

# Neostigmin Anafilaksisine Bağlı Kardiyojenik Pulmoner Ödem

## Neostigmine Anaphylaxis Induced Cardiogenic Pulmonary Edema: Case Report

Dilek YAZICIOĞLU,<sup>a</sup>  
Emine ARIK,<sup>a</sup>  
Sedef Gülçin URAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.03.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dilek YAZICIOĞLU  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dilek.yazicioglu@hotmail.com

**ÖZET** Bu yazıda, neostigmin anafilaksisine bağlı kardiyojenik pulmoner ödem gelişen bir olguyu sunuyoruz. Anafilaksinin primer kardiyak disfonksiyona yol açtığını düşünüyoruz. Sorunsuz geçen cerrahiden sonra 45 yaşındaki kadın hastaya kas gevşetici geri döndürücüsü olarak neostigmin verildi. Dakikalar içinde hipotansiyon, taşikardi, desatürasyon gelişti. Fizik muayene bulguları ve akciğer radyografisi ile anafilaksi ve pulmoner ödem tanısı konuldu. Noninvaziv mekanik ventilasyon, pozitif sonlu ekspiratuar basınç, adrenalin infüzyonu ve diürez ile klinik düzelme sağlandı. Elektrokardiyografi bulguları iskemi düşündürdü. Transtorakal ekokardiyografide interventriküler septum hareketsiz ve ventrikül hipokinetikti. Koroner anjiyografi ile iskemik kalp hastalığı olasılığı ekarte edildi. Vazopressör inotrop tedavi uygulandı, ancak pulmoner ödem nedeniyle sıvı ile damar içi hacim genişletilmesi yapılmadı. Hasta üç gün süren yoğun bakım tedavisinden sonra taburcu edildi. Anafilaksi tanısı, immünojenik değerlendirilmede pozitif cilt testi ile ilaca özgü IgE'nin varlığı gösterilerek teyit edildi. Neostigmin uygulamasından sonra ortaya çıkan miyokard depresyonunun ve pulmoner ödemin nedeni anafilaksi olabilir. Anafilaksi, akut pulmoner ödem ile ortaya çıktığında hasta inotrop destek ile birlikte sıvı kısıtlaması ile tedavi edilebilir. Anafilaksiden şüphelenilen olgularda gelecekteki anestezi uygulamalarının güvenliği için allerjinin saptanması yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anafilaksi; neostigmin; pulmoner ödem

**ABSTRACT** We present a case that developed cardiogenic pulmonary edema after neostigmine anaphylaxis. Primary cardiac dysfunction related to anaphylaxis was the main problem. After an uneventful surgery, 45-year-old female patient received neostigmine for the reversal of the neuromuscular block. Several minutes later hypotension, tachycardia and thereafter desaturation and pulmonary edema was observed. Anaphylaxis and pulmonary edema diagnosis was based on clinical findings and chest X-ray. Noninvasive mechanical ventilation, positive end-expiratory pressure, epinephrine and diuresis improved the patient clinically. Transthoracic echocardiography showed immobile interventricular septum and hypokinetic ventricle. The possibility of ischemic heart disease was ruled out with coronary angiography. Anaphylaxis was treated with epinephrine as vasopressor, inotropic support, however restrictive fluid optimisation was applied due to pulmonary edema. The patient was discharged after 3 day treatment in the intensive care unit. Anaphylaxis to neostigmine was confirmed with the detection of drug specific IgE by positive skin tests. Myocardial depression and pulmonary edema after neostigmin administration can have an anaphylactic nature. Anaphylaxis presenting with pulmonary edema can be treated with vasopressor inotropic support and volume restriction.

