

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

İNTRAOPERATİF GELİŞEN ALERJİK REAKSİYON: PATENT BLUE?**INTRAOPERATIVE ALLERGIC REACTION: PATENT BLUE?****Işıl KARABEYOĞLU¹, Semih BAŞKAN¹, Monica AYVAZ¹, Betül BOZKURT²,
Dilşen ÖRNEK¹, Mustafa BAYDAR¹**¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye¹Ankara Numune Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Ankara, Turkey²Ankara Numune Training and Research Hospital, General Surgery Clinics, Ankara, Turkey**ÖZET**

Bu vaka takdiminde genel anestezi sırasında patent blue (PB)'ye karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu ve anestezi yönetimi sunulmaktadır. Altmış bir yaşında bayan hastaya meme kanseri tanısıyla segmental mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi planlandı. ASA II risk ile operasyona alındı. Anestezi sonrası genel cerrah memeye PB % 1'lik tek kullanımlık 5 mL solusyon uyguladı. Kısa süre sonra hastanın vital bulguları bozuldu ve cilt bulguları ortaya çıktı. Alerjik tablo düşünülerek tedavi uygulandı. Postop dönemde PACU'da takip edildi. Göğüs hastalıkları ve dermatoloji tarafından konsülte edildi; PB'ye bağlı anjiyoödem düşünüldü. PB'ye bağlı ortaya çıkan hipersensitivite kliniği basit cilt döküntülerinden kardiyak arreste varabilen anafilaktik şok tablosuna neden olabilmektedir, ilacın uygulanmasında dikkatli ve müdahaleye hazırlıklı olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Anestezi, Alerjik reaksiyon**SUMMARY**

In this case study hypersensitivity reactions against patent blue (PB) during general anaesthesia management is presented. Sixty-one-year-old female patient was diagnosed with breast cancer segmental mastectomy and sentinel lymph node biopsy was planned. She was in ASA II Physical status. After general anesthesia, surgeon applied disposable 5 mL PB 1% solution. Shortly the patient's vital signs deteriorated and skin lesions appeared. We thought it was an allergic reaction and treated it. In the postoperative period she was followed in the PACU. The patient was consulted with pulmonology and dermatology clinics, angioedema due to PB was considered. Hypersensitivity due to PB may manifest as simple skin rash and lead to shock and cardiac arrest. We think it is extremely important to be careful in the practice of the medicine and the team should be prepared for possible interventions.

KEY WORDS: Anesthesia, Allergic reaction**GİRİŞ**

Patent blue (PB), onkolojik cerrahide ve özellikle meme Ca'da sentinel lenf nodunun (SLN) belirlenmesinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan triarilmetan grubundan sentetik bir boyadır (1). PB'ye karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonları 1960'lardan beri tıp literatüründe yer almaktadır (2). Bu vaka takdiminde kendi deneyimimiz zemininde PB'ye karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının klinik özelliklerini, tanı ve tedavide yapılması gerekenleri ve alınması gereken önlemleri tartıştık.

OLGU

Altmış bir yaşında bayan hastaya meme kanseri tanısıyla segmental mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi planlandı. Hastanın öyküsünde olmesartan medoksomil 40 mg ile regüle hipertansiyon ve geçirilmiş tonsillektomi dışında özellik yoktu. Hasta ASA II risk grubun-

da kabul edilerek operasyona alındı. Anestezi indüksiyonu için 2 mg midazolam, 100 mg lidokain, 150 mg propofol, 50 µg fentanyl uygulandı. Kas gevşemesi 40 mg rokuronyum ile sağlanarak 7.5 no'lu spiralli tüple entübe edildi. İdame %50 oksijen/hava karışımı içinde %2 sevofluran ve 0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Anestezik işlemlerin bitimini takiben genel cerrahi doktoru tarafından sağ iç kadranda meme kanseri tanısı olan hastaya meme areola altına 4 kadrant subkutan ve son olarak derin olacak şekilde PB %1'lik tek kullanımlık steril solusyondan sulandırmadan 5 mL uygulandı. Yeterli bekleme süresinin ardından operasyona geçildi. Anestezi indüksiyonundan yaklaşık 25 dk sonra (operasyonun 15. dk'sında) SpO₂ %92'ye (başlangıç %98) düştü. Hava yolu basıncı 40 cmH₂O ve ET-CO₂ 42 mmHg'a (başlangıçta sırasıyla 20 ve 30 mmHg) yükseldi. Oksijen

