Melike Korkmaz Toker,
Ayşe Gül Karabay,
Aykan Gülleroğlu,
Gökalep Gündoğdu,
İlhan Güney Biçer,
Mustafa Tayfun Aldemir

Atropine Bağlı Gelişen Anafilaktoid Reaksiyon

Anaphylactoid Reaction Against to Atropine

Geliş Tarihi/Received : 25.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 05.08.2014

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Melike Korkmaz Toker (✉), Ayşe Gül Karabay,
Aykan Gülleroğlu, Gökalep Gündoğdu, İlhan Güney
Biçer, Mustafa Tayfun Aldemir,
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

E-posta: melkorkmaz@gmail.com
Gsm: +90 505 474 70 98

ÖZET Bu olgu sunumunda İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan 51 yaşındaki bayan hastada ameliyat bitiminde uygulanan atropine karşı gelişen anafilaktoid reaksiyon anlatılmıştır. Cerrahi prosedürün bitimiyle anestezi idamesi sonlandırılan hastanın ekstübasyon aşamasında, deküarizasyon için uygulanan neostigminin kolinerjik etkilerini önlemek amacıyla 0,01 mg.kg⁻¹ atropin i.v. yapılmış, i.v. atropin enjeksiyonunu takiben taşikardi, periferik damar yolundan başlayarak, baş-boyun bölgesi ve sonrasında tüm vücuda yayılan, basmakla solmayan, gode bırakmayan makülopapüler döküntüler gelişmiştir. Anjiyoödem görünümünde gelişen anafilaktoid reaksiyonun, baş ve boyun bölgesinde hava yolu güvenliğini tehdit eder büyüklükte olması üzerine metilprednizolon 4 mg.kg⁻¹, ranitidin 50 mg ve feniramin maleat 1 mg.kg⁻¹ i.v. puşe uygulanmıştır. Yirmi cc/kg'dan kristalloid solusyon ile sıvı resüsitasyonu yapılmış, havayolu güvenliği için entübe halde erişkin yoğun bakım ünitemize interne edilmiştir. Yirmi dört saatlik takip ve tedavi sonrasında anjiyoödem tablosu ve genel durumu düzelmesi üzerine hasta steroid tedavisi düzenlenerek servise taburcu edilmiştir. Bu olgu ile anestezi uygulaması sırasında anesteziistlerin atropin anafilaksisi konusundaki farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atropin, anafilaktoid reaksiyon, metilprednizolon, antikolinerjik etki

SUMMARY In this case report, the anaphylactoid reaction against to atropine had been reported in a 51 years old woman patient who had undertaken to total abdominal hystrectomy and bilateral salpingooferectomy surgery. At the end of the surgery, the anesthesia maintenance finished during the extubation procedure consequently atropine had given intravenously 0,01 mg.kg⁻¹ for preventing the neostigmine's cholinergic effects. After the enjection of atropine tachycardia occurred, nonpitting edema, maculopapular skin rash beginning from the periferal veins especially head and neck region spread out although the body observed. Anaphylactoid reaction developing like angioedema at the head and neck region threatened the airway safety, therefore methylprednisolone 4 mg.kg⁻¹, ranitidine 50 mg and feniramine maleat 1 mg.kg⁻¹ intravenously administered. For safety of the airway the patient transferred to intensive care unit as intubated. After 24 hours follow up patient had clinically recovered and extubated. With our case report we try to emphasise the anaphylactoid reaction against to atropine and raise awareness of the anesthesiologists.

Key Words: Atropine, anaphylactoid reaction, methylprednisolone, anticholinergic effect

Giriş

Son 10 yılda anestezi uygulamasının güvenirliliği giderek artmaktadır. Bununla birlikte perioperatif zaman diliminde bir hastanın birçok ilaca maruz kalması sebebiyle öngörülemez ilaç yan etkilerinden dolayı anestezi uygulaması hala çok riskli olarak adlandırılmaktadır. Genel anestezi sırasında gelişen anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar nadir olarak görülmesine rağmen çoğunlukla ciddi seyreder ve geliştiğinde olguların yaklaşık %0,65-%2'sinde ölümle sonuçlanabilmektedir. Anafilaksi reaksiyonlarının anestezi uygulamaları sırasında görülme sıklığı 1:5000-1:25,000'dir (1).

Atropin anestezi pratiğinde her ne kadar çok kullanılan bir ilaç olsa da, bu ilacın alerjik potansiyeline karşı yeterli farkındalık mevcut değildir (2). Anesteziye bağlı anafilaksi olguları gözden geçirildiğinde atropin anafilaksisi bugünkü literatürde çok az sayıda olgu (2,3) ile nadiren dikkat çeken bir konu olarak yerini almıştır.

