



Kemoterapi Almış Hastada İntraoperatif Efedrin Alerjisi ve Perioperatif Hipersensitivite Reaksiyonları

Intraoperative Ephedrine Allergy in a Patient Who Received Chemotherapy and Perioperative Hypersensitivity Reactions

Sedat Hakimoğlu¹, Kasım Tuzcu¹, Işıl Davarcı¹, Murat Karcıoğlu¹, Raziye Kurt², İsmail Dikey¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Kemoterapi almış hastada intraoperatif efedrin alerjisi ve perioperatif hipersensitivite reaksiyonları anestezi, farmakolojik açıdan özgül bir durumu temsil eder ve bu süre boyunca çok sayıda yabancı maddelere maruz kalan hastalarda erken aşırı duyarlılık reaksiyonları veya anafilaksi gelişebilir. Otuz yedi yaşındaki, total abdominal histerektomi planlanan hastada intraoperatif hipotansiyon gelişmesi nedeniyle (5 mg) efedrin iv uygulandı. Uygulama sonrası aynı ekstremitenin iv kanülün yerleştirildiği ven trasesi hattında kızarıklık görüldü. Yaklaşık 15 dakika sonra her iki ekstremitede, batında yaygın ürtiker plakları gözlemlendi. İntravenöz kristalloid infüzyon hızı artırılarak, metilprednisolon (100 mg+100 mg), Feniraminmaleat (45,5 mg) verildi. Postoperatif sorunsuz ekstübe edilerek postoperatif bakım ünitesinde gözleme alındı. Lezyonları postoperatif 60. dakikada tamamen ortadan kalkmasının ardından yaşamsal bulgularının da istikrarlı olması nedeniyle servise alındı. Cerrahi takibinde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta yatışının ikinci gününde taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Efedrin, intraoperatif, hipersensitivite reaksiyonları

Anaesthesia represents a specific set-up in respect to pharmacology, and during this time, early hypersensitivity reactions or anaphylaxis may occur in patients who are exposed to a great number of foreign substances. Intravenous ephedrine (5 mg) was applied to a 37-year-old patient due to the development of intraoperative hypotension in a total abdominal hysterectomy operation. After application, hyperaemia was seen in the track of the intravenous catheter of that extremity. Approximately 15 minutes later, urticarial plaques were observed extensively in the abdomen and in both extremities. Methylprednisolone (100 mg+100 mg) and pheniramine (45.5 mg) were given with an increasing infusion rate of intravenous crystalloid. The patient was extubated without any problem and removed to the recovery unit for observation. After the total disappearance of lesions at postoperative 60 minutes and because of the stability of vital signs, the patient was removed to the service. In the follow-up of surgery, no complication developed, and the patient was discharged on postoperative day 2.

Keywords: Ephedrine, intraoperative, hypersensitivity reactions

Giriş

Alerjik ilaç reaksiyonları ilaçlara bağlı tüm istenmeyen etkilerin %6-10'unu oluşturur. İlaç reaksiyonunu Dünya Alerji Organizasyonu, IgE veya T hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları ile oluşuyorsa ilaç alerjisi olarak tanımlamıştır. İlaç alerjisi kendisini en fazla deri bulguları ile göstermektedir (1).

Anestezi sırasında kullanılan ilaçlardan genel anestetikler, lokal anestetikler, kas gevşeticiler, opioidler, antibiyotikler, intravenöz sıvılardan volüm genişleticiler ve kan ürünleri gibi birçok etkene karşı duyarlı hastalarda alerjik reaksiyon görüldüğü bilinmektedir. Anestezi sırasında, anafilaksi ya da anafilaktoid reaksiyondan sorumlu olabilecek pek çok ilaç bir arada kullanıldığı için sorumlu ajanı saptamak güçtür. Bu ilaçlardan genel anestezi sırasında en sık kas gevşeticilere karşı alerjik reaksiyon görülmektedir. Hatta kas gevşeticilerin etkisini geri döndürmek için kullanılan Sugammadekse bağlı anafilaktik reaksiyonlarda saptanmıştır (2). Biz bu olgu sunumunda anestezi sırasında daha önce bildirilmiş bir vaka bulunmayan efedrinin neden olduğu ilaç alerjisini sunmayı ve perioperatif hipersensitivite konusunu ele almayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşındaki hasta total abdominal histerektomi için ameliyata alındı. Hastanın anestezi öyküsünde sırasıyla sezaryen, multinodüler guatr nedeniyle tiroidektomi, meme kanseri nedeniyle mastektomi ve meme rekonstrüksiyonu için genel anestezi aldığı, komplikasyon görülmediği ve herhangi bir ilaç alerjisi bulunmadığı tespit edildi. Ayrıca meme kanseri nedeni



