

Tanınız Nedir ?

İdiopatik Anafilaksi'de Ketotifen Koruyucu mu?

USE OF KETOTIFEN IN IDIOPATHIC ANAPHYLAXIS: IS IT EFFECTIVE?

Dilşad MUNGAN*, Sevim BAVBEK*, Zeynep MISIRLIGİL**

* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Olgu Sunumu

Otuz üç yaşında erkek hasta. Eylül 1999 tarihinde AÜTF Allerjik Hastalıklar polikliniğine; tüm vücutta ve yüzde şişme, kaşıntı, kızarma, ses kısıklığı, boğazda tıkanıklık, nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Tanımlanan bu tablonun ataklar halinde geliştiği ve yaklaşık 18 yıldan beri devam ettiği öğrenildi. Ataklara bazen hapşırma, burun akıntısı gibi semptomlar öncülük etmekteydi. İki yıl öncesine kadar bu tanımlanan ataklar 2-3 yılda bir olmakta iken, son iki yıldır hemen hemen her ay bir atak ortaya çıkmıştı. Hastamız ataklardan birinde mevcut yakınmalarına bilinç kaybı ve düşmenin eklendiğini, bir diğerinde ise bilinç kaybı olmaksızın göz kararması ve sendeleme olduğunu ifade ediyordu. Her atakta tansiyonda düşme saptandığı, birkaç kere hiç tansiyon alınmadığının kendisine iletilendiğini belirtiyordu. Hastamız tüm ataklarında sağlık ocağına başvurduğunu ve adrenalini yapılarak düzeldiğini ifade ediyordu. Bu şikayetlerle başvurduğu hekimler hastamızı bir allerji kliniğine yönlendirmişlerdi.

Rize'de çay fabrikasında kuru çayın paketlenildiği bölümde çalışan hasta, atakların çoğunun işyerinde başladığını ancak evde gelişen atakları da olduğunu belirtti. İşyerinde hastalığı göz önünde bulundurularak ortam değişikliği yapılmıştı ve son 1.5 aydır büro görevinde çalışıyordu ve bu süre zarfında atağı olmamıştı.

Bir kez dipyrone (seskaljin) alımından sonra aynı tablonun geliştiğini belirten hastamız bu nedenle son iki yıldır hiç ilaç kullanamamaktaydı. Atakların egzersizle bir ilişkisi yoktu, herhangi bir gıda alımı ile ilişkilendirilemedi ve öyküde atak öncesi arı sokması tanımlanmıyordu.

Kliniğe kabul edildiğinde vital bulguları normaldi. Sistemlerin muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Tam kan, tam idrar ve biyokimyasal testleri normaldi. PA akciğer grafisi ve EKG normal olarak yorumlandı. ASO, CRP, RF, ANA, Anti ds DNA, IgG, IgA, IgM, komplemanlar normal sınırlardaydı. Tiroid incelemesinde patoloji saptanmadı. Prick yöntemi ile yapılan cilt testleri inhalan ve besin allerjenleri için negatifti. Hasta çay fabrikasında çalıştığı ve işyerinde daha sık atak tanımladığı için standard çay allerjeni (Stallergenes) ile yapılan prick testler negatif idi, çay yaprağından prick-to-prick yöntemi ile yapılan deri testi de negatif olarak yorumlandı. İşyeri kaynaklı herhangi bir kontakt allerjeni ortaya koyabilmek için standard seri ile deri yama testleri (Stallergenes) yapıldı ve negatif olarak değerlendirildi.

Bu aşamada tanınız ne olurdu?

Hastaya nasıl bir yaklaşımda bulunurdunuz?

Hastanın tanımladığı klinik tablo anafilaksiye uyuyordu. Anafilaksi mast hücre ve bazofillerden salınan mediatörlerin yol açtığı akut, hayatı tehdit eden bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bronkospazm, larinks ödemi, ürtiker-anjioödem, ve şok tablosu ile kliniğe yansır, ancak her hastada veya her seferinde bu sayılan klinik durumların

