

Anafilakside komorbitite ve kofaktör kavramları

Prof.Dr.Bahattin Çolakoğlu

Anafilaksi hızla gelişen, ağır ve sistemik seyreden, hayatı tehdit eden, acil müdahaleyi gerektiren en önemli allerjik hastalıktır. Ölüm, havayolu obstrüksiyonu veya vasküler kollaps sebebiyle hızla gelişir. Anafilakside hızlı teşhis ve tedavi çok önemlidir. Birkaç dakikalık gecikme dahi hipoksik-iskemik ensefolapatiye ya da ölüme sebep olabilir.

Anafilaksi kardiyak outputu düşürür, sol ventrikül diyastol sonu basıncını artırır; respiratuar rezistansı hızla ve erken dönemde artırır, pulmoner interstisyel ödem gelişir; splanknik, serebral ve miyokardial kan akımını, ciddi arteriyel dilatasyon ve şok gibi durumlardan bile daha fazla azaltır. Bu durum, anafilaktik şok sırasında salınan inflamatuvar mediatörlerin konstriktif etkilerine bağlanabilir. Histamin, nötral proteazlar, araziidonik asit ürünleri, platelet-aktive edici faktör(PAF)ve çeşitli sitokin ve kemokin gibi inflamatuvar mediatörler, Kounis hipersensitif akut koroner sendromun fizyopatolojik temelini oluşturmaktadır. Anafilaktik şok mekanizması halen tam olarak aydınlatılmamış olsa da, vasospazma bağlı koroner kan akımında azalma sonucu gelişen Kounis sendromu her zaman hesaba katılmalıdır. Anafilaktik şok fizyopatolojisinde, mast hücre mediatörlerinin sistemik arteriyel vasküleritede konstriktif etki göstermelerine bağlı gelişen primer doku supresyonu ve global hipoperfüzyon önemli bir durumdur. Arteriyel tutulumla bağlı doku supresyonu ve periferel vasodilatasyon belki de aynı anda olmaktadır. Anafilaktik şok tedavisinde anafilaksi sebebinin hedef almanın yanında, koronerlerin dolayısıyla kardiyak dokunun korunmasını da hedeflemek fevkalade önemlidir (1).

Anafilakside önemli risk faktörleri ve kofaktörler

Hayat tarzı	İlaçlar	Altta yatan hastalık	Hastaya ait özel faktörler
Fiziksel aktivite	NSAI ilaçlar(aspirin)	Bazal triptaz yüksekliği, mastositoz	İnfeksiyonlar
Alkol	ACE inhibitörleri	Astım	yetişkin, ileri yaş, cinsiyet (puberte öncesi erkek çocuk)
Besin	Beta blokerler	Diğer allerjik hastalıklar	Gebelik, hormonal durumlar
Yüksek çevre ısısı	MAO inhibitörleri	Kardiyovasküler hastalık (KVH)	Stres

Fiziksel aktivite/ alkol + NSAI/infeksiyon en iyi bilinen birliktelik. Diğer örnek;Alkol /besin/ NSAI + fiziksel aktivitedir. Erişkinlerde görülen anafilaksilerin %30'unda kofaktör rol oynar.

Summation anafilaksi

Sık allerjen maruziyetine rağmen aralıklı görülen anafilaksi için kullanılır. Bir allerjen reaksiyonu başlatmadan önce bazen mevcut enfeksiyon, gıda, ilaç, yüksek çevre ısısı ve eksersiz gibi anafilaksi riskini artıran kofaktörler gerekir.

1- Kardiyovasküler Hastalıklar

Anafilaktik şokta oluşan miyokardiyal hasar ve ventrikül disfoksiyonu sebebinin; sistemik vasodilatasyona bağlı hipoperfüzyon, vasküler permeabilite artışına bağlı plazma kaçıışı ve volüm kaybı ve venöz dönüşün azalması sonucu gelişen kardiyak hipoperfüzyon ve kardiyak outputta azalma olduğuna inanılır. Anafilaktik şok sırasında kan volümünün %35'inin 10 dakika içerisinde ekstrasvasküler alana geçtiği bildirilmiştir(2,3). Anafilaksiden ölüm, hipoksemi ve şok sebebi ile olur. Hipoksemi; larinks ödemi, bronkospazm, mukus tıkaçı ve şok ise masif vazodilatasyon, damar dışına sıvı kaçıışı, miyokard fonksiyon bozukluğu ile olur. Ayrıca, tedavi ile de artırılabilen endojen katekolamin salınımı miyokard üzerinde, iskemik göğüs ağrısı ve koroner hastalık (KAH) olmaksızın dahi EKG değişiklikleri gösterebilir (4). Anjina pectorisli hastalarda trombositler, artmış endojen serum epinefrin seviyesine daha duyarlıdır ve böylece aktifleşip agregre olarak trombotik olaylara sebep olabilirler (5). Yapılan deneylerde kalp, beyin ve akciğerlerde tespit edilen bulgular, koroner vazokonstriksiyonun, serebral vasospazmın ve bronkokonstriksiyonun anafilakside başlangıç olayları olduklarını göstermektedir.

