

ANAFİLAKTİK ŞOK

Dr. Lutfullah Aksungur (x)
Dr. Muzaffer Kürkçüoğlu (xx)
Dr. Tali Ural (xxx)

Anafilaktik Şok'un fizyolojisi, kliniği ve tedavisine ait yeni literatür bilgileri gözden geçirildi. Bu münasebetle Eerken Tıp Allerjik reaksiyonla geç tip allerjik reaksiyon arasında mukayeseler yapıldı.

Anafilaksi immünolojik bir reaksiyondur. Bu reaksiyondan meydana gelen şoka ise «Anafilaktik Şok» denir. İmmünoloji, «İmmünite» ve «Allerji» terimlerini içine alan bir olaydır. İmmünite, antibakterial ve antiviral antikorların vücudu enfeksiyöz hastalıklara karşı koruması ve onlara karşı direnç meydana getirmesi halidir. Allerji (Hipersensitivite) ise esasında birçok kimselere zarar vermeyen bazı madde (antijen) lere karşı vücudun değişik, anormal cevap verme durumudur. Konumuz olan anafilaksi ise tamamen allerjik bir olaydır. Allerjik reaksiyonlar ise antijen (allergen) ve antikor birleşmesi sonucu meydana gelir. Bu allerjik reaksiyonlar başlıca 3 grupta toplanır:

1- ERKEN (IMMEDIATE) TİP ALLERJİK REAKSİYONLAR.

Bu grupta şu hastalıklar vardır: Atopik hastalıklar, Anafilaksi, Arthus fenomeni, Urticaria ve Serum hastalığı

2- GEÇ (DELAYED, TUBERCULOİD veya CELLULAR) TİP ALLERJİK REAKSİYONLAR.

Bu gruptaki hastalıklar iki bölümde toplanır:

a) Microbial olanlar (bakterial, viral hastalıklar ve İD reaksiyonları).

b) Non-microbial olanlar (Transplantasyon immünitesi, Eczematoid allerjic contact dermatitis, Sabit ilaç erüpsiyonları ve Jones Mote reaksiyonu).

3- HEM ERKEN VE HEM DE GEÇ ALLERJİK REAKSİYONLARI BİR ARADA GÖSTERENLER

Bu grupta ise otoimmün ve homoimmün reaksiyon gösteren hastalıklar mevcuttur.

Konumuz olan anafilaksinin dahil olduğu erken tip allerjik reaksiyonların meydana gelmesindeki ana prensipleri özetle gözden geçirmenin faydalı olacağı kanısındayız:

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Profesörü
(xx) « « « « Çocuk hastalıkları Doçenti
(xxx) « « « « K. B. B. Hastalıkları Doçenti

Bir canlının hayatında ilk defa bir antijenle karşılaşması sonucu herhangi bir allerjik reaksiyon meydana gelmez. Birinci defa karşılaşmada canlı ancak HASSASLAŞMIŞ bir duruma gelir. Bu hassaslaşma zamanında devranda kâfi derecede antikor teşekkül eder. İşte budan soradır ki canlı o antijenle ikinci defa karşılaştıktan sonra allerjik reaksiyon kendini gösterir. Hassaslaşma için geçen zaman erken tip allerjik reaksiyonlarda 2-3 haftadır. Bu müddet sonunda canlı, ikinci defa aynı antijenle karşılaşmasından takriben 1-2 dakika gibi çok kısa bir zaman içerisinde reaksiyon gösterir. Bu reaksiyon bir saat içerisinde kendiliğinden kaybolur.

Evvelce anafilaktik şoku sadece protein tabiatındaki antijenlerin meydana getireceği söylenmişse de bunun böyle olmadığı, bazı ilâçlar, penicillin ve karbonhidratların da şok meydana getirebileceği tesbit edilmiştir.

Hassaslaşmış bir canlının ikinci defa antijenle karşılaşması intravenöz, intrakardiak, intraperitonial veya hatta intramüsküler yolla, diğer bir deyimle süratli bir tarzda sirkülasyona karışacak olursa anafilaktik şok denilen reaksiyon meydana gelebilir. Antijenler hazım sistemindeki anizimler tarafından nisbeten parçalanacaklarından ağız yolu ile verilen antijenlerin anafilaktik şok meydana getirmeleri hemen hemen mümkün değildir. Bunda ayrıca devrana antijenin yavaş yavaş karışmasının da rolü vardır. Bununla beraber bazı istisnai durumlar da kaydedilmektedir. Örneği, scorbutic kobaylarda bazı antijenlerin yedirilmesi ile anafilaktik şokun meydana getirilmesi gibi.