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 29/01/2016

Kabul tarihi/Accepted: 05/03/2016

Yazışma Adresi (Correspondence):**Dr. Dilşen ÖRNEK**, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**E-posta (E-mail):** dilsenpinar@yahoo.com

düzeyi %100'e yükselterek cerrahi örtüler sadece hastanın başı açıkta olacak şekilde açıldı. Entübasyon tüpü kink varlığı yada sekresyona bağlı tıkanma yönünden kontrol edilerek aspirasyon uygulandı. Minimal sekresyon dışında başka bir bulgu yoktu. Bu esnada hastanın sol meme üst bölgesi ve boyunda az sayıda papüler döküntüler gözlemlendi. Hastaya 250 mg metilprednisolon, 45.5 mg feniramin maleat ve 50 mg ranitidin ve 200 mg teofilin iv uygulandı. Müdahale sonrası saturasyon %96, hava yolu basıncı 35 cmH₂O ve ETCO₂ 37 mmHg olarak saptandı. Yaklaşık 15 dk sonra hava yolu basıncı tekrar 40 cmH₂O ve SpO₂ %93 idi. Cerrahi yeniden durdurulup tüpten 200 µg budesonid ve salbutamol inhaler ile 2 puff uygulandı. Bu süreçte hastanın kan basıncı ve KAH'da önemli bir değişiklik saptanmadı (KB: 130-90/80-55 mmHg, N: 70-80 atım dk⁻¹). Operasyon yaklaşık 60 dk sürdü. Operasyonun tamamlanmasına kadar geçen süreçte hava yolu basıncı 32-35 cmH₂O, SpO₂ %96 olarak seyretti. Cerrahi tamamlandıktan sonra cerrahi örtüler kaldırıldığında hastada göz kapakları ve boyunda minimal mavi ödem ve tüm vücutta özellikle gövde ve ekstremitelerde olmak üzere yaygın eritem ve bazıları mavi renkli olan küçük çaplı ürtikeryal plaklar gözlemlendi. İnhalasyon ajanı ve remifentanil infüzyonunun sonlandırılmasını takiben hastaya 160 mg sugammadex iv uygulandı. Oksijen/hava karışımı ile solutuldu ve solunumu yeterli hale geldiğinde ekstübe edilerek PACU'ya alındı. Derlenme döneminde kısa sürede bilinci açık, koopere ve oryante hale gelen hasta boğazında takılma hissi ve minimal solunum sıkıntısı tarif ediyordu. Bu sırada vital bulgular stabil, SpO₂ oksijensiz %96 idi. Hastaya nebulizatörle beta 2 agonist ve antikolinergik kombinasyonu inhaler ve budesonid tedavileri uygulandı. Bu dönemde göğüs hastalıkları ve dermatoloji tarafından da konsülte edilen hastada PB'ye bağlı muhtemel bir anjiyoödem düşünülerek, takip eden saatler ve günlerde de alevlenmeler olabileceği ve antihistaminik, kortikosteroid ve bronkodilatör tedavilerine devam edilmesi önerilmiştir. Vital bulguları stabil seyreten ve solunum sıkıntısı düzelen hasta ertesi gün servisine gönderildi. Postoperatif 3. gün önerilerde bulunularak stabil koşullarda taburcu edildi.

TARTIŞMA

PB'ye karşı gelişen advers reaksiyonlar cilt bulgularından (ciltte mavi renkte boyanma, ürtikeryal plaklar ve kabartılar) hemodinamik instabilite ve arreste yol açabilen ciddi anafilaksiye kadar değişen bir klinik yelpazede görülebilmektedir (3). Klinikte PB'ye bağlı görülen alerji insidansının %0.3 ile %0.9 arasında olduğu ancak ciddi anafilaksi gelişenlerin oranının çok daha az olduğu geniş çaplı klinik araştırmalarla gösterilmiştir (4,5).

Hastanemizde 2004-2014 tarihleri arasında 1100 hastaya SLN belirlenmesi amacıyla PB uygulanmış ve sadece bildirdiğimiz bir hastada hipersensitivite reaksiyonu görülmüştür (%0,09). Bu oran literatürde bildirilenden daha azdır. Bunun nedeni hastanemizde ilacın dünyada kullanılandan daha düşük konsantrasyonda kullanılması olabilir (%1'e karşın %2.5 konsantrasyonda).