Kounis Sendromu: Hipersensitif Akut Koroner Hastalık

Allerjik, anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların akut koroner olaylar ile olan bağlantısı, 60 yıl öncesinden gözlenmiş ve 1965 yılında allerjik miyokard infarktüsü (Mİ) vakaları yayınlanmıştır (6). Günümüzde allerjik anjina ve allerjik Mİ, "Kounis Sendromu" olarak anılmaktadır. Çocuklardan yaşlılara kadar her yaşta görülebilen, bir çok sebebi olan, geniş klinik spektruma sahip ve mast hücre aktivasyon hastalıklarının büyük bir bölümünü de içine alan bir tablodur (7). Kounis sendromunun nadir bir hastalık olmadığı, nadiren tanındığı söylenmektedir (8). Kounis sendromunun çeşitli ilaçlar, çevresel maruziyetler, anisakis simplex, scombroid sendrom olarak da bilinen histamin balık zehirlenmesi, gelofusin maddesi, latex, losartan, sistemik mastositoz ve mast hücre aktivasyon

sendromları gibi bir çok etiyojisi vardır. Ölüm öpücüğü ve köpek yalaması her zaman hatırlanması gereken sebeplerdendir(9). Ölüm öpücüğü; kabuklu deniz ürünleri ya da yer fıstığına duyarlı birinin, bu maddeleri yemiş olan biri tarafından öpülmesi ile gelişir. Bundan başka, penisilin duyarlı bir kişinin, herhangi bir enfeksiyon nedeniyle penisilin verilen köpeği tarafından yalanması çok tehlikeli olabilir. Kounis sendromunun 3 tipi vardır;

Tip 1- Koroner arter spazmı, Tip 2- Miyokard infarktüsü, Tip 3- Stent trombozu

Günümüzde kullanılan koroner stentler nikel, krom, titanyum, mangan ve molibden içeren paslanmaz çelikten yapılmaktadır. İlaç kaplı koroner stentlerde metal platform, antiproliferatif ilaçların emdirildiği polimer kılıf ile kaplıdır. Tüm bunlar antijenik özellik taşırlar. Antijen kaldığı sürece arterial intimada devamlı, tekrarlayan kronik inflamatuvar irritasyona neden olur. Stenti olan ve allerjik reaksiyon gelişenlerde, stent içinde tromboz gelişerek fatal anafilaktik şoka sebep olabilir. Aslında bu stent trombozları; stent takılmasından 1 hafta sonra flavonat-propifenazon, iopromid, asemetasin kullanımında ve arı anafilaksisinde görülen glottis ödemi, soğuk terleme ve dil büyümesi gibi allerjik semptomlar ile ilişkilidir(10). Stent trombozunu önlemede kullanılan klopidoğrele bağlı allerjide, stent trombozu gelişebilir. Avrupa ve ABD de, kardiyovasküler tutulumlu anafilaksi insidansı yaklaşık olarak 8/100.000'dir. Ameliyat sırasındaki kardiyovasküler semptomlar, miyorelaksanlar ve latex ile daha sık görülmektedir. 3-14 yaş arası çocuklarda, hipotansiyon, taşikardi ve kardiyak arrest dahil kardiyovasküler tutulumun görüldüğü anafilaksi insidansı %20,5 bulunmuştur(11). Bu klinik kanıtlar deneylerin sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde; anafilaktik şokun sadece sistemik vazodilatasyondan kaynaklanmadığı, aynı zamanda anafilaktik mediatörlerin koronerlerde vasokonstriksiyona akabinde koroner hipoperfüzyona ve sonunda kardiyak outputun azalmasına sebep olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Tip 1 ve tip 2, (10) normal ya da normale yakın koroner arteri olan hastalarda görülür. Daha önce aterosklerotik hastalığı olup aşikar hale gelmeyen hastalarda, anafilaktik mediatörlerin salınımı ile koroner arter spazmı ya da koroner arter spazmı ile birlikte plak erozyonu, rüptürü gelişebilir bu da akut Mİ ve anafilaktik şok ile sonuçlanabilir. Anafilaksiden ölenlerin %80 inde, miyokard hasarı tespit edilmiştir. Deneyisel kanıtlar; anafilaktik mediatörlerin primer hedeflerinin arteriyel damar yapıları ve bronşiyal ağaç olduğu, böylece miyokard, beyin hasarı ve ciddi bronkokonstriksiyona sebep olabileceğini düşündürmektedir. (12)

Günümüzde intravenöz (iv) sıvı replasmanına ve antiallerjik tedaviye cevap vermeyen, koroner tedavisi gerektiren anafilaktik şok hastaları vardır. Atopik dermatiti, astımı ve süt proteinine allerjisi bilinen ve anafilaksi geçiren bir atopik kadın hemşire; sıvı replasmanına ve antiallerjik tedaviye cevap vermemiş, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile pulmoner konjesyon gelişmiş ve hasta Mİ tedavisi ile toparlamıştır.

KVH varlığı anafilaksi seyrini kötüleştirir. Arı sokması sonucu gelişen 29 ölüm olayının değerlendirildiği çalışmada (13), ortalama yaş 60-70 arası idi. Otopsi yapılan 12 hastanın 11'inde kardiyak hastalık, 10'unda KAH ve 7'sinde kardiyomiyopati olduğu görülmüştür. Bu nedenle KVH varlığı, ciddi ve fatal anafilaksi için risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Ciddi anafilaksi geçiren her hasta, YBÜ'de tedavi edilmeli ve uzun süre müşahade altında tutulmalıdır.

2- β -blokerler ve anafilaksi

Anafilaktik reaksiyonlar nadir görülen ve genellikle beklenmeyen reaksiyonlardır. Ancak KVH lar oldukça sık görülmektedir. KAH da, ventriküler aritmi ve kalp yetmezliğinde β -blokerler sürviyi anlamlı derecede uzatan ilaçlardır. Yerine geçecek bir ilaç bulmak da zordur. ABD'de yer fıstığı allerjisi 3 milyon insan ve yer fıstığı anafilaksisine bağlı yılda 150 ölüm olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık 13 milyon KAH sı ve buna bağlı yılda 1,1 milyon ölüm olmaktadır. Anafilaksiden ölüm riski β -bloker kullanılmamasında azalırken, kardiyak nedenli ölüm riski belirgin derecede artmıştır. Tümünde sürvinin, β -bloker kullanımında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (14).