Geliş Tarihi: 13.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Dilşad MUNGAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

hepsinin birden oluşması gerekmez (1,2). Anafilaksiye en sık yol açan nedenler arasında besinler, ilaçlar, arı sokması gelmektedir, ayrıca egzersizin de anafilaksi gelişiminde rolü olabileceği bilinmektedir (1,3-5). Ancak her zaman bir neden saptanamamaktadır, anafilaksi nedeni ile incelenen olguların ancak üçte ikisinde besin, ilaç veya böcek sokmasına bağlı allerjilerin saptanabildiği, geri kalan olgularda ekzojen bir nedenin bulunamadığı bildirilmektedir (6,7). Bu sözü edilen ekzojen uyarıların saptanamadığı ve nedeni bilinmeyen anafilaksi türü idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılmaktadır. İlk defa 1978 yılında tanımlanmıştır ve ardından idiyopatik anafilaksi için çeşitli sınıflandırmalar ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir (4,8). Bizim olgumuzda da anafilaksiye yol açtığı bilinen nedenlerden hemen hemen hiçbirisi saptanamamıştı. O halde olgumuzu idiyopatik anafilaksi olarak kabul edebileceğimizi düşündük. Bir kez analjezik-antiinflamatuvar alımı ardından başlayan bir atak vardı ancak bunun dışındaki hiçbir atak öncesi analjezik-antiinflamatuvar veya başka bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Arı allerjisi, besin duyarlılığı, kontakt allerjen saptanamamıştı, bir enfeksiyon odağı bulunamamıştı. Tüm bu bilgi ve bulguların ışığı altında hastamızı idiyopatik anafilaksi olarak değerlendirdik. İşyeri ortamından kaynaklanan bir tetikleyici olasılığı göz önünde bulundurularak 1.5 aydan beri çalıştığı büro ortamında göreve devam etmesi ve bu koşullar altında iken bir süre daha izlenmesine karar verildi. Bu arada hasta sık baş ağrısı tanımlıyordu ve iki yıldır hiçbir analjezik kullanamamaktaydı. Cox2 inhibitörleri analjezik antiinflamatuvar duyarlılığı olan hastalarda iyi bir seçenek olduğundan (9), plasebo kontrollü

olarak nimesulid ile oral provokasyon testi yapıldı ve bir reaksiyon gözlenmedi. Böylece analjezik gereksinimi olduğunda sadece nimesulid kullanması önerildi, anafilaksi tablosu geliştiğinde acil uygulanmak üzere adrenalin otoenjektör verildi ve 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Hastamız Ocak 2000 tarihinde kontrole geldiğinde son 3 ayda 5 kez daha anafilaksi geliştiğini belirtti. Tekrar değerlendirilmek üzere yatırılarak incelemeye alındı. Baş ağrısı açısından nöroloji kliniği ile birlikte değerlendirildi, nörolojik muayene ve beyin tomografisi normal bulunarak gerilim tipi baş ağrısı tanısına varıldı. Sistemlerin yeniden gözden geçirilmesinde ayak parmak aralarında kaşıntılı skuamlı lezyonlar dikkati çekti, alınan örneğin mikroskopik incelemesinde dermatofit saptanarak tinea pedis tanısı konuldu.

Bu aşamada ek bir tedavi düşünür müsünüz?

Bu aşamada idiyopatik olarak adlandırdığımız anafilaksi tablosu, Patterson ve ark. larının yaptıkları sınıflandırmaya göre - lezyonların yaygınlığı ve atakların sık (yılda 6'dan fazla) olması nedeniyle - " yaygın ve sık gelişen idiyopatik anafilaksi" olarak kabul edildi (4) (Tablo 1). Anafilaksiye yol açacak nedenler açısından bu başvurusunda tekrar incelendiğinde yine bir neden saptanamamıştı. Ancak derinin yüzeysel mantar enfeksiyonları ile tedaviye dirençli kronik ürtiker, rinit ve astım arasında ilişki olduğunu ve antifungal tedavinin bu olgularda klinik düzelmeye yol açtığını ortaya koyan araştırmalara dayanarak hastaya antifungal tedavi (topikal tedavi yanısıra terbinafine HCL (Lamisil, Novartis) 250mg/gün) başlandı (10,11). Sözü edilen fungal