PB'ye bağlı alerjik reaksiyonların Ig E bağımlı mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı ile ilgili olduğu ancak uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra ortaya çıkan reaksiyonların gecikmiş T-hücre aracılı olabileceği bildirilmiştir (6). İmmünglobulin- E bağımlı Tip I hipersensitivite reaksiyonlarında alerjenle önceden duyarlanmak gerektiği bilinmektedir. PB tekstil, tarım ve kağıt endüstrisinde ayrıca bazı kozmetikler, ilaçlar ve yiyeceklerde kullanılmaktadır. PB cerrahi uygulamalar sonrası alerji gelişen ve bilinen bir alerji öyküsü olmayan hastaların bu nedenlerle önceden duyarlanmış olabileceği ileri sürülmektedir (1).

İntraoperatif dönemde anafilaksi gelişen hastalar çok sayıda ilaca maruz kalmış durumdadır. Bu yüzden reaksiyondan hangi ilacın sorumlu olduğunu saptamak güçtür. PB enjeksiyonundan 5-10 dakika sonra lenfatik sistemde görülmektedir (7). Buna göre semptomların ortaya çıkış zamanları da 10-67 dakikalar olarak bildirilmiştir (8). Anestezide gerçek anafilaksi insidansı ise %0.01-0.02 gibi oldukça düşüktür ve vakaların %90'ı ajana maruziyetin ilk 10 dakikası içinde görülmektedir (9). Hastamızda ilk semptomların görüldüğü zaman operasyonun başlamasını takiben 15.dk'dır. Anestezide nöromusküler bloker ajanlar (süksinil kolin) en sık olmak üzere latex ve antibiyotikler anafilaksiden sorumlu tutulmuştur (10). Anestezi indüksiyonunda kullandığımız ilaçlardan propofol, rokuronyum, opioidler (fentanil, remifentanil), alerjik insidansları düşük de olsa bizim vakamızdaki tablodan sorumlu olabilecekleri düşünülebilir. Klorheksidin ve iyotlu bileşikler gibi topikal dezenfektanlar da mukozalardan absorpsiyonlarını takiben semptomlar operasyon sırasında herhangi bir zamanda görülebilir (11). Anjiyotensin konverting enzim ve anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalarda mavi boyalara karşı anafilaksi gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (9). Bizim hastamızda hipertansiyon tedavisi için 2 yıldır anjiyotensin reseptör blokleri kullanıyordu.

PB'ye karşı gelişen alerjik reaksiyonlar Grade I; sadece cilt bulgularının varlığı (ürtiker, mavi ürtikeryal plaklar, kaşıntı, yaygın kızarıklıklar), Grade II; vazopressör desteğin gerekmediği geçici hipotansiyon, bronkospazm/ larinkospazm, Grade III; vazopressör destek gereken ciddi hipotansiyon ve/veya yoğun bakım ünitesi kabulü, Grade IV: kardiyorespiratuvar arrest ve/veya ölüm şeklinde

sınıflandırılır(6). Bizim hastamızdaki hipersensitivite semptom ve bulguları deri, mukozalar ve solunum sistemini ilgilendirmektedir. Buna göre Grade II sayılabilir. Bu tür reaksiyonların özellikle deri bulguları başlangıçta steril örtüler nedeniyle hemen fark edilmeyebilir. Nitekim bizim hastamız da üzeri tamamen örtülü olduğu için solunumsal semptomlar (bronkospazm ve hava yolu basınç artışı) ortaya çıkıncaya kadar cilt bulguları fark edilmemiştir.

Anestezi sırasında herhangi bir nedenle anafaksi geliştiği zaman reaksiyonun şiddetine bağlı olarak kardiyovasküler ve solunum sisteminin restorasyonuna yönelik tedaviler uygulanır. İntravenöz sıvılar, antihistaminikler, adrenalin ve steroidler tedavide kullanılmaktadır. Ağır solunum ve dolaşım semptomları görülen olgularda adrenalinin vakit kaybetmeden antihistaminik ve steroidlerden önce verilmesi önerilmektedir (11). Bizim olgumuzda sadece solunumsal semptomlar nedeniyle ilk planda adrenalin verilmesi düşünülmüdü. Hastamızda hipotansiyon görülmemekle beraber başlangıç tansiyonuna göre yaklaşık olarak % 30'luk bir düşme görülmüştür. Bu alerjinin kendisine bağlı olabileceği gibi anestezi etkisinden de kaynaklanıyor olabilir. İşlem süresince hastaya 1500 ml kristalloid uygulanmıştır.