Allerjen immunoterapi (AİT) nin, yan etki olarak anafilaksiye sebep olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle AİT sürecinde β -bloker kullanımı önerilmemektedir. β -bloker kullananlarda ciddi ve refrakter anafilaksiler, paradoks bradikardi, ağır hipotansiyon ve şiddetli bronkospazm bildirilmiştir (2). KVH ın tedavi edilmesi, anafilaksi seyrini negatif olarak etkileyebilir. 1981'de 61 yaşında bir kadın hasta, allerjik rinit için uygulanan AİT i iyi tolere ediyormuş. Daha sonra bu hastaya hipertansiyon nedeniyle β -bloker başlanmış ve hasta allerjen enjeksiyonu sonrası ciddi, tedaviye dirençli anafilaktik şok geçirmiş (15). Teorik açıklaması; β -blokerler siskloksijenaz sistemindeki humoral mekanizmayı bozar, anafilaksinin efektör hücrelerinden mediyatör yapımı ve salınımını artırır ve ayrıca endojen ya

da terapötik epinefrinin etkisini bloke eder. Aynı etki, anafilaksi mediyatörü olan bradikininin parçalanmasını bloke eden anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE)inhibitörleri için de bildirilmiştir. Bu da anafilaksiyi ağırlaştırır ve tedavisini de zorlaştırır. Yaşlı nüfusun büyük kısmı gerek KVH gerekse hipertansiyon tedavisi için yaygın olarak β -bloker ve ACE inhibitörü kullanmaktadır. Bu ilaçları kullananlarda oluşan anafilaksi, rutin tedaviye dirençlidir ve ağır seyreder. Venom allerjisinde, KVH lardan dolayı ciddi ya da fatal reaksiyon riski artar. Hipertansiyon, tremor ya da migrende, β -bloker değiştirilebilir. KVH ı ve düşük riski olanlarda β -bloker kullanımı kontrollü bir şekilde devam edebilir (16). Anafilaksi riski olan hastaların bu tür ilaçları kullanması, kardiyologlarla görüşülüp kararlaştırılmalıdır. MAO inhibitörleri en eski antidepresanlardır. Fakat Parkinson tedavisinde yeni kuşak MAO inhibitörleri kullanılmaktadır. Adrenalinin parçalanmasını önlediği için, MAO inhibitörü alan hastaların adrenalini 1/3- 1/4 gibi düşük dozda kullanması gerekir.

Anafilaksinın acil tedavisi, KVH ı olanlarda komplikasyon gelişimine neden olabilir.

Anafilaksi sırasında Mİ geçiren hastaların bildirildiği bir yayında; hastaların ortalama yaşı >50 imiş ve yarıdan fazlasında KVH bulunmaktaymış. 7 hastanın 5 inde akut MI, 2 sinde reversibl iskemi tespit edilmiş. Sadece 4 ünde epinefrin uygulanmış, 3 ünde uygulama iv imiş (17). Anafilaksi tedavisinde epinefrin ilk basamak olmakla beraber, ventriküler fibrilasyona ve vazospazma neden olabileceği için bolus iv enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. **Teşhiste, triptaz ve histamin tayini önem arz eder.** Triptaz tayini semptomlar başladıktan sonra, 15 dakika ile 3 saat, histamin tayini ise 15-60 dakika içinde yapılması gerekir. Histamin tayini, anafilaksi için spesifik değildir. Artmış serum triptaz seviyesi genellikle, arı sokmasına ya da ilaca bağlı anafilakside ve hipotansif olanlarda görülmektedir. Ancak, besin anafilaksisinde ve normotansiflerde genellikle triptaz seviyesi normaldir. Triptaz ya da histaminin normal olması anafilaksinın klinik teşhisini dışlamaz (18).

Boş ventrikül sendromu nedir? Anafilaksi hastaları aniden oturtulmamalı, ayağa kaldırılmamalı ya da dik pozisyona getirilmemelidir. Hastalar sırt üstü yatırılıp, ayakları yukarı doğru kaldırılmalıdır. Eğer hasta kusuyorsa ya da solunum sıkıntısı varsa, uygun pozisyon verilmeli ancak yine ayakları yukarı doğru kaldırılmalıdır. Bunun tedavi edici 2 etkisi vardır.

1- Şok tedavisindeki en önemli basamak olan sıvının sirkülasyondan çekilerek, merkezi vasküler kompartmanda toplanmasını sağlar,

2- Anafilaksi hastasının aniden dik ya da oturur pozisyona getirildiğinde saniyeler içinde gelişen boş vena kava/ boş ventrikül sendromunu önler. Bu sendromu yaşayan hastalarda, ani ölüm riski yüksektir ve epinefrin kalbe ulaşım katılamayacağı için epinefrin tedavisine cevap vermezler (18).

Epinefrin nasıl yardımcı olur? Epinefrin hayat kurtarıcıdır. Etki mekanizmaları;

- α_1 -adrenerjik vasokonstriktör etkisini bir çok organda (iskelet kası hariç) göstermektedir.
 1. Mukosal ödeme bağlı havayolu obstrüksiyonunu düzeltir ve gelişimini önler.
 2. Hipotansiyon ve şoku düzeltir ya da gelişimini önler.
- β_1 -adrenerjik etki ile inotropik ve kronotropik özellik gösterir.
- β_2 -adrenerjik etki ile mediatör salınımını azaltır, bronkodilatasyon yapar ve ürtikeri düzeltir.

Anafilaksi, duyarlı kişilerde akut Mİ gelişimine sebep olabilir. KAH olanlarda, aterosklerotik plaklar dahil kardiyak mast hücrelerinin sayısı ve yoğunluğu artar. Varlığı bilinen ya da şüphelenilen KVH ı olanların ya da KAH anamnezi olmayan ancak KAH riski olan orta ve ileri yaşlıların anafilaksi tedavisinde epinefrin kontrendike değildir. β_1 -adrenerjik etkisi ile epinefrin, aslında miyokard kontraktilesini ve sistole göre diyastol süresini artırarak koroner kan akımını artırır.