**Key Words:** Anaphylaxis; neostigmine; pulmonary edema

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(1):8-11**

**N**eostigmin, anestezi pratiğinde kas gevşetici geri döndürücüsü olarak yaygın kullanılan, negatif kronotrop ve kardiyodepresan etkileri nedeniyle bradikardi, sinüs arresti ve hipotansiyona neden olabilen bir ajandır.<sup>1,2</sup>

doi: 10.5336/caserep.2012-32857

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Anafilaksi primer kardiyak disfonksiyona neden olabilir.<sup>3</sup> H1 ve H2 reseptörlerinin uyarılması başlangıçta taşikardi ve kontraktilite artışına daha sonra miyokard depresyonuna neden olur.<sup>4</sup>

Perioperatif dönemde pulmoner ödem, iatrojenik olarak sıvı yüklenmesi, negatif basınç pulmoner ödem ve ilaçlara bağlı pulmoner ödem olarak gelişebilir.<sup>5,6</sup> Neostigmin anafilaksisine bağlı kardiyojenik pulmoner ödem daha önce bildirilmemiştir. Anafilaksi ve akut pulmoner ödem vazopressör, inotrop ilaçlarla tedavi edilir. Sıvı optimizasyonu ise bu iki durumda tamamen farklıdır.

Neostigmin verilmesinden sonra anafilaksi ve pulmoner ödem gelişen bir olguya uygulanan sıvı tedavisindeki farklı yaklaşımın sunulmasını amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Amerikan Anesteziyoloji Derneği sınıflamasına göre ASA I risk grubuna giren 45 yaşında kadın hastaya (boy: 165 cm, ağırlık: 70 kg, beden kitle indeksi: 25,8) ön koldan yumuşak doku kitlesi eksizyonu planlandı. Preoperatif değerlendirmede beş yıl önce sorunsuz geçen bir genel anestezi uygulaması ile memeden kitle eksizyonu yapıldığı öğrenildi. Kalp hastalığı ya da allerji öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde geçirilmiş meme cerrahisi izi dışında patolojik bir bulgu bulunmadı. Premedikasyon için 3 mg midazolam im (Dormicum®, Roche ) kullanıldı. Operasyon odasına alınan hastaya elektrokardiyogram, noninvasiv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu monitörizasyonu uygulandı. Anestezi induksiyonu 200 mg propofol (Propofol® %1 Fresenius) ve kas gevşemesi 35 mg atracurium (Dematrac® Dem Pharma, Türkiye) ile sağlandıktan sonra hasta entübe edildi. Anestezi 4 L dk<sup>-1</sup> O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (%50-50) içinde %2-2,5 sevofluran ile sürdürüldü. Hastaya toplam 700 mL %5 dekstroz 0,45 NaCl verildi. Ameliyat 40 dakikada sorunsuz tamamlandı. Rezidüel kas gevşetici etkisinin geri döndürülmesi için 0,5 mg atropine (Atropin®, Biofarma Turkey) ve 1 mg neostigmin (Neostigmin® Adeka Türkiye) yapıldı. Bundan 1 dakika sonra göğüs ön duvarında hafif ürtiker tarzında döküntü fark edildi, döküntü yaklaşık 1 dakika kısa sürdü. Hasta bilinci açık, yeterli tidal hacim ile spontan soluyor ve tüm ekstremitelerini sakin hareketlerle hareket ettirebiliyordu,

klirik olarak yeterli kas gücü döndüğü düşünüldü ve hasta ekstübe edildi. Birkaç dakika içinde sistolik kan basıncı (SKB) 50 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB) 25 mmHg'ya ve periferik oksijen satürasyonu %50'ye düştü, kalp hızı (KH) 138 atım dk<sup>-1</sup>'ya yükseldi. Hasta huzursuzlaştı ve solunum sıkıntısından yakındı. Hava yolu güvenli idi, yüz maskesi ile 3 L dk<sup>-1</sup>, 15 cm H<sub>2</sub>O basınçla %100 oksijen verilerek solunum desteklendi. Hava yolu obstrüksiyonu bulgusu ve sekresyon artışı olmayan hastanın arter kan gazları (AKG) analizinde hipoksemi ve asidoz tespit edildi (Ph 7,24, PCO<sub>2</sub> 39,7 mmHg, PO<sub>2</sub> 41,5 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16,1 mmol/L, BE -9,9). Hipoksemi ve asidoz pozitif basınçlı ventilasyon desteği ve 10 dakika süren dopamin (5 mic kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup>) infüzyonuna rağmen düzelmedi. Akciğer sesleri başlangıçta normaldi ancak 15 dakika sonra yapılan muayenede tüm akciğer alanlarında yaygın raller bulunması nedeniyle pulmoner ödem olduğu düşünüldü. Pozitif sonlu ekspiratuar basınç 10 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde noninvasiv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmasına başlandı. Hipoksemi ve asidoz (Ph 7,46, PCO<sub>2</sub> 39,52 mmHg, PO<sub>2</sub> 87,88 mmHg, HCO<sub>3</sub> 25 mmol/L, BE 3, SPO<sub>2</sub> %90) düzeldi ancak hemodinamik dengesizlik (SKB 55 mmHg, DKB 25 mmHg ve KH 145 atım dk<sup>-1</sup>) devam ediyordu. Hastanın durumu yeniden gözden geçirildi ve ürtiker şeklindeki döküntü tekrar değerlendirildi ve hastanın sorununun anafilaksi olabileceği düşünüldü. Dopamin yerine adrenalin (0,1 mic kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup>) infüzyonu başlandı. SKB 110 mmHg, DKB 60 mmHg'ya yükseldi. Hastaya 10 mg furosemid ve 250 mg prednizolon yapıldı, ancak antihistaminik yapılmadı.