İlaçlara karşı gelişen alerjik reaksiyonların tanısında kullanılan testlerden serum triptaz düzeyleri %54, skin-prick testleri %80, intradermal testler ise %100 duyarlılığa sahiptir (5). Serum triptazı duyarlı bir anafaktik reaksiyon indikatörüdür ve nedenin IgE ile oluşan bir alerji olduğunu destekler. Ancak yalancı negatiflik olabilir. PB'ye karşı anafaksi gelişen olgularda 1. ve 6. saatte olmak üzere serum triptaz düzeyleri açısından iki kan örneği temin edilmesi bunlarda bir yükselme yoksa sorumlu ajanın kesin olarak saptanması için 6 hafta sonra intradermal cilt testlerinin uygulanması önerilmektedir (9).

Literatürde boyaların intravenöz enjeksiyonu sonrası yaklaşık 1-2 dakika süren puls oksimetri düşmeleri görülmüştür. Bunun boyaların ışığı deoksihemoglobinle (660nm) benzer dalga boylarında absorbe etmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (12). Puls oksimetrideki düşmenin derecesi ve ortaya çıkış zamanı enjeksiyon yerine göre değişiklik göstermektedir. İntraperitoneal uygulanan mavi boyalara bağlı SpO₂'de düşme enjeksiyonun 15-30. dakikaları arası ve ortalama %5 oranında görülmektedir.

Mavi boyalar arteriyel kan gazında PaO₂'yi etkilemezler. Bu yüzden herhangi bir solunumsal semptomu olmayan hastalarda eş zamanlı alınan arteriyel kan gazı örnekleriyle gerçek bir hipoksemi varlığı ekarte edilebilir (9).

PB uygulanmadan önce cilt testleri ile tarama yapılması pratik bulunmamıştır (6). Antihistaminik ve steroidlerin uygulamadan önce kullanılmasının reaksiyonun

şiddetini azaltabileceği ancak yararının kısıtlı olduğu ileri sürülmektedir (8). İlaç tam doz verilmeden önce test dozu uygulanmasını savunan görüşler de vardır (9).

Hastamız mevcut kliniği ile değerlendirildiğinde cilt bulguları, anjiyoödem ve bronkospazm varlığı ile PB'ye bağlı muhtemel bir hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilerek kesin tanı için cilt testlerinin uygulanması amacıyla alerji immunoloji servisine yönlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında PB'ye bağlı ortaya çıkan hipersensitivite kliniği basit cilt döküntülerinden kardiyak arreste kadar varabilen anafaktik şok tablosuna neden olabilmektedir. Anafaksinin her zaman hafif semptom ve klinikle atlatılamayabileceği göz önüne alınarak ilacın her uygulanmasında cerrahi ve anestezi ekibinin dikkatli ve müdahaleye hazırlıklı olması gerekmektedir. Bu tip reaksiyon gelişen hastalara ileride gelişebilecek nöksler veya başka nedenlerle ilacın yeni uygulamaları gerekebileceğinden mutlaka alerji immunoloji servisine gönderilerek cilt testleriyle nedenin ortaya konmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, Nasser SM, Ewan PW. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy* 2010; 65: 396-400.
2. Manson AL, Juneja R, Self R, Smith PF, MacNeill F, Seneviratne SL. *Asia Pacific Allergy* 2012; 2: 86-89.
3. Cinar H, Koca B, Kesicioglu T, et al. Isosulfan blue-induced anaphylactic reaction during sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast* 2012; 21: 220-222.
4. Gill G, Gillett D, Molland G, et al. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance ? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann. Surg. Oncol* 2009; 16: 266-275.
5. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RRG, McNeill F, Mansel RE. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur. J. Surg. Oncol* 2010; 36: 399-403.
6. Wong A, Spillane A. Patent Blue V dye anaphylaxis: experience of Australian and New Zealand surgeons. *ANZ Journal of Surgery* 2012; 84: 37-41.
7. Chung AP, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) *Diseases of the Breast*. fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014, 553-569.
8. Hunting AS, Nopp A, Johansson SGO, Andersen F, Wilhmsen V. Anaphylaxis to Patient Blue V. *I.Clinical Aspects. Allergy* 2010; 65: 117-123.
9. Howard JD, Moo V, Sivalingam P. Anaphylaxis and other adverse reactions to blue dyes: a case series. *Anaesth Intensive Care* 2011; 3: 287-292.
10. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 429-451.
11. Garvey LH. Practical Aspects of perioperative anaphylaxis. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2013; 3: 320-326.
12. Scheller MS, Unger RJ, Kelner MJ. Effects of intravenously administered dyes on puls oximetry readings. *Anesthesiology* 1986; 65: 550-552.