Resim 1. Bilateral alt ekstremitelerde ürtikeryal lezyonlar

ile kemoterapi almış ve günde 1 defa 20 mg tamoksifen kullanıyordu. Hasta ameliyat odasına alınarak standart monitörizasyonu yapıldı. İntravenöz damar yolu açılıp %0,9 izotonik sodyum klorür infüzyonuna başlandı. İndüksiyon öncesi kalp atım hızı 108 atım dk⁻¹, noninvazif kan basıncı 110/68 mmHg, SpO₂ %100 olan hastaya indüksiyonda propofol 2 mg kg⁻¹ ve fentanil sitrat 1 µgr kg⁻¹ ve rokuronyum 0,6 mg kg⁻¹ kullanılarak endotrakeal entübasyon yapıldı.

Anestezi idamesinde %50 N₂O+%50 O₂ oksijen ve sevofluran verildi. Ameliyatın başlangıcından 50 dakika sonra hipotansiyon (77/46 mmHg) gelişmesi nedeniyle intravenöz 5 mg efedrin uygulandı. Uygulama sonrası aynı ekstremitenin intravenöz kanülün yerleştirildiği ven trasesi hattında kızarıklık görüldü. Yaklaşık 15 dakika sonra her iki alt ekstremitede, batında yaygın ürtiker plakları gözlemlendi (Resim 1). Hipotansiyonu devam eden hastanın intravenöz kristalloid infüzyon hızı artırıldı. İntravenöz yolla 100+100 mg metilprednisolon, 45,5 mg Feniramin maleat verildi. Ürtiker plaklarında gerileme gözlenen hastanın yaşamsal bulguları istikrarlı hale geldi. Girişim 90 dakika sürdü ve tüm havayolu refleksi geri döndükten sonra ekstübe edilerek postoperatif bakım ünitesinde gözleme alındı. Lezyonları postoperatif 60. dakikada tamamen ortadan kalkmasının ardından yaşamsal bulgularının da istikrarlı olması nedeniyle servise alındı. Postoperatif IgE değeri 443 IU L⁻¹ (0-100 IU L⁻¹) olarak ölçüldü. Takiplerinde herhangi bir sorun gelişmeyen hasta ikinci gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Anestezi, farmakolojik açıdan özgül bir durumu temsil eder ve bu süre boyunca anestetikler, analjezikler, antibiyotikler, antiseptikler, kan ürünleri, heparin, polipeptidler ve damar içi hacim genişleticilere maruz kalan hastalarda erken aşırı duyarlılık reaksiyonları veya anafilaksi gelişebilir (3). Perioperatif dönemde alerjik reaksiyona neden olan ajanlar Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Alerjik reaksiyonlar dört tip olarak tanımlanmıştır. Tip 1 (anında aşırı duyarlılık) reaksiyonlar IgE antikoru aracılığı ile meydana gelir ve genellikle mast hücreleri ve bazofiller ile ilişkilidir. Tarihsel olarak, gerçek anafilaksi bu hücrelerin IgE bağımlı aktivasyonu ile başlatılır. Tip 2 reaksiyonları sitotok-

Tablo 1. Perioperatif dönemde alerjik reaksiyona neden olan ajanlar

Anestezik ajanlar
İdüksiyon ajanları (kremofor-çözülebilir ilaçlar, barbitüratlar, etomidat, propofol)
Lokal anestetikler (para-aminobenzoik ester ajanlar)
Kas gevşeticiler (süksinilkolin, gallamin, panküronyum, d-tubokürarin, metakürin, atraküryum, veküronyum, mivaküryum, doksaküryum)
Opioidler (meperidin, morfin, fentanil)
Diğer ajanlar
Antibiyotikler (sefalosporinler, penisilin, sülfonamidler, vankomisin)
Aprotinin
Kan ürünleri (tam kan, eritrosit süspansiyonu, taze dondurulmuş plazma, trombosit süspansiyonu, kriyopresipitat, fibrin glue, gamma globulin)
Kemik sementi
Şimopapain
Kortikosteroidler
Siklosporin
İlaça eklenen ürünler (koruyucular)
Furosemid
İnsülin
Mannitol
Non-steroid antiinflatuar ilaçlar
Protamin
Metilmetakrilat
Radyokontrast ajanlar
Lateks (doğal kauçuk)
Streptokinaz
Vasküler greft malzemesi
Vitamin K
Kolloidal volüm genişleticiler (dekstranlar, protein fraksiyonları, albumin, HES)