Glukagonun, katekolaminden ve β -reseptörlerinden bağımsız inotropik ve kronotropik kardiyak etkileri vardır. β -bloker alan, hipotansif ve bradikardik olup epinefrine cevap vermeyen hastalarda kullanılır ve miyokard iskemisine yol açmaz. Glukagon, adenilsiklazı direkt olarak aktive ederek endojen katekolamin salınımına yol açar ve bronkospazm ve hipotansiyonu düzeltir. KAH olanlarda ilk tedavi olarak, epinefrin yerine glukagon düşünülmelidir. β -bloker alanlarda, bazen antikolinergiklere de ihtiyaç duyulabilir. Mesela inatçı bradikardisi olanlarda atropin, epinefrine dirençli bronkospazmda ise ipratropium gerekir (2).Anafilaksi başlangıç tedavisinde, 0,01 mg/kg 1:1000'lik epinefrinin (1 mg/ml) uyluğun yan tarafından im uygulanması etkili ve güvenlidir. Ağır anafilakside, bu düşük doz etkili olmayabilir. Mesela; şok gelişmiş ya da gelişmek üzere ise, epinefrinin 5-17 μ g/dk yavaş iv infüzyonu

gerekebilir. Yüksek doz epinefrin koroner vasokonstriksiyona dolayısı ile akut koroner sendroma sebep olur (19).

H₁AH, β_2 -agonist ve steroid kullanmalı mıyız? Bu 2. basamak ilaçların anafilaksi başlangıç tedavisinde kullanımının gerekliliği, ürtiker ya da akut astım tedavilerindeki kullanımına bağlanabilir. Ancak bu tedavilerin uygulanması, birinci basamak olan epinefrinin hızlı kullanımını geciktirebilir(19). **Tedavi edilmemiş anafilaksi, ne kadar hızlı öldürebilir?** Çalışmalar kardiyopulmoner arrestin; ortalama olarak RKM ya da ilaca bağlı anafilakside 5, venoma bağlıda 15, besine bağlıda ise 30 dakika sonra geliştiğini göstermektedir (19). Tedavi edilmeyen anafilaksiden oluşan riskin, adrenalinin miyokard iskemisi oluşturma riskinden daha ağır bastığı bir gerçektir.

3- Astım

Astımlı hastaların semptomlarına sebep olan en önemli fizyopatoloji, bronkoobstrüksiyondur. Anafilakside de şiddetli bronkoobstrüksiyon meydana geldiği için astımlı hastalar anafilaksi için risk grubundadır. Ciddi anafilaksileri önlemek için kontrol altında olmayan astımlılara immunoterapinin ertelenmesi tavsiye edilmektedir. Astımlı hastalarda meydana gelen anafilaksilerde adrenalinden sonra bronkoobstrüksiyon düzelmez ise hemen β_2 agonist, steroid ve teofilin uygulanmalıdır.

4-Mastositoz

Çeşitli organlarda anormal mast hücrelerinin birikmesi, çoğalması ve aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Anormal mast hücreleri deri, kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve gastrointestinal kanalda birikir. Yılda milyon kişi başına 3-7 yeni hasta şeklinde bir insidens vardır(20). Mastositoz her yaşta başlayabilir ve erkeklerde biraz fazla görülür. Hastalık çocukluk çağında nispeten selim seyirli olup sadece deriyi tutar ve prognozu iyidir. Pubertede veya sonrasında genellikle hastalık belirtileri ortadan kalkar. Yetişkinlerde ise genellikle sistemik mastositoz şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sistemik mastositozlarda klinik belirtiler(21), hafif flaşing ve başağrısından şiddetli hipotansiyon ve ağır anafilaksiye kadar değişen derecelerde ortaya çıkabilir. Gövde ve ekstremitelerde hiperpigmente, infiltratif lezyonlar görülebilir. Karın ağrısının eşlik ettiği diyare sıklıdır. Kemik tutulumunda kemik ağrıları olabilir; radyografilerde osteopeni, osteoporoz ve patolojik kemik fraktürleri saptanabilir. Organ infiltrasyonlarına bağlı organomegali ve lenfadenomegalilere rastlanabilir. Nöropsikiyatrik belirtiler de sıklıdır ve bazen tanı güçlük ve gecikmelerine yol açabilir. Mastositozun önemli özelliği KIT geninde (c-KIT) bir mutasyonun mevcudiyetidir (D816V) (22). KIT, mast hücreleri üzerinde açığa çıkan bir tirozin kinaz büyüme reseptörüdür. Yetişkin mastositozlarının %90'ının kemik iliği mast hücrelerinde, bu mutasyonun bulunduğu inanılmaktadır. Bu neoplastik mast hücreleri çoğunlukla CD2 ve/veya CD25 eksprese ederler. Ataklar için her zaman bir tetikleyici bulunamazken, bazı hastalarda birlikte bulunan allerji tabloyu şiddetlendirebilir. Mastositozlarda atopi normal popülasyonla aynı orandadır. Normal popülasyonda anafilaksi prevalansının, %0,05-2 arasında olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık yetişkin mastositozlu hastalarda, %20-56 gibi oldukça yüksek anafilaksi oranları görülmektedir. Bu nedenle tekrarlayan anafilaksi karşısında mutlaka mastositoz akla getirilmelidir. Çocuklardaki anafilaksi oranı ise, yetişkin mastositozlulara göre daha düşük seviyede (%6-9) bulunmuştur(23). Kas gevşetici, opiat, NSAİİ ve RKM ler mastositozlu hastalarda anafilaksiye sebep olabilir. Besinlerle anafilaksi geçirenlerde mastositozdan şüphelenilmesi gereklidir. İdiopatik anafilaksi vakalarında, altta yatan sebebin mastositoz olması mümkündür. Tüm anafilaksiler içinde idiyopatik anafilaksi oranı %20 civarında iken mastositozlularda %42 dir(24). Mastositozlularda anafilaksi tetikleyicileri mastositozsuz kişilerde de olduğu gibi arı sokması, ilaçlar ve besinlerdir. Arı anafilaksisi, mastositozlularda %20-30 oranındadır ve bu hastalarda şiddetli ve fatal reaksiyonlar görülmektedir. Deri tutulumu olmayan yumuşak başlı mastositozlulardaki başlangıç belirtisinin, arı anafilaksisi olabileceği akılda tutulmalıdır(24). Arı allerjisi olan mastositozlularda VİT çok etkilidir ve ömür boyu sürdürülmesi gerekir(25). Ancak mastositozlularda VİT, %18-24 arasında sistemik reaksiyon riski taşımaktadır. Bu nedenle çok dikkatli, premedikasyonla ve gerektiğinde doz/aralık esnekliği ile uygulanmalıdır.