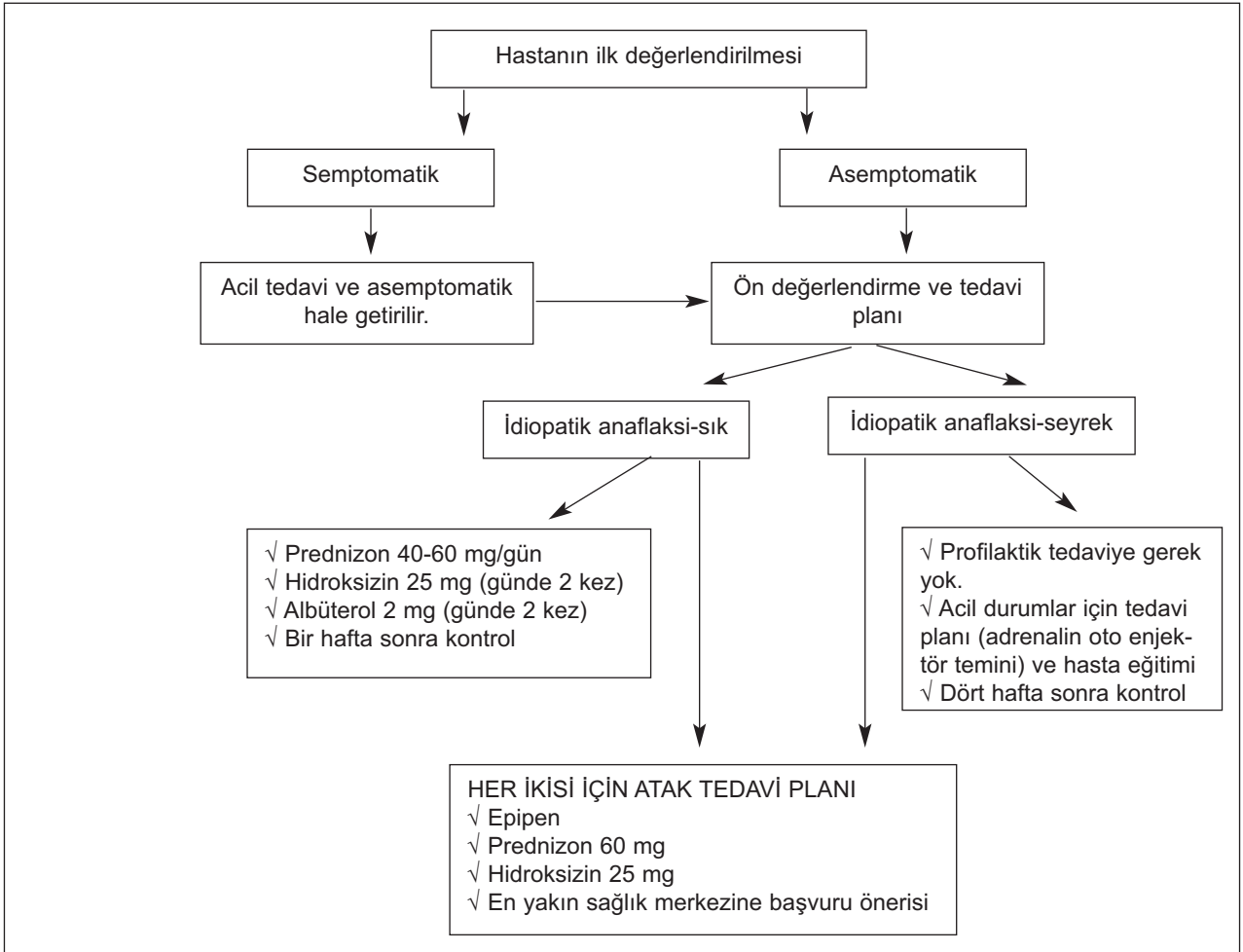
Tablo 1. İdiyopatik anafilaksi olgularının sınıflandırılması

Tip	Tanım
İdiyopatik anafilaksi Yaygın-seyrek	Ürtiker-anjioödem+bronkospazm, hipotansiyon, senkop, GIS semptomları. Larinks ödemi eşlik edebilir veya olmayabilir (< 6 atak/yıl)
İdiyopatik anafilaksi Yaygın-sık	Yukarıdakilerin aynısı ancak >6 atak/yıl
İdiyopatik anafilaksi- Anjioödem-seyrek	Larinks ödemi, farinks ödemi, masif dil ödeminin eşlik ettiği ürtiker anjioödem. Diğer sistemik bulgular yok. (< 6 atak/yıl)
İdiyopatik anafilaksi- Anjioödem-sık	Yukarıdakilerin aynısı ancak >6 atak/yıl

enfeksiyonlar ile anafilaksi arasında şimdiye kadar bir ilişki tanımlanmamış olmasına karşın, ürtiker ve astım olgularında olduğu gibi bizim hastamızda da dermatofit enfeksiyonunun endojen bir tetikleyici olabileceği düşünüldü.