Hasta bilinci açık, koopere, spontan soluyor haliyle yaklaşık 40 dakika sonra yoğun bakıma nakledildi. PA akciğer grafisinde her iki akciğerde Kerley çizgileri vardı. Elektrokardiyografi (EKG)'de sol dal bloğu tespit edildiği için transtorakal ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnterventriküler septum hareketsiz ve ventrikül hipokinetikti, ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 0,3 olarak ölçüldü. EKG ve transtorakal ekokardiyografi bulguları miyokard iskemisini düşündürdüğü için İleri Yaşam Desteği protokolleri uygulandı ve erken perkütan koroner girişim planlandı. Koroner anjiyografi normaldi ve miyokard iskemisi ekarte edildi.

Adrenalin infüzyonuna internal juguler ven yoluyla 24 saat devam edildi. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg ve KH 110 atım dk<sup>-1</sup> seyretti. Santal venöz basınç, pasif bacak kaldırma testi ve nabız basıncı varyasyonları izlenerek sıvı optimizasyonu ve inotropik vazopressör ilaç titrasyonu yapıldı. Sıvı resüsitasyonu birinci gün toplam 1440 mL ve bunu izleyen ikinci ve üçüncü günlerde toplam 1800 mL kristaloid sıvılar verilerek yapıldı. NIMV, iki gün sürdürüldü. Kontrol ekokardiyografik incelemelerde LVEF birinci gün 0,48 ve ikinci gün 0,55 olarak ölçüldü. Hasta yoğun bakımda üç gün takip edildikten sonra servise nakledildi.

Altı hafta sonra pozitif kontrol (histamin 6 mg ml<sup>-1</sup>) ve negatif kontrol (serum fizyolojik %0,9) ile birlikte anestezi uygulaması sırasında kullanılan tüm ilaçlarla “cilt prick testi” ve “intradermal testler” yapılarak hasta immünolojik yönden değerlendirildi (Tablo 1).<sup>7</sup> Pozitif reaksiyon yalnızca neostigmin 50 mic ml<sup>-1</sup> ve histamin ile tespit edildi. Neostigmin verildikten 15 dakika sonra 10 mm çapında ödem ve 19 mm çapında eritem oluştu. Sağlıklı erişkinlerde (n=5) yapılan kontrol neostigmin testleri negatifti. Etik Kurul ve hasta izni alındıktan sonra bu sunum hazırlandı.