Teşhis

Deri tutulumu olan vakalarda mastositozdan şüphelenmek kolaydır. Derinin mekanik olarak uyarılmasıyla kaşıntı, eritem ve ürtiker benzeri bir lezyon oluşması (Darier belirtisi) bu hastalar için tipiktir. Pozitif Darier belirtisi ile beraber histolojik olarak, deride mast hücre hakimiyetinin gösterilmesi tanı için önemli bulgulardır(26). Dünya Sağlık Örgütü deri mastositozunu sistemik

mastositozdan ayırabilmek için, bazı kriterler belirlemiştir (Tablo 1) (27). Ayrıca hastalığın alt gruplarının tayininde, klinik bulgular “B” ve “C” olarak iki grupta toplanmıştır (Tablo 2). C bulguları, yaygın mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ ve doku hasarı göstergesi olan bulgulardır. Bir tane C bulgusunun olması hastalığın “ilerlemiş mastositoz” olduğunu gösterir(26).

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü’nün sistemik mastositoz tanı kriterleri (2008):

1 major ve 1 minör kriterin, veya 3 minör kriterin varlığı sistemik mastositoz tansını koydurur.¹¹

Major Doku kesitlerinde multifokal mast hücre infiltratları (kemik iliği ve/veya deri dışı organlarda 15’den fazla mast hücresinden oluşan topluluklar)

Minor Doku kesitlerinde veya kemik iliğinde >25% iç şeklinde, immatür veya atipik mast hücreleri
KIT D816 V mutasyonunun tespiti (kemik iliği, kan veya dokuda)
Mast hücrelerinde CD2 ve / veya CD25 ekspresyonu
Serum total triptazın daimi olarak >20 ng/mL olması (birlikte klonal miyeloid hastalık yoksa)

B ve C bulgularının varlığına göre aşağıdaki ayırmalar yapılmaktadır: (22-27)

1. Yumuşak başlı (indolent) mastositoz: En sık görülen mastositoz tipi olup deri ve kemik iliğini tutar; B ve C bulguları yoktur. Genellikle daha genç kişilerde (ortalama yaş 49) ortaya çıkar ve ürtikeryal deri belirtileri, gastrointestinal semptomlar ve mast hücre salınım belirtileri ile kendini gösterir.

Yumuşak başlı mastositozun bazı alt tipleri de tanımlanmıştır:

a. *Kemik iliği mastositozu* b. *“Smoldering” mastositoz* c. *İyi diferansiye mastositoz*

TABLO 2: Mastositozun alt gruplarını belirlemede kullanılan “B ve C” bulguları.¹¹

B Bulguları

Artmış mast hücre yükü	Kemik iliğinde %30 veya daha fazla mast hücre toplulukları ve/veya serum total triptazının >200 ng/ml olması
Displazi veya miyeloproliferasyon	Hiperselüler kemik iliği, miyeloid displazi veya anormal miyeloid proliferasyon; normal veya hafifçe anormal kan sayımı
Organomegali	Asit ve KC disfonksiyonu belirtileri olmaksızın palpabl KC, palpabl veya radyolojik lenfadenomegali (> 2 cm), veya hipersplenizm olmaksızın splenomegali

C Bulguları

Sitopeni	Nötrofil sayısı <1.0 x 10 ⁹ /L; Hb <10 g/dL; veya trombosit <100 x 10 ⁹ /L
Karaciğer hepatomegali	Bozulmuş KC fonksiyonu, asit ve/veya portal hipertansiyon ile birlikte palpabl
Kemik Dalak	Geniş osteolitik lezyonlar ve /veya patolojik kırıklar
Gastrointestinal	Hipersplenizm ile birlikte splenomegali
	Kilo kaybı ve/veya hipoalbuminemi ile birlikte malabsorbsiyon

2. Klonal bir non-mast hücre dizi hastalığı ile birlikte olan mastositoz: Miyeloid bir malinite olup, sistemik mastositoz vakalarının %40’ını oluşturur. Vakaların yaklaşık %89’unda eşlik eden bir hematolojik malinite mevcuttur. Prognozu kötüdür.(26)

3. Agresif sistemik mastositoz: Deri tutulumu yoktur ve bir veya daha fazla C belirtisi bulunur. Prognoz genellikle kötü olup ortalama yaşam beklentisi 41 aydır(26)

4. Mast hücre lösemisi: Sistemik mastositozların %1’ini teşkil eden, deri tutulumu olmayan bu tip en ağır seyreden formu oluşturur. Ortalama sürvi 2 aydır.(26)