Olası bir tetikleyiciye karşı düzenlenen bu tedavi yanısıra idiyopatik anafilaksi olgularında uygulanan tedavi algoritmalarının da gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda sistemik steroid, H1 reseptör antagonistleri(hidroksizin) ve beta2-mimetikler (albüterol) den oluşan tedavi protokolü ile atakların kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir (4,12) (Şekil 1). Steroid ile uzun süreli remisyonlar, bazı hastalarda ise tam remisyon olmasa bile daha seyrek ve hafif ataklardan söz edilmektedir. Olguların küçük bir bölümünde ise uzun süreli steroid tedavisine gereksinim olmakta ve hatta kortizonun tamamen kesilmesi mümkün

olmamaktadır. Bu grup malign idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılmaktadır (13,14). Allerjik hastalıklar ve astımda profilaktik amaçla kullanılan ketotifen'in antianafilaktik ve antimediyatör aktivitesi olduğu bilinmektedir. Kortikosteroide bağımlı idiyopatik anafilaksi olgularında tedaviye ketotifen eklenerek günlük steroid dozunun azaltılması ve hatta steroidin kesilmesinin mümkün olduğu öne sürülmektedir. Patterson ve ark., ketotifenin tedaviye eklenmesi ile steroidin tamamen kesilebildiği 5 olguda sadece ketotifenle tedaviye devam ederek sağlanan remisyonun korunduğunu bildirmişlerdir (14). Şimdiye kadar ketotifen ilavesi ile steroidi kesilen toplam 14 olgu bildirilmiş, ancak girişimde bulunulan 2 hastada ise bunun mümkün olmadığı belirtilmiştir (14). Steroide bağımlı idiyopatik anafilaksi olgularında ketotifen umut veren bir tedavi seçeneği olarak karşımıza



Şekil 1. İdiyopatik anafilakside tedavi algoritması.

çıkılmaktadır. Bu verilere dayanarak olgumuzda bu tedavi seçeneğinin kullanılması düşünüldü ve kortikosteroid başlanmaksızın 4mg/gün zaditen (Novartis) ile tedaviye geçildi. Ancak literatür verilerine bakıldığında ketotifen'in steroid tedavisi ile birlikte, steroide olan gereksinimi azaltmak amacıyla uygulandığı ve tek başına verilmediği dikkati çekmektedir. Hastamızın bir atak durumunda sağlık merkezine hemen ulaşabiliyor olması, adrenalin otoenjktörünün temin edilmesi ve bu konuda oldukça bilinçli olması steroid vermeksizin sadece ketotifen ile izlenebileceğini düşündürdü. Öte yandan ketotifen'in literatürdeki olgularda steroidin kesilmesini mümkün kılması, tek başına kullanıldığı dönemde remisyonu sağlaması ve steroidlerle karşılaştırıldığında emniyetli bir ilaç oluşu bu tedavinin başlanmasını desteklemektedir.

Olayın patofiyolojisine bakarak tedavi seçenekleri değerlendirilecek olursa çok net verilere ulaşmak mümkün olmamaktadır. İdiyopatik anafeksi patogeneze yönelik birtakım teoriler öne sürülmektedir. Bunlar arasında; kontrolsüz ve aşırı mediatör (histamin, lökotrienler) salınımı, bazı sitokinlerin regülasyonunda bozukluk, mast hücrelerinin otoimmün aktivasyonu (anti IgE antikorlar) sayılmaktadır (4). Birçok antiinflamatuvar özelliği olan kortikosteroidlerin hangi yolla idiyopatik anaflekside etkili olduğu bilinmemektedir. Ketotifen'in ise sözü edilen olgularda iki önemli etkisi saptanmıştır. Birincisi atak sayısında azalma, ikincisi ise steroidler aracılığıyla remisyona giriş sürecini kolaylaştırma olarak belirtilmektedir. Ancak bu etkilerinin ketotifen'in bilinen antiallerjik özellikleriyle ilişkili olup olmadığı da açık değildir (4,14).

Bu değerlendirmeler sonucu zaditen ve lamisil başlanan hastamız adrenalin otoenjktörünü daima yanında bulundurması önerileriyle taburcu edildi. Hastaya kliniğimiz doktorlarına acilen ulaşabileceği telefon numaraları verildi, sağlık ocağı hekimi ile görüşülerek beklentilerimiz ve önerilerimiz iletildi. Bu aşamadan itibaren hastamız iki aylık kontrollerle izlendi. Hasta zaditen almaya başladıktan kısa bir süre sonra aşırı sedasyon yaptığı gerekçesiyle günlük dozu 2 mg'a düşürmüştü. Ketotifen'i bu dozda kullandığı Ocak 2000 ile Ağustos 2001 tarihleri arasında sadece iki kez anafeksi gelişmişti. İlki Mayıs 2000 tarihinde idi

ve hastamızın bu atak öncesindeki iki ay ilacını almadığı saptandı, ikinci atak ise Nisan 2001 de olmuştu, öncesinde tedavi ile ilgili bir uyumsuzluk veya başka bir neden bulunamadı. Bu son ataktan sonra ketotifen dozu günde 4 mg'a yükseltildi. Bize başvurusundan önce ayda yaklaşık bir atak tanımlayan hastamız takip ve tedavimiz altında yaklaşık 1.5 yılda toplam 2 atak geçirmişti.