## TARTIŞMA

Perioperatif dönemdeki anafilaksi insidansı 1/10 000-1/20 000 arasında bildirilmiştir.<sup>8</sup> Anestezi esnasında ventilasyon zorluğu, desatürasyon ve nabız alınamaması en sık gözlenen anafilaksi bulgularıdır.<sup>3,8</sup> Tidal hacim sonu CO<sub>2</sub> basıncının düşmesinin de tanısal değeri olduğu bildirilmiştir.<sup>8,9</sup>

Reaksiyonun ortaya çıkma zamanı allerjenin tanımlanması için yol göstericidir.<sup>9</sup> Anestezi uygulamasının başındaki bir reaksiyon kas gevşetici ilaçlar veya lateks düşündürürken ilerleyen zaman içindeki reaksiyon koloidleri düşündürebilir.<sup>9,10</sup> Hastanın öyküsü ile birlikte pozitif cilt testleri ile ilaca özgün IgE'nin varlığının gösterilmesi tanının başlıca dayanak noktasıdır.<sup>9,10</sup> Şüphelenilen allerjene karşı gelişen pozitif cilt testi anafilaksi için yüksek derecede spesifik kanıt kabul edilir.<sup>10</sup> Bu testler hücre içi histamin ve diğer mediyatör depolarının restore olması için anafilaksiden belirli bir süre, dört-altı hafta, geçtikten sonra yapılmalıdır.<sup>8,9</sup> Serum triptaz düzeylerinin yüksek olması anafilaksi tanısı için kuvvetli delil oluşturur.<sup>8</sup> Allerjene özgü IgE antikorlarının tespit edilmesi ile tanı konulması kas gevşetici ajanlar, tiyopental ve lateks ile sınırlıdır.<sup>9</sup> Allerjen ile indüklenen mediyatör salınım teslerinin uygulanması zor ve sensitivitesi düşüktür.

Hastamızda anafilaktik reaksiyonun ameliyatın sonunda ortaya çıkması etken olarak neostigmini işaret etmektedir. Neostigmine karşı pozitif cilt testleri ise ilaca özgü IgE'nin varlığının göstergesidir. Aynı test sağlıklı deneklerde neostigmine karşı negatif bulunmuştur. Serum triptaz düzeyi ölçümünün yapılamamış olması bu sunum ile ilgili bir eksiklik olmakla birlikte serum triptaz düzeyi ölçümünün neostigmin anafilaksisinin tanısındaki değeri ile ilgili klinik karşılaştırmalı araştırma ve kanıta dayalı veri yoktur.

Neostigmin anafilaksisi nadir bildirilmiştir. Sadece bir olguda anafilaksinin etkeninin neostigmin

**TABLO 1:** İmmünolojik incelemede test edilen ilaçlar ve dilüsyonları.

	Cilt Prick Testleri		İntradermal Testler		
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-1</sup>
Propofol (10 mg mL <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	-
Atrakurium (10 mg mL <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	-
Atropin (0,5 mg mL <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	-
Neostigmin (0,5 mgmL <sup>-1</sup> )	+				
Midazolam (5 mg mL <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	-
Lateks (Allerbio) <sup>®</sup>	-	-	-	-	-
Histamin (6 mg mL <sup>-1</sup> )	+				
Salin %0,9	-	-	-	-	-

(+)Pozitif cilt prick testi neostigmin ve histamin ile.

olduğu kanıtlanmıştır ve bu olguda reaksiyon yaygın döküntü ve bronkospazm ile ortaya çıkmıştır.<sup>11</sup>

Bu olguda hastanın durumunun bozulmasının hipotansiyon ile ortaya çıkması ve desatürasyonun daha sonra gelişmesi öne çıkan problemin miyokardiyal kontraktıl depresyon olduğunu düşündürdü. Ekstübasyon sonrası dönemde hastada üst hava yolu obstrüksiyonu bulgusu olmadığı için ve hastaya verilen sıvı miktarı fazla olmadığı için negatif basınç pulmoner ödem veya sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ödem düşünülmedi. İlaçlara bağlı gelişen pulmoner ödem olasılığına karşın gözlenen ürtikerler allerjik reaksiyonu işaret ediyordu. Daha sonra yapılan kardiyovasküler incelemeler miyokard depresyonunu, pozitif cilt testleri ile anafilaksi tanısını doğruladı.

Hastamızda başlangıçta gözlenen hipotansiyonun neostigminin bilinen kardiyak depresan etkisine bağlı olduğu düşünülmüş ve inotropik destek olarak dopamin infüzyonu başlanmıştır.