Tedavi

Mastositoz için küratif bir tedavi bulunmamaktadır(22). Anafilaksi tetikleyici faktörlerden kaçınılması ve semptomatik olarak mast hücrelerinin mediyatör salınımını inhibe eden ilaçların kullanılması, hastalığı takipte en önemli öğelerdir. Çoğunlukla belirtiler bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkabileceğinden koruyucu tedaviyi başlatmakta fayda vardır. Hasta ve yakınlarının eğitimi ve anafilaksi gelişmesi halinde nasıl davranacakları konusunda bilgilendirilmeleri büyük önem taşır. Bu hastaların, anafilaksi riski olduğunu belirten bir tanıtıcı (künye, kolye, kart vs) taşımaları gerekir. Yine anafilakside kullanmak üzere epinefrin kiti, H1-H2 AH ler ve steroid ampulleri bulundurmaları gerekir. Koruyucu tedaviler şu şekilde sıralanabilir: 1) 1.ve 2. Kuşak H₁AH lerin birlikte verilmesi, 2) oral kromolin sodyum. Birçok hastada bu tedavilerle semptomlar önlenebilmektedir. Tüm bu tedbirlere rağmen, dirençli olan vakalarda başka tedavi metodları denenebilir. İmmünomodülatör olarak prednisolon, methotrexate ve azthioprine bu amaçla kullanılan ilaçlardır. Son zamanlarda ise sık anafilaksi geçiren mastositozlularda, omalizumab tedavisinin etkin olduğu bildirilmektedir. Ağır anafilaksi belirtilerinin devam ettiği bazı mastositoz vakalarında interferon-alfa ve cladribine etkili bulunmuştur(22). Hızlı ilerleyen hastalarda ise fludarabine, cytarabine, mitoxantrone gibi kemoterapikler kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle imatinib, dasatinib ve midostaurin gibi tirozin kinaz inhibitörleri klinik çalışmalarda denenmekte ve iyi sonuçlar elde edilmektedir.(22) Mastositozlularda anesteziiden bir saat önce H1 ve H2 AH ler ve montelukast ile premedikasyon yapılması önerilmektedir.(22) Yine strese bağlı mast hücre salınımını önlemek üzere ameliyat öncesi sedasyonun da önemi vurgulanmaktadır.

6- Gebelik ve Anafilaksi

Gebelikte anafilaksi insidansı, kesin olarak bilinmemektedir. Teksas'ta bir yıl boyunca hastanelerdeki 700 000 doğumdan sadece 19'unda, anafilaksi geliştiği bildirilmiştir (2,7 vaka/100 000 doğum).(28) Emzirme sırasında ise anafilaksi nadirdir ve en sık NSAİİ kullananlarda bildirilmiştir. Anafilaksi doğumdan sonraki ilk 3 günde daha çok görülür(29).Gebelerdeki anafilaksi nedenleri, genel toplumda görülenlerden farklı değildir. Ayrıca hiperemesis gravidarum tedavisinde kullanılan iv demir,B1, B6 ve B12 diğer sorumlu ilaçlardır.Daha seyrek olarak mesleki allerjenler,RKM ve ekzersiz görülmektedir. Ayrıca gebelerde, idiyopatik anafilaksi de görülür. Doğum sırasında ise β -laktam antibiyotikler ilk sırada yer alır. Bazı ülkelerde yenidoğanın β -streptokok enfeksiyonunu ya da sezeryan sonrasında annede gelişebilecek bir enfeksiyonu önlemek için özellikle travay başında uygulanmaktadır. Antibiyotikler dışında oksitosin, nöromusküler blokerler, epidural uygulanan ilaçlar, genel ve lokal anestezi, klorheksidin gibi ilaçlar ve lateks ile kan ürünleri doğum sırasındaki diğer sık anafilaksi nedenleridir(29).

Teşhis

Anafilaksi, klinik olarak teşhis edilir. Öncelikle anafilaksi, şüpheli bir allerjene maruziyeti müteakip sistemik tipik semptom ve bulguların dakikalar içinde gelişmesi halinde düşünülmelidir. Teşhis, genel toplum için kabul edilen, bilinen teşhis kriterlerine göre konulmaktadır(30). Ancak klinik tablonun başlamasından sonra bakılan serum total triptazının yüksek olması tanıyı desteklemektedir(31). Gebelikte tipik anafilaksi semptom ve bulgularına ilave olarak genital bölgede aşırı kaşıntı, bel ağrısı, uterus krampları ve preterm doğum gelişebilir(29).Gebeliğin son trimestrinde uterusun kalbe olan venöz dönüşü azaltılması,anafilaksi seyrini olumsuz etkiler ve kardiyovasküler semptomların tehlikesi artabilir.

Gebelerde anafilaksi ile karışan akla getirilmesi gereken klinik tablolar, genel toplumda görülen hastalıklarla aynıdır (Tablo 1).

TABLO 1: Gebelik ve doğum sırasında anafilaksi ile ayırıcı tanıyı oluşturan hastalıklar.

Gebelik sırasında	Doğum sırasında
Pulmoner emboli	Akut astım
Pulmoner ödem, kalp yetersizliği	Akut jeneralize ürtiker/ anjioödem
Kardiyak durumlar	Senkop
Spinal blok, lokal anestezi veya kanama sonucu hipotansiyon	Panik atak/anksiyete Serebrovasküler aksedan
Pre/eklampsia ile ilişkili semptomlar	Postprandiyal sendromlar
(laringopati gravidarum, konvülsiyon)	Oral allerji sendromu
Amniyotik sıvı embolisi	Katkı maddesine bağlı reaksiyonlar
Diğer	Besin zehirlenmesi
	Üst hava yolu obstrüksiyonu (herediter anjioödem atağı)
	Vokal kord disfonksiyonu, hiperventilasyon, Munchausen stridor
	Endojen histamin yükü (mastositoz), flaş sendromları, kapiller geçiş send
	Diğer şoklar

Amniyotik sıvı embolisi, ABD'de tüm anne ölüm sebeplerinin %10'unu oluşturur. Hastaların %20'sinde, akut solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile ölümcül seyreder(29).