siktir. Bu reaksiyonlara hücre yıkımına yol açan komplemanları etkinleştiren bir hücre yüzeyi antijenine yönelik bir IgG ya da IgM antikorlarından kaynaklanır. Tip 3 reaksiyona, dolaşımdaki çözünür antijen ve IgG veya IgM antikor kompleksleri neden olur. Kompleman varlığında, bu kompleksler kan damarının duvarlarına ve membranların bütünlüğüne zarar verir. Tip 4 reaksiyonlar antikorların yerine duyarlanmış lenfositleri içerir. Bir ilaç ya da antijenin sensitizasyonu takiben, lenfositler, antijene karşı inflamatuvar yanıtı aracılık eden lenfokin salınımı ile reaksiyon vermektedirler (5). Pseudoalerjik reaksiyon ise alerjik reaksiyon ile klinik olarak benzerdir, fakat (örneğin; histamin salınımı sonucu) immünolojik özelliği yoktur. Pseudoalerjik reaksiyonlar için risk faktörleri duygusal stres, atopi, histamin için duyarlılığın artması ve ka-

dın cinsiyettir (6). Anestezi altındaki hastalarda alerjik reaksiyonun hayatı tehdit eden ve vazodilatasyon ile azalmış venöz dönüşü sebep olan kardiyovasküler çöküştür.

Dewachter ve ark. (7) nöromüsküler blokerler ve antibiyotiklerin perioperatif anafilaksiyi tetikleyen en yaygın ilaçlar olduğunu bildirmişlerdir. Mertes ve ark. (8) anestezide en sık alerjik reaksiyonların nöromüsküler blokerlere karşı olduğunu ve bunu lateks ve antibiyotiklerin takip ettiğini bildirmişlerdir. Açıklanamayan intraoperatif kardiyovasküler çöküş lateks (doğal kauçuk) ile tetiklenen anafilaksiye bağlanmıştır. Hatta vasküler greft materyallerinin de intraoperatif reaksiyon oluşturdukları bildirilmiştir (9). Geçmişte üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılan sempatomimetik içeren preparatlara karşı oluşan alerjik cilt reaksiyonları gösterilmiştir (10). Fakat intraoperatif efedrin kullanımına bağlı olgumuzla benzer bildirilmiş bir vaka yoktur.

Pek çok ilaca karşı alerjik reaksiyon riskinin %1-3 olduğunu ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin yaklaşık %5'inde bir veya daha fazla ilaca alerjilerinin olduğunu saptamıştır (9). Bununla birlikte Hung ve ark. (5) cerrahi hastaların dörtte birinden fazlasında bir veya birden fazla ilaç alerjisi olmasına rağmen ilaç alerjilerinin sadece %50'sinde gerçek ilaç alerjisi olduğunu bildirmişlerdir.

Alerjik ilaç reaksiyonları spesifik antikorlar veya lenfositlerin aracılık ettiği reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar dört hipersensitivite reaksiyonundan birincisi olarak tanımlanır. Tip 1 reaksiyonlar anestezi sırasındaki mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. İlaç reaksiyonları başlıca genç ve orta yaşlı erişkinlerde ve kadınlarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca genetik faktörlerin de önemli olduğu bildirilmiştir. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun tahmini görülme oranı tüm anestezi vakaları arasında 1:1250 ve 1:10000'dir (11). Çoğu serilerde, Tip 1 reaksiyonlar perioperatif süre içinde gözlenen tüm aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en az %60'ını temsil eder. Fransız veri tabanlarına göre IgE aracılı (Tip 1) alerjik reaksiyonların her bir milyon girişimde 100,6 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (12). Tahmin edilen ölüm oranı ise %3-9 olarak bildirilmiştir (13). Hastamızın postoperatif serum IgE seviyesi 443 IU L⁻¹ (0-100 IU L⁻¹)'dir ve efedrin verildikten 15 dakika sonra yaygın cilt lezyonlarının görülmesi nedeniyle IgE aracılı Tip 1 reaksiyon ile uyumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çoğu anestetik ilacın alerjik reaksiyonu için gerekli geleneksel invivo ve invitro tanısallık testler ya mevcut değildir ya da uygulanabilir değildir. Tanı açısından en önemli faktör doktorun ters bir etki ile karşılaştığında bunun bir ilaca bağlı olabileceğinin farkında olmasıdır (9). İntradermal cilt testinde antijen sunumunu takip eden birkaç dakika içerisinde ciltteki mast hücrelerinden salgılanan histamin vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikteki artışa bağlı bölgesel ödem oluşturmaktadır. Fisher (14) perioperatif dönemde anafilaktik reaksiyon yaşayan olguların çoğunluğunda uygulanabilecek basit, güvenli ve kullanışlı bir metot olduğunu ileri sürmüştür. İlaça

özgün IgE antikorunun gözlenmesi ilacın uygulanması durumunda hastanın anafilaksi riskinin olacağına kanıtı olarak kabul edilmektedir (9). Ülkemizde sempatomimetiklere özel IgE antikorlarına bakılmamaktadır. Ayrıca alerjik reaksiyonların tanısında serum triptaz ölçümleri rehberlerde tavsiye edilmektedir. Serum triptaz artışı sadece mast hücreleri degranülasyonunu gösterir. Alerjik veya alerjik olmayan anafilaksi ayırımını göstermemesine rağmen IgE aracılı reaksiyonlarda serum triptaz düzeyinin 25 mcg L⁻¹'nin üzerinde olduğu ileri sürülmüştür (8). Biyolojik yarılanma ömrü 2 saat olduğundan serum triptaz düzeyine 1-6 saat içinde bakılmalıdır. Hastanemizde serum triptaz ölçümü yapılamadığından bu hasta da bakma imkanımız olmamıştır.