Bu olgu sunumunda İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılan 51 yaşındaki bayan hastada ameliyat bitiminde uygulanan atropine karşı gelişen anafilaktoid reaksiyon anlatılacaktır. Bu olgu ile anestezi uygulaması sırasında anesteziistlerin atropin anafilaksisi konusundaki farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne menstruasyon düzensizliği nedeniyle başvuran 51 yaşındaki bayan hastaya yapılan probe küretaj (PC) sonrası, kompleks atipili hiperplazi saptanmıştır. Teşhis sonrası total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi operasyonu planlanmıştır. Anesteziyoloji polikliniğimizde yapılan preoperatif değerlendirmede, özgeçmişinde gününbirlik anestezi haricinde anestezi ve alerji öyküsü saptanmamıştır. Alerji öyküsüne soygeçmiş sorgulamasında da rastlanılmamıştır. Hastanın bilinen antihipertansiyon ve antitiroid ilaç kullanım hikayesi mevcuttur. Preoperatif rutin hemogram, biyokimya tetkiklerinde, EKG ve PA akciğer filmlerinde patolojik bir bulgu saptanmayan hasta ASA II risk sınıfında ve Mallampati II olarak değerlendirilmiştir.

Ameliyat günü, hasta elektif cerrahi için ameliyat odasına alınarak monitorizasyonu (EKG, periferik oksijen saturasyonu [SpO₂] ve noninvaziv arterial tansiyon [TA]) yapıldı. Anestezi indüksiyonu öncesi vital bulguları (TA:159/87 mmHg, kalp tepe atım hızı: 107 atım/dk, SpO₂: %100) kaydedildi. Periferik damar yolu açıldıktan sonra premedikasyon amaçlı 0,05 mg.kg⁻¹ midazolam i.v. puşe uygulandı. Anestezi indüksiyonu 2 mg.kg⁻¹ propofol, 0,5 mg.kg⁻¹ rokuronyum i.v.

ile yapıldı. Komplikasyonsuz orotrakeal entübasyon sonrası %6 Desfluran, 3 lt/dk Oksijen (O₂) ve 3 lt/dk Azot protoksit (N₂O) ile anestezi idamesine geçildi. İntraoperatif cerrahi ve anestezi komplikasyonu gözlenmedi. Anestezi idamesi sırasında 45 dakika arayla 10'ar mg rokuronyum i.v. uygulandı. Hastanın intraoperatif sıvı resüsitasyonu 2000 cc kristalloid (İzolen-S) ve 500 cc kolloid solüsyonlar (Gelofusine) ile sağlandı. Ameliyat boyunca hemodinami (TA: 110/60 mmHg, nabız 80 atım/dk), solunum parametreleri (etCO₂: 32 mmHg) ve oksijenizasyon (SpO₂: %99-%100) stabil seyretti. Hastanın intraoperatif diürezisi 1,5 ml.kg⁻¹.saat⁻¹ olarak kaydedildi. Cerrahi prosedür 120 dakika sürdü. Postoperatif ağrı kontrolü için 1,5 mg.kg⁻¹ tramadol HCl (Ultramex®), antiemetik için 10 mg Metoklopramid HCl (Primperan®) ve antiülser tedavi için 50 mg ranitidin (Raniver®) cerrahi prosedürün bitiminden 45 dakika önce uygulandı.

Cerrahi girişimin bitimiyle anestezi idamesi sonlandırıldı. Hastanın ekstübasyon aşamasında, deküarizasyon için uygulanan neostigminin kolinerjik etkilerini önlemek amacıyla 0,01 mg.kg⁻¹ atropin i.v. yapıldı. Hastada i.v. atropin enjeksiyonunu takiben taşikardi (kalp tepe atım hızı 140 atım/dk) gözlemlendi. Atropin dozundan kısa bir süre sonra enjeksiyon uygulanan periferik damar yolundan başlayarak, baş-boyun bölgesi ve sonrasında tüm vücuda yayılan, basmakla solmayan, gode bırakmayan makülopapüler döküntüler gelişti. Anjiyoödem görünümünde gelişen anafilaktoid reaksiyonun, baş ve boyun bölgesinde hava yolu güvenliğini tehdit eder büyüklükte olması üzerine metilprednizolon 4 mg.kg⁻¹, ranitidin 50 mg ve feniramin maleat 1 mg.kg⁻¹ i.v. puşe uygulandı. Yirmi cc/kg'dan kristalloid solüsyon ile sıvı resüsitasyonu yapıldı. Hemodinamik parametrelerinde (KTA: 110/dak, TA: 100/50 mmHg) %25'den fazla değişme kaydedilmedi. Oksijen saturasyonunda bozulma gözlenmedi. Aksiller ve frontal bölgeden ölçülen Ateş: 38,0 °C olması üzerine hızlıca eksternal soğutmaya geçildi. EtCO₂ değerleri 35-38 mmHg civarında seyretti. Hastanın ısı artışı ve hemodinamik parametreleri kontrol altına alındıktan sonra, tekrar edilen fizik muayenesinde boyun bölgesindeki ödemin gerilediği fakat periorbital, kulak ve alt ekstremitelerindeki ödemin devam ettiği görüldü. Hasta, havayolu güvenliği için orotrakeal entübe olarak erişkin yoğun bakım ünitemize interne edildi. Anjiyoödem tablosunda düzelme oluncaya kadar mekanik ventilasyon desteğine devam edildi. Sıvı resüsitasyonuna devam edilirken 8 saat aralıklarla 2 mg.kg⁻¹ dozunda metilprednizolon tedavisine devam edildi. Klinik tablodaki düzelme ile beraber acil hava yolu önlemleri alınarak hasta ekstübe edildi. Yirmi dört saatlik takip ve tedavi sonrasında anjiyoödem tablosu ve genel durumu düzelmesi üzerine hasta steroid tedavisi düzenlenerek servise taburcu edildi.