Gebelik dönemindeki anafilaksinın mekanizması kesin olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte annenin Th₂ tip sitokinlerinin arttığı, Th₁ tip sitokinlerinin ise baskılandığı bilinmektedir. Bu durumun, gebelikte görülen anafilakside rol oynayabileceği öne sürülmektedir(32). Fetusun dolaşımdaki oksijen düzeyi, annedeki oksijen seviyesine ve uterustaki kan akım hızına bağlıdır. Fetustaki arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), annedeki PaO₂ nin 1/3 ile 1/4 ü kadardır.Dolayısıyla annedeki hipoksemi direkt olarak; annedeki hipotansiyon ya da vazokonstriksiyon ise uterus kan akımının azalması nedeniyle indirekt olarak fetal oksijenizasyonu etkiler.Fetus, kan akımı azaldığında kanın beyin, kalp gibi vital organlara gitmesi için kompensatuvar mekanizmalarını devreye sokar ve vücut hareketleri azalır. Eğer kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalırsa anne sağlıklı olsa dahi fetusta hipoksik-iskemik ensefalopati, kalıcı merkezi sinir sistemi hasarı, hatta ölüm görülebilir(29).

Tedavi

Gebelerde anafilaksi tedavisi, genel toplumda uygulanan tedavi yaklaşımı ile aynıdır, ancak bazı önemli hususlar göz önünde tutulmalıdır. Öncelikle anafilaksili gebe ise, acil birimdeki müdahale ekibinin yanı sıra anestezi, kadın doğum ve yeni doğan uzmanı birlikte değerlendirmelidir. Hastada sezeryan kararının zamanında verilmesi hem annenin, hem de fetusun sağlığı için çok önemlidir(29). Hasta derhal yatar pozisyona getirilmeli ve alt ekstremiteleri yükseltilmelidir. Gebe olmayanlardan farklı olarak, sol yanına yatırılmalıdır.Ancak annenin nefes darlığı ya da kusma durumu varsa, rahat edeceği pozisyonda tutulmalıdır. Oksijen desteği ve hipotansiyon durumunda 5-10 mL/kg izotonik infüzyonu hızla yapılmalıdır. Annenin kan basıncı(TA), nabız, puls oksimetri ile SaO₂ sürekli, fetusun kalp hızı da mutlaka takip edilmelidir. Tekrarlanan adrenalın enjeksiyonları ve volüm replasmanına rağmen hipotansiyon ya da şok tablosu devam edene, iv vazopressörler uygulanmalıdır(29). Adrenalın, ilk tercih edilecek vazopressördür. Efedrin ise hem α - hem de β - adrenerjik reseptörlere agonist etki göstermesi, hem de nöronlardan noradrenalin salınımını artırması nedeniyle, spinal blok yapılan ve hipotansiyon gelişen gebelerde başarıyla kullanılmıştır(33). Elektif sezeryan uygulanan gebelerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise iv fenilefrinin, iv efedrinle karşılaştırıldığında annedeki

TA i; plasental kan akımını düşürmeden, fetal strese ya da asidoza yol açmadan düzenlediği gösterilmiş ve efedrine üstün olabileceği vurgulanmıştır(34). Prensipten olarak, annedeki TA i yüksek tutmak için vazopressör ajanlardan kaçınmamak gerekir. Fetal stres, her uterus kasılmasında fetal kalp hızında tekrarlayıcı yavaşlamalar ile ortaya çıkar ve annedeki hipoksemi ve hipotansiyonun medikal tedavisi ile hızla düzeltilmeye çalışılmalıdır. Medikal tedaviye cevapsız hastalarda acil sezeryan kararı; hipotansiyon ve hipokseminin riskleri, prematür doğan çocuklardaki neonatal morbidite ve mortalite riskleri göz önünde tutularak verilmelidir(29).

Gebelikte anafilaksi riskini azaltmak için deri ve provokasyon testleri, desensitizasyon ve AİT, mecbur olmadıkça yapılmamalıdır. Teşhis için deri testleri yerine serumda inhalan allerjenler, besinler, böcek venomları, lateks gibi çeşitli allerjenler için spesifik IgE tayini tercih edilmelidir. Anamnez ve testlerle belirlenen allerjenlere ve tetikleyicilere maruziyeti önleyen, korunma yöntemleri hastalara öğretilmelidir. Bir gebelikte temel yaklaşım, 'önce zarar verme' olmalıdır. Mesela, latekse bağlı klinik belirtiler tarif eden bir gebelikte sIgE tayini yapılmalıdır. Test sonuçları negatif olsa dahi, klinik belirtiler söz konusu olduğu için doğum sırasında lateksten korunma yöntemleri uygulanmalıdır(29).

Planlı bir gebelik öncesinde anafilaksi riskini azaltmak için risk altındaki hastalar, allerji uzmanına yönlendirilmelidir. Astım, mastositoz gibi anafilaksi geçirme riskini arttıran komorbid hastalıkların varlığında, AİT gibi uzun dönem koruyucu tedaviler düzenlenmelidir(29). En son AİT kılavuzuna göre; gebelik öncesinde başlanmış ve tedavinin idame dozuna ulaşılmış gebelerde, AİT e devam edilmelidir. Sublingual immünoterapinin gebelik sırasında güvenilir olduğuna dair veriler bulunmaktadır(35).