Alerjik reaksiyonun tedavisinde sorumlu antijen ile temas kesilerek mediyatör üretimi ve salgılanmasını inhibe etmek ve serbest mediyatörlerin etkilerini modüle etmek amaçlanır (6). Ayrıca yayınlanan tüm makalelerde tavsiye edildiği gibi anestezi sırasındaki hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisinin temel taşı epinefrin ve sıvı tedavisidir. Anestezi sırasında, hasta münitörizedir ve hızlı intravenöz epinefrin uygulamak için intravenöz yol vardır ayrıca anestezi gözetiminde olması erken tanı koyulmasını sağlar. Ancak, reaksiyonun şiddeti ve tedaviye yanıt çok geniş bir diziden olabilir bu nedenle epinefrin uygulanması semptomların şiddeti ile şekillendirilmelidir (8). Sıvı replasmanı, kortikosteroidler, antihistaminikler, bronkodilatatörler tedaviye destek amacıyla kullanılabilir. Olgumuzda cilt reaksiyonlarının olması ve anafilaksi tablosunun görülmemesi nedeniyle steroid tedavisi uyguladık ve lezyonların kaybolduğunu gördük.

Sonuç

Anestezi uygulamalarında yaygın kullanımı bulunan efedrin hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonlarının tanı yöntemleri arasında cilt testlerinin dışında serum triptaz, spesifik IgE ölçümü ve bazofil aktivasyon testleri kullanılmaktadır. Kemoterapi immün sistem cevabını değiştirebilmektedir (15). Bu nedenle kemoterapi uygulanan hastaların anestezisinde kullanılan ilaçlara karşı cilt lezyonlarından anafilaksiye kadar uzanan sonuçlar doğurabileceği göz ardı edilmemelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.H., K.T.; Tasarım - S.H.; Denetleme - S.H., M.K.; Kaynaklar - S.H., K.T., I.D.; Malzemeler - S.H., M.K., I.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.H., I.D., İ.D.; Analiz ve/veya yorum - S.H., K.T.; Literatür taraması - S.H., M.K., İ.D.; Yazı yazar - S.H.; Eleştirel inceleme - S.H., K.T., R.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.H., K.T.; Design - S.H.; Supervision - S.H., M.K.; Funding - S.H., K.T., İ.D.; Materials - S.H., M.K., İ.D.; Data Collection and/or Processing - S.H., İ.D., İ.D.; Analysis and/or Interpretation - S.H., K.T.; Literature Review - S.H., M.K., İ.D.; Writer - S.H.; Critical Review - S.H., K.T., R.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 342-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Jeyadoss J, Kuruppu P, Nanjappa N, Van Wijk R. Sugammadex hypersensitivity-a case of anaphylaxis. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 89-92.
3. Disease Summaries Allergy to Anesthetic Agents Updated: May 2013 Originally posted: October 2007 Reviewed by: Mario Sánchez-Borges, MD http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaesthetic_agents/
4. Levy JH. Anaphylactic reactions in anesthes and intensive care, 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1992.
5. Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in the surgical population. *Can J Anaesth* 1994; 41: 1149-55. [\[CrossRef\]](#)
6. Theissen JL, Zahn P, Theissen U, Brehler R. Allergic and pseudo-allergic reactions in anesthesia. I: Pathogenesis, risk factors, substances. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30: 3-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 320-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 361-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Barash 1308 Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC Klinik Anestezi 5. baskı. Günaydın B, Demirkıran O (Çev. Ed.) İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2012; 1298-312.
10. García Ortiz JC, Terron M, Bellido J. Nonpigmenting fixed exanthema from ephedrine and pseudoephedrine. *Allergy* 1997; 52: 229-30. [\[CrossRef\]](#)
11. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010; 94: 761-89. [\[CrossRef\]](#)
12. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 366-73. [\[CrossRef\]](#)
13. Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 151-60. [\[CrossRef\]](#)
14. Fisher MM, Munro I. Life-threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Anesth Analg* 1983; 62: 559-64. [\[CrossRef\]](#)
15. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2892-901. [\[CrossRef\]](#)