Tartışma

Atropinin yan etkileri incelendiğinde literatürde sınırlı sayıda veriye ulaşılmakla birlikte, yayınlanan olgu sunumlarının çoğunun atropin içeren göz damlalarına karşı olduğu bildirilmektedir. Atropine karşı oluşan yan etkiler toksik ve alerjik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (3,4).

Atropine karşı ortaya çıkan toksik reaksiyon ilacın antikolinergik etkisinden meydana gelmektedir (5). Lokal olarak uygulanan atropinin sistemik toksisitesi taşikardi, takipne, vücut sıcaklığında artış, huzursuzlukla kendini gösteren SSS stimülasyonu, konfüzyon, psikiyatrik reaksiyonlar, delirium ve arada bir meydana gelen nöbetlerle kendini göstermekte ciddi bir intoksikasyon SSS depresyonu, koma, dolaşımsal ve solunumsal yetmezlikle ölüme neden olabilmektedir (6). Bu reaksiyon kişiler arası değişkenlik göstermekte normal dozlarda da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde bazı olgu sunumlarında erişkinler için 100 mg hatta daha azını içeren dozlarda mortal olgular bildirilirken atropinin 1 gr dozuna rağmen iyileşen olgular da bildirilmiştir (4).

Stokes ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada Güney Karolina Oftalmolojik Cemiyeti üyelerine muayenehanelerinde kullanmış oldukları topikal tanısıl ilaçlara ait gözlemledikleri yan etkileri bildirmeleri istenmiştir. İki yıl boyunca bildirilen olgular arasında atropinli göz damlalarına bağlı olarak 26 lokal oküler reaksiyon, 31 orta sistemik reaksiyon ve 2 tanesi astmatik atak, 1 tanesi konvülsiyon ve 1 tanesi taşikardi olmak üzere 4 tane ciddi reaksiyon bildirilmiştir (7).

Economas ve Kanakis 0,5 mg intramüsküler atropin uygulaması sonrası 65 yaşındaki hastada gelişen ciddi taşikardi ve midriazisi bildirmişlerdir (5). On iki yaşındaki bir kız çocuğunda yine atropinli göz damlası sonrası gelişen ciddi toksik reaksiyon tanımlanmış (4), 2 yaşındaki bir erkek çocuğunda da 1,6 mg topikal dozla gelişen ölümcül bir olgu bildirilmiştir (8). Bu çalışmalar ve olgular göz önüne alındığında atropinin topikal uygulamasına bağlı gelişen toksik reaksiyonlar oldukça fazladır ve maruziyetin ortadan kaldırılmasıyla düzelmektedir.

Bununla birlikte bizim olgumuzda da tarif edilen atropine karşı alerjik reaksiyona literatürde ancak birkaç olguda rastlanmaktadır. Aguilera ve ark. (3) 38 yaşında varis cerrahisi geçirecek hastada spinal anestezi sonrası gelişen bradikardinin tedavisinde uygulanan 0,01 mg.kg⁻¹ atropin uygulamışlar ve sonrasında tansiyon düşüklüğü ile birlikte ciddi taşikardi, fasial ve göz kapağı ödemi ile birlikte jeneralize ürtiker ve ciddi kaşıntı gözlemlenmişlerdir. Bu olguda 1 ay sonra yapılan intradermal atropin testi pozitif olarak bulunmuştur. Olgumuzda anafilaktoid reaksiyonun etken maddesini belirlemede değerli bir test olan "prick to prick" testi hastamıza önerilmesine rağmen hastamız testi kabul etmemiştir.

