doz 5 mg/kg olarak 30 dakikanın üzerinde verilir. Yaşlı, simetidin ve eritromisin alan hastalar için ve kardiyak ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar verilir<sup>10</sup>.

Beta-bloker alan hastalar adrenalinin etkisine dirençli olabilir. Glukagon böyle durumlarda etkili olabilir çünkü cyclic adenosine monoposphate(cAMP) düzeylerini arttırır ve endojen katekolaminlerin salınımını arttırır<sup>4</sup>. Adrenalin ve sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonu olan b bloker alan hastalar için hipotansiyon düzelinceye kadar glukagon her 5 dakikada bir 1 mg damar yoluyla verilmelidir. Daha sonra 5-15 mikrogram/dakikalık infüzyon dozuna başlanır<sup>10</sup>. Hasta tedavilere halen cevap vermiyorsa naloxone denenebilir<sup>5</sup>. Glukagonun başlıca yan etkileri içinde bulantı, kusma, hipokalemi, baş dönmesi ve hiperglisemi sayılabilir. Geç faz reaksiyonlar 6-24 saat içinde ortaya çıkabilir<sup>5</sup>. Tedavisi algoritması başlangıç reaksiyonda olduğu gibidir.

Hipotansiyonu ve solunum semptomları olmayan minör allerjik reaksiyonu olan hastalar için adrenalin verilmesine gerek yoktur. Allerjiye ol açan neden tanınmalı ve kesilmelidir. Hastaya oral, intramüsküler veya damar yoluyla 25-50 mg difenhidramin verilebilir ve hasta verilen tedaviye cevap yönünden en az bir saat gözlenmelidir<sup>8</sup>. Hasta stabilse bir antihistaminik ve günde iki kez 20-40 mg prednizon ile taburcu edilebilir<sup>10</sup>.

### **Radyokontrast Ajanlar ve Akut Allerjik Reaksiyonlar**

Hiperosmolar intravenöz kontrast alan hastaların yaklaşık %1-3'ü bir reaksiyon tecrübe ederler<sup>4</sup>. Düşük molekül ağırlıklı kontrast kullanımı ile reaksiyon insidansı %0.5'e düşer. Radyokontrast alımına bağlı reaksiyonlar genellikle ılımlıdır (en çok ürtikariyal) ve ölüm nadiren bildirilmiştir. Fatal reaksiyon riski kontrasta maruz kalan her 100.000 kişide 0.9'dur<sup>4</sup>.

Intravenöz kontrast materyale ciddi reaksiyon hikayesi olan hastalarda acil durumlarda kontrast kullanımı gerekebilir. Böyle bir durumda alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır (üreteral taş için spiral bilgisayarlı tomografi, derin ven trombozu için doppler ultrason gibi). Fakat bu her zaman mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda kortikosteroid ve antihistaminikler ile profilaktik rejim gerekli olabilir. Bu rejimlerin kesin etkinliğini değerlendirmek zordur. Fakat genelde etkili oldukları düşünülür. Bir otör tarafından daha önce reaksiyon gelişmiş olan ve bu rejimin verildiği hastalarda konvansiyonel kontrast

madde kullanıldığı zaman tekrarlama oranının %17-60'dan % 9'a indiği düşük osmolaliteli ajan kullanıldığı zaman ise bu oranın % 1'den az olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>.

İntravenöz kontrast ajanlara bağlı reaksiyonların önlenmesi için genişçe kabul edilen protokole göre; düşük osmolaliteli kontrastların kullanımı, hastanın kliniği uygunsa 200 mg hidrokortizon yapıp 2 saat beklenmesi ve prosedür öncesi 50 mg intramüsküler difenhidramin yapılması tavsiye edilmektedir<sup>4</sup>. Başka bir protokole göre de radyokontrast verilmeden 12 saat ve 2 saat önce 32 mg metilprednisolon verilmesi ve yine kontrast ajan verilmeden 1 saat önce 50 mg difenhidraminin oral veya intramüsküler yolla verilmesinin uygun olacağı şeklindedir<sup>5</sup>.

H<sub>2</sub> blokerlerin kullanılmasının intravenöz kontrast reaksiyon riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Hatta bir çalışmada reaksiyon riskini gerçekte artırdığı görünmektedir<sup>4</sup>.

#### Yatış ve Taburculuk

Tedaviye dirençli anafilaksili stabil olmayan bir hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Adrenalin alan tüm hastalar en az 6 saat gözlenmelidir. Bu süre içinde semptomu olmayan hastalar taburcu edilebilir<sup>10</sup>. Hastalar bir allejiste refere edilmelidir. Bir hastada b bloker alımına bağlı bir anafilaksi olduğu düşünülüyorsa diğer grup bir antihipertansif ajan başlanmalıdır<sup>2</sup>. Hastalara herhangi bir semptomun tekrarlama durumu derhal acile başvurulması tavsiye edilmelidir.

#### Referanslar

1. Yunginger JW. Anaphylaxis. Ann Allergy 1992;69:87-96.
2. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. N Engl J Med 1991;20:1785-90.
3. Friday GA Jr, Fireman P. Anaphylaxis. Ear Nose Throat J 1996;75:21-4.
4. Richard S Krause, MD, Anaphylaxis. June 12, 2003. URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic25.htm>
5. Kinser DJ. Anaphylaxis. In: Plantz SH, Adler JN, editors. National Medical Series For Independent Study. Middle East Edition. Emergency Medicine. Baltimore: William & Wilkins; 1998.p.295-300
6. Atkinson TP, Kaliner MA. Anaphylaxis. Med Clin North Am 1992;76:841-55
7. Galli SC. New concept about the mast cell. N Engl J Med 1993;328:257.
8. Gavalas M, Sadana A, Metcalf S. Guidelines for the management of anaphylaxis in the

emergency department. J Accid Emerg Med 1998;15:96-8.

9. Brady WJ Jr, Luber S, Joyce TP. Multiphasic anaphylaxis: report of a case with prehospital and emergency department considerations. J Emerg Med 1997;15:477-81.
10. Brown AF. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. J Accid Emerg Med 1998;15:89-95.
11. Barach EM, Nowak RM, Lee TG et al. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. JAMA 1984;27:2118-22.
12. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. CMAJ. 2003;19; 169: 307-11.
13. Winbery SL, Lieberman PL. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. Clin Allergy Immunol. 2002;17:287-317.

#### Tablo I. Anafilaksinin ayırıcı tanısı<sup>5</sup>

Astma
Karsinoid sendrom
Serebrovasküler olay
İlaç intoksikasyonu
Hereditör angioödem
Hiperventilasyon
Hipoglisemi
Hipovolemik şok
Mastositozis
Miyokardiyal infarktüs
Pulmoner emboli
Nöbet
Urtikariyal sendrom
Vazovagal senkop

**Tablo II. Anafilaksinin olası klinik bulguları<sup>5</sup>**

Organ sistemi	Reaksiyon
Kutanöz	Terleme
	Kızarıklık
	Kaşıntı
	Piloereksiyon
	Ürtiker
	Angioödem
Baş, kulak, göz ve boğaz	Konjonktivit
	Rinore, nazal konjesyon
	Metalik tat
	Ses kısıklığı
	Stridor
Pulmoner	Taşıpne
	Dispne
	Öksürük
	Wheezing
Kardiyovasküler	Taşikardi
	Disritmi
	Hipotansiyon
Gastrointestinal	Abdominal kramplar
	Bulantı ve kusma
	İshal
Nörolojik	Değişmiş mental durum
	Başdönmesi
	Nöbet