Bu tedaviye yanıt alınamaması durumun tekrar gözden geçirilmesine ve olayın başında gözlenen ürtiker değerlendirilerek sorunun anafilaksi olduğunun fark edilmesini sağladı. Bu noktadan sonra anafilaksinin primer ilacı olarak adrenalin uygulanmış ve dolaşım kollapse ortadan kalkmıştır. Literatürdeki anafilaksiye bağlı pulmoner ödem tedavisi

ile ilgili öneriler randomize kontrollü çalışmalardan ziyade olgu sunularından sağlanmaktadır.<sup>12,13</sup> Neostigmin anafilaksine bağlı kardiyojenik pulmoner ödemi ile ilgili de kanıta dayalı tedavi önerileri bulunmamaktadır. Raper ve Fisher, anafilaksi sonrası miyokard depresyonunda hemodinamik stabiliteyi, intraaortik balon ile sağlamışlardır.<sup>3</sup> Bir diğer anafilaksiye bağlı miyokard depresyonu olgusunda ise hemodinamik stabilite amrinon ile sağlanmış ve yazarlar inatçı hipotansiyonu önleyebilmek için kolloid sıvılar önermişlerdir.<sup>14</sup>

Anafilaksi tedavisi temel olarak erken adrenalin uygulanmasına ve intravasküler sıvı hacminin artırılmasına bağlıdır.<sup>15,16</sup> Diğer taraftan pulmoner ödeminin tedavisi inotrop destek ve sıvı kısıtlaması ile birlikte ön yük ve ard yükün azaltılmasını içerir.<sup>12,17</sup> Bu olguda olduğu gibi her iki durum söz konusu olduğunda sıvı tedavisi dikkatle yapılmalıdır.

Neostigmin uygulamasından sonra ortaya çıkan miyokard depresyonunun nedeni anafilaksi olabilir. Anafilaksi, akut akciğer ödemi ile ortaya çıktığında hasta inotrop destek ile birlikte sıvı kısıtlaması ile tedavi edilebilir. Anafilaksisinden şüphelenilen olgularda, olası allerjenin saptanması tanıyı doğrulamanın yanı sıra kesinleştirmek için ve gelecekteki anestezi uygulamalarının güvenliği için de yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Maher L, Young PJ. Cardiac arrest complicating neostigmine use for bowel opening in a critically ill patient. *Crit Care Resusc* 2011;13(3):192-3.
- Stoelting RK, Hillier SC. Anticholinesterase drugs and cholinergic agonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2006. p.251-65.
- Raper RF, Fisher MM. Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet* 1988;1(8582):386-8.
- Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC. Histamine and the human heart: the other receptor system. *Am J Cardiol* 1982;49(1):249-51.
- Erdoğan G, Şahan L, Özcan M, Gamli M, Dikmen B. [Negative pressure pulmonary edema: case report]. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2007; 5(1):44-7.
- Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991;100(4): 1120-4.
- Çetinkaya Ş, Tengir T. [Penicillin allergy and penicillin allergy test: review]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(3):175-82.
- Merthes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70(5):285-91.
- Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al.; Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):429-51.
- Hall BA, Frigas E, Matesic D, Gillett MD, Sprung J. Case report: intraoperative anaphylactoid reaction and hydroxyethyl starch in balanced electrolyte solution (Hextend). *Can J Anaesth* 2006; 53(10):989-93.
- Seed MJ, Ewan PW. Anaphylaxis caused by neostigmine. *Anaesthesia* 2000;55(6):574-5.
- Tomar GS, Tiwari AK, Chawla S, Mukherjee A, Ganguly S. Anaphylaxis related to fentanyl citrate. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(3):257-61.
- Verdier F, Petitjeans F, Griffet V, Caignault JR, Guerard S. [Heart failure and anaphylactic shock. A report of two cases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60(2):113-7.
- Otero E, Onufer JR, Reiss CK, Korenblat PE. Anaphylaxis-induced myocardial depression treated with amrinone. *Lancet* 1991;337(8742): 682.
- Yıldız H, Şenoğlu N, Öksüz H, Doğan Z, Uğur N. [The anaphylaxia due to spontaneous rupture of pulmonary cyst hydatid in a pregnant: case report]. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2010;8(1): 55-9.
- Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S640-56.
- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.p.1-2297.