Sonuç

Yaklaşık iki yıldan beri idiyopatik anafeksi tanısı ile izlenen hastada ketotifen ile tedaviye başlandıktan sonra atak sayısında belirgin azalma olmuştu. Ketotifen tedavisi altında gelişen iki atak değerlendirildiğinde; ilk ataktan önce hastamızın uzun süreden beri remisyonda oluşundan cesaret alarak 2 ay boyunca hiç ilaç almadığı saptandı. İkinci atağa zemin hazırlayabilecek herhangi bir neden ortaya konamadı, hastamız düzenli olarak günde 2mg ketotifen almaktaydı. Literatür verilerine bakıldığında günlük ketotifen dozunun idiyopatik anafeksi olgularında 6-8mg olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bizim olgumuzda 4mg günlük dozla başlanmasına karşın aşırı sedasyon etkisi tedavinin 2mg/gün dozunda sürdürülmesini zorunlu kılmıştı. Bu dozun remisyonu sağlamada yetersiz kalmış olabileceği düşüncesiyle son ataktan sonra 4mg/gün dozu ile hastamızın izlenmesine karar verildi. Bu dozla Nisan 2001 tarihinden itibaren tedavi almakta olan hastamızda bu güne kadar bir başka atak gelişmedi.

Hayatı tehdit edici bir hastalık olan idiyopatik anafeksi için geliştirilen tedavi protokolu (sistemik steroid+antihistaminik+betamimetik) ile geniş serilerde oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Burada tartışılan olguda steroid gereksinimini azaltıcı etkisi nedeni ile idiyopatik anaflekside uygulanan ketotifen, tek başına profilaktik amaçla uygulanmıştır. Olgumuzda bir yılı aşkın bir süre içinde ketotifen ile atak sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. Ancak bu tedavi seçeneği değerlendirilirken hastanın sağlık merkezine kolay ulaşabiliyor olması, adrenalin otoenjktörü temin edebilmesi ve bu konuda bilinçli olması noktaları göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle idiyopatik anafeksi düşünülen olgularda öncelikle klasik tedavi algoritmalarının tercih edilmesi ve bu hastalarda uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisine karşı cazip

bir alternatif olan ketotifen'in kesin kullanıma girmesinden önce bu tedavi ile ilgili deneyimlerin artması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Nicklas RA, Bernstein IL, Li JT, Lee RE, Spector SL, Dykewicz MS, Fineman S, Berger WE, Blessing-Moore J, Schuller DE. The diagnosis and management of anaphylaxis. *JACI* 1998; 101(6) pt 2 suppl: 472-8.
2. Krasnick J, Paterson R, Meyers GL. A fatality from idiopathic anaphylaxis. *Ann allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 376-8.
3. Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a review. *Ann Allergy* 1989; 62: 1-4.
4. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann allergy Asthma Immunol* 1996; 77(4): 285-91.
5. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, Sheffer AL. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 123-7.
6. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 pt 1): 452-6.
7. Kemp SF, Lockey RF, Wolf L, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155(16): 1749-54.
8. Patterson R, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20(5):311-5.
9. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999; 36: 657-663.
10. Platts-Mills TAE, Call RS, Duell BD, Karlsson G, Ward GW. The association of hypersensitivity disease with Dermatophyte infection. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 427
11. Mungan D, Bavbek S, Pekarı Y, Çelik G, Gürgey E, Mısırlıgil Z. Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy* 2001; 56: 558-562.
12. Patterson R, Stoloff RS, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE. Algorithms for the diagnosis and management of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993; 71(1): 40-4.
13. Stoloff RS, Orfan N, Greenberger PA, Grammer LC, Harris KE, Patterson R. Malignant idiopathic anaphylaxis: three additional cases and extended evaluation. *Ann Allergy* 1992; 69(1): 37-42.
14. Patterson R, Fitzsimons EJ, Choy AC, Harris KE. Malignant and corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis: successful responses to ketotifen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(2): 138-44.