Coelho ve ark. (2) ise elektif lumbal spinal cerrahi yapılacak hastada bizim olgumuzla aynı şekilde anestezinin bitiminde nöromüsküler blokajın geri döndürülmesi aşamasında ciddi tansiyon düşüşü kalp hızında artış ve jeneralize eritem gözlemlenmişlerdir. Araştırmacılar anafilaksinin acil tedavisi sonrasında hastadan serum triptaz düzeyleri göndererek ve sonrasında özel bir alerji laboratuvarında deri testleri yaptırmışlar ve deri testlerinde hastada hem tramadole hem de atropine karşı zayıf deri reaksiyonları gözlenmiştir. Sonuçta araştırmacılar ameliyathanede karşılaştıkları ani gelişen anafilaksi durumunun tramadol uygulamasından 1 saat sonra ancak atropinden hemen sonra olması nedeniyle bu olguyu atropin anafilaksisi olarak yorumlamışlardır. Serum triptaz testinin sensitivitesi %75, spesifitesi %51 olarak belirtilmiştir (9). Yarılanma ömrü 2 saat olduğu için serum triptaz seviyesine ilk 6 saatte bakılmalıdır (10). Bizim bu hastada serum triptaz bakma imkanımız olmadı.

Aguilera ve Coelho'nun bildirdikleri olgularda olduğu gibi bizim olgumuzda da başlangıç semptomları histamin aracılı kapiller dilatasyon ve permiabilite artışı nedeniyle öncelikle kütanöz olarak başlamıştır. Yine bu iki olguda artmış kapiller permiabiliteye bağlı olarak intravasküler volümün düşmesi ani arteriyel tansiyon düşüşüne neden olurken bizim olgumuzda sıvı resustasyonunun hızlı başlaması nedeniyle bu tansiyon düşüşü çok belirgin olarak görülmemiştir. Bu da vazopressör ihtiyacını ortadan kaldırmıştır.

Anafilaksinin ortaya çıkış zamanına bakıldığında olgumuzda tarif ettiğimiz reaksiyon atropin yapılmasını takiben saniyeler içinde gelişmiştir. Anafilaksi reaksiyonu antijen parenteral yolla verilmişse 5-30 dakika içinde, oral alınmışsa ilk iki saatte gelişir (2). Her ne kadar anafilaktoid ajanın deri testiyle belirlenmesi burada altın standardı oluştursa da reaksiyon öncesi son yarım saate kadar başka ilaç yapılmamış olması gelişen reaksiyonun atropine bağlı olma ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Anafilaksi atağı tamamen düzeldikten saatler sonra yeni bir epizod başlayabilir ve bu duruma bifazik anafilaksi denir (11). Bifazik anafilaksi %6 oranında görülebilir. İlk semptomlar düzeldikten sonra 1,3-28,4 saat sonra gelişebilir (12). Bizim hastamız da bifazik anafilaksi ihtimali nedeniyle yoğun bakımda 24 saat süreyle takip edilmiştir.

Günlük anestezi pratiğinde sık kullanılan ilaçlara karşı anafilaktoid reaksiyon gelişme ihtimali gözönünde bulundurularak sadece literatürde çok sık yer alan ajanlar için değil herhangi bir ilaç uygulaması sırasında kurtarıcı ilaçlar en hızlı şekilde uygulanmalı tekrar anafilaktoid reaksiyon gelişme ihtimaline karşı yoğun bakım önlemleri alınmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Altın F, Aydın S, Eygi B, Güneş T, Erkoç K, Kutaş B. Açık Kalp Öncesinde Ameliyathanede Gelişen Alerjik Reaksiyon. Koşuyolu Kalp Derg 2013;16:243-6.
2. Coelho D, Fernandes T, Branga P, Malheiro D, Rodrigues J. Intraoperative Anaphylaxis After Intravenous Atropine. European Journal of Anesthesiology 2007;24:289-97.
3. Aguilera L, Martinez-Bourio R, Cid C, Arino JJ, Saez De Eguilaz JL, Arizaga A. Anaphylactic Reaction After Atropine. Anaesthesia 1988;43:955-7.
4. O'Connor PS, Mumma JV. Atropine toxicity. Am J Ophthalmol 1985;99:613-4.
5. Economacs G, Kanakis J. A Case of Hypersensitivity To Atropine. Anesth Analg Reanim 1981;38:748.
6. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. Isr Med Assoc J 2002;4:535-9.
7. Stokes HR. Drug Reactions Reported In A Survey Of South Carolina. Ophthalmology 1979;86:161-5.
8. Heath WE: Death fom atropine poisoning. Br Med J 1950;2:608.
9. Mertes PM1, Laxenaire MC, Alla F. Anaphlactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003;99:536-45.
10. Adsan H, Mortimer M, Kazak Z, Cengizlier R, Şekerci S. Anestezi İndüksiyonu Sırasında Gelişen Anafilaksi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2007;35:352-7.
11. Keskin Ö, Tuncer A. Anafilaksi. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:98-104.
12. Lee JM, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic Reaction In Pediatrics. Pediatrics 2000;106:762-6.