Daha önce anafilaksi geçirmiş ya da geçirme riski olan gebelere adrenalin oto-enjektörü temin edilmeli, kullanımı öğretilmeli ve anafilaksi eğitimi verilmelidir. Bu amaçla her hastaya anafilaksi nedenlerini ve risk faktörlerini belirten, acil müdahale için yapılması gerekenleri açıklayan 'anafilaksi tanıtım kartları' düzenlenmelidir. Gebelikte sfiliz tespit edilen bir hastada penisilin allerjisi varsa dahi, maternal ve konjenital sfilizin tek tedavi yöntemi olan penisilin, hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle bu hastada deri testleri ve desensitizasyon anafilaksi riskine rağmen uygulanmalıdır(36).

2000 yılından beri gebelerde bildirilen anafilaksilerin hiçbirinde doğum esnasında annede mortalite gelişmemiştir, ancak yenidoğanda nörolojik hasar ve ölüm %46 oranında görülmüştür. Sezeryan sırasında ise annenin ölümüyle sonuçlanan 3 vaka bulunmaktadır. Bunların birinde sebep anafilaksinın anlaşılabilmesi, diğer ikisinde ise yüksek doz adrenalin uygulanması olarak belirtilmiştir. Yayınların 2/3'ünde ilk tedavi seçeneği efedrin ve fenilefrin, geri kalan 1/3'ünde ise adrenalin olmuştur. Ağır anafilaksilerin çoğunda, yenidoğanda kalıcı hasar geliştiği görülmektedir. Yenidoğanda görülen nörolojik hasar ve anormallikler, adrenalinin düşük dozda ya da geç uygulanmasına bağlanmaktadır. Çoğu vakada sezeryan kararı da gecikmiştir. Ciddi anafilakside önerilen dozda adrenalin uygulanan ve olayın 10-15. dakikasında sezeryan yapılanlarda ise sağlıklı doğum gerçekleşmiştir(37). Annede kardiyak arrest gelişirse, hızla sezeryan uygulanmalıdır. İlk 5 dakikada doğan bebeklerin %90'ının, 15 dakikada doğanların ise %60'ının nörolojik olarak sağlıklı olduğu bildirilmiştir(29).

Sonuç olarak; gebedeki bir anafilaksi, anne ve daha önemlisi fetus için hayati risk taşımaktadır.

Anafilaksi gelişen bir gebelikte, durum acilen değerlendirilmeli ve doğru tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kounis NG, Soufras GD, Hahalis G. Anaphylactic Shock: Kounis Hypersensitivity Associated Syndrome Seems to be the Primary Cause. *N Am J Med Sci* 2013;5(11):631-6.
2. Çolakoğlu B. Allerji öldürür mü? V. Ulusal Haseki Tıp Kongresi. Konuşma özeti ve bildiri kitabı. 10-13 Nisan 2014-Hilton Sarıyer- Dalaman, Muğla: 59-62.
3. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(1):17-21.
4. Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: Implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(4):359-64.
5. Wallén NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18(5):807-15.
6. Zosin P, Miclea F, Munteanu M. Allergic myocardial infarction. *Rum Med Rev* 1965; 19(3):26-8.
7. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):27-9.
8. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): A natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006;110(1):7-14.
9. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013; 35(5):563-71.
10. Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, Giannopoulos S, Goudevenos J. Kounis syndrome: A new twist on an old disease. *Future Cardiol* 2011;7(6):805-24.
11. Serbes M, Can D, Atlihan F, Günay I, Asilsoy S, Altınöz S. Common features of anaphylaxis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(4):255-60.
12. Laukeviciene A, Ugincius P, Korotkich I, Lazauskas R, Kevelaitis E. Anaphylaxis of small arteries: Putative role of nitric oxide and prostanoids. *Medicina (Kaunas)* 2010;46(1): 38-44.
13. Mueller UR. Cardiovascular diseases and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(4):337-41.

14. Foody JM, Farrel MH, Krumholz HM. Beta blocker therapy in heart failure : scientific review. *JAMA* 2002;287(7):883-9.
15. Müller U, Stetler R, Hottinger S. Cardiac symptoms during anaphylaxis to hymenoptera stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:230
16. Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug induced beta adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68(2):125-7.
17. Davidsen JR, Lambrechtsen J, Egstrup K. ST elevation myocardial infarction after therapeutic injection of adrenaline. *Ugeskr Laeger* 2006;168(11):1137-8.
18. Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162(3):193- 204.
19. Simons FER. First aid treatment of anaphylaxis to food.: focus on epinephrin. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):837-44.
20. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:110-24.
21. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single center experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):399-405.
22. Alvarez Twose I, Zanotti R, Gonzálezde Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al.; Spanish Network on Mastocytosis (REMA); Italian Network on Mastocytosis (RIMA). Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):520-528.e5.
23. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008b;63(2):226-32.
24. Escribano L, Orfao A. Anaphylaxis in mastocytosis. In: Castells MC, ed. *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*. Springer Science+Business Media, LLC; 2011. p.257-69.
25. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(4):284-8.
26. Rotolo A, Familiari U, Nicoli P, Cilloni D, Saglio G, Guerrasio A. Systemic mastocytosis: an intriguing disorder, hematology science and practice. In: Lawrie C, ed. *Hematology Science and Practice*. InTech; 2012. p.467-85.
27. Tracy L, Georg EMD. Systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(5): 1067-83, vii.
28. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JI. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(1):55- 9.
29. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3):597-606.
30. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3): 587-93.e1-22.
31. Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(12):1660-2.
32. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2008;17(4):350-7.
33. Heinly TL, Lieberman P. Anaphylaxis in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:83-8.
34. Riley ET. Editorial I: Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth* 2004;92(4):459-61.
35. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1 Suppl):S1-55.
36. Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, Bowes WA Jr. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1997;14(9):553-4.
37. Hepner DL, Castells M, Mouton Faivre C, Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg* 2013;117(6):1357-67.