Hassaslaşmanın meydana gelmesinde antijen miktarı kadar canlı türünün de rolü vardır. Mesela kobaylarda bu hassaslaşma devrini meydana getirebilmek için 6-10 cc. at serumu yeterli iken, tavşanlarda bu miktar kâfi değildir. Bunlara ilâveten hassaslaşma zamanı da mutelif türlere göre değişir, meselâ, 0.01 cc. ilk standart yabancı serumla bir kobay 8 gün içerisinde hassaslaştırılabilir ve hassasiyet 3 hafta içerisinde maksimum seviyesine erişebilir. Sıçanlarda ise aynı şartlar altında hassasiyetin maksimum seviyeye erişmesi 7-14 günde olur. Bundan sonra azalmağa başlarsa da ilerde şok meydana getirecek kadar hassas kalmağa 6 ay kadar devam eder. Bütün bu saydıklarımızdan başka, hassaslaştırmayı husule getirecek dozla, reaksiyonu meydana getirecek doz miktarı arasında da büyük fark vardır. Hassaslaştırmak için bir kobayda 0.1 mikrogram protein solüsyonu kâfi bir miktar iken reaksiyonu meydana getirecek miktarın 0.1-10 mgr. olması icabeder.

ANAFİLAKSİNİN MEKANİZMASI:

Erken tip allerji ve tabiatıyla bu tipe dahil anafilaksi de diğer allerjik reaksiyonlarda olduğu gibi antijen ve antikor birleşmesi sonucu meydana gelen bir reaksiyondur. Bu reaksiyonun meydana gelmesini izah eden 2 teori vardır:

a) Fiziksel Teori: antijen-antikor bileşiminin plazma veya hücre protoplazmasının colloidal equilibrium'unu bozarak normal doku fizyolojisini değiştirdiği düşüncesidir.

b) Kimyasal Teori: antijen antikor birleşmesi sonucu meydana çıkan toksik

bir maddenin şoka sebep olacağı düşüncesidir. Kimyasal teori bugün için hemen herkes tarafından daha makul karşılanmaktadır. Köpekte anafilaktik şok esnasında toksik bir maddenin meydana çıktığı tesbit edilmiştir. Şayet böyle bir köpekte karaciğer çıkarılırsa veya dolaşımdan uzak tutulacak olursa, hayvan şoktan korunmuş olur. Şayet bu hassas hayvanın karaciğeri normal bir köpeğe transplante edilecek olursa antijen enjeksiyonu sonucu normal olan bu köpekte şok meydana getirilebilir Veya normal bir hayvandan alınan barsak veya mesane aynı türden hassas bir hayvana implante edilirse, hassas hayvan şok bulguları gösterdiği zaman transplante edilen normal dokuda da kontraksiyonlar kendini gösterir.

ANTİJEN ANTİKOR BİRLEŞMESİ ve ANZİM TEORİSİ:

Acaba antijen antikor birleşmesi sonucu meydana çıkan bu toksik maddeler nelerdir? Bu konuda ileri sürülen antijen antikor birleşmesi ve anzim teorisine göre bu birleşme sonucu organizmada bazı proteolitik anzimler açığa çıkmaktadır. Bu anzimler tripsin, katepsin, katepsin II., lizolesitin ve lizozom gibi. Bu anzimlerin bilhassa Histamin ve histamine benzer maddeleri açığa çıkardığı ileri sürülmektedir. Nitekim yapılan deneylerle bunlar ispatlanmış durumdadır. Biliyoruz ki histamin dokunun normal bir maddesidir. Dokuda protein ve lipidlere bağlı olarak bulunmaktadı. Muhtemelen antijen ve antikor birleşmesi sonucu meydana gelen proteolitik anzimler bu bağı çözümlenerek histamini serbest bir duruma sok-

maktadırlar. Nitekim bazı yılan zehirlerinden çıkan tripsin ve diğer proteolitik anzimlerin doku proteinlerini hazmederek histamini açığa çıkardığı bilinmektedir. Keza arı ve buna benzer türlerin zehirlerinin lesitinaz ihtiva ettiği, bunun da lesitinden oleik asidi meydana çıkardığı ve neticede gayet kuvvetli litik bir madde olan lizolesitin meydana çıktığı, bu madde yani lizolesitin de doku lipidlerini eritip histamini açığa çıkardığı yapılan deneylerle ispat edilmiştir. Bu antijen antikor birleşmesi sonucu bazı anzimlerin meydana çıkıp bunların da histamin ve benzeri maddeleri açığa çıkardığına dair müsbet birçok bulgular mevcuttur:

1- Bir hayvanın anafilaktik şoka hassasiyeti umumiyetle histamin zehirlenmesine karşı hassiseyitene paraleldir.

2- Histamine tolare edilen hayvanlar anafilaksiye karşı daha rezistanstır.

3- Anafilakside en fazla rol oynayan doku histamine en hasas olanıdır.

4- Antihistaminiklerin anafilakside koruyucu etkileri vardır.

5- Anafilaktik şok esnasında dolaşımda histamine kimyasal ve farmakolojik olarak benzeyen bir madde bulunmuştur.

6- Kaplumbağalarda histaminle anafilaktik reaksiyona benzer bir reaksiyon meydana getirilebilmektedir.

Bütün bu bulgulara rağmen bazı otörler histamin hipotezinin aleyhindedirler. Campell ve Nicoll, kobaylarda anafilaksi esnasında akciğerden açığa çıkan bir sübstans buldular ve bu sübstansın fare uterusunu stimüle ettiğini, halbuki bu uterusun mutad histamin

dozları ile eçki altına alınamadığını bildirdiler. Şurası muhakkak ki anafilaksisde meydana gelen bütün bulguları sadece histaminle izah etmek mümkün değildir. Meselâ hassaslaşmış hayvanların düz adele lifleri bir suda asılırsa, mükerrer histamis ilâveleriyle stimüle edilebilir ve nihayet bir müddet sonra kontraksiyon meydana gelmez. Fakat böyle bir adele şeridine aynı antijen ilâve kontraksiyona uğradığı görülür. Bu bize anafilaktik olayda histaminden başka maddelerin de rol oynadığını göstermektedir.

Went'e göre en mantıklı hipotez, anafilaksi esnasında muhtelif dokuların biyolojik olarak farklı aktif sübstanslar açığa çıkardığı ve bunların o dokunun natürüne bağlı olduğunu bildirir hipotezdir. Meselâ histamin akciğer, karaciğer, Mast Cell ve Bazofil lökositlerden, choline kalpten, adrenalin adrenalardan v.s. Went, anafilaksi esnasında, izole kobay kalbinin histaminden ziyade choline sınıfından bir sübstansla stimüle edildiğini buldu. Bu bulgular bize anafilaktik olayda yalnız histamin ve buna benzer maddelerin değil aynı zamanda diğer farklı sübstansların da rol oynadığını göstermektedir.

Histamine zengin dokuların Mast Cell'lerle de zengin olduğu bir hakikattir. Bu hücre granüllerinin histamin ve heparin ihtiva ettikleri de bugün herkes tarafından kabul edilen bir hakikattir. Heparin ise yalnız bir anti-koagulan olmayıp aynı zamanda esteraz fonksiyonu da vardır. Muhakkak ki Mast Cell'ler anafilaksisde rol oynamaktadırlar. Fakat bu olayda hakim rol oynayan tek unsur da değildirler. Mast Cell'ler bütün dokularda, bilhassa

damar etrafındaki bağ dokusunda daha fazla bulunurlar. Bu hücreler yeni bağ dokusu gelişmesi ve calcium yetmezliğinde çoğalma gösterirler. Ayrıca hidrazine sulfat ve carcinogenic maddeler de Mast Cell'lerin artımını sağlarlar. Buna mukabil cortisone ve östrojenler ise bu hücrelerin miktarını azaltır. Multelif türlerde Mast Cell'lerin histamin ve heparine'den başka serotonin, histidine di-carboxylase, alkalin fosfat, hialüronik asid ve chimase ihtiva ettikleri tesbit edilmiştir. Bu hücreler anafilaktik şokta antijen antikor kompleksi tarafından parçalanarak muhtevalarını açığa çıkarırlar. Bununla beraber kobaylarda Forsmann antikoru ile anafilaktik şok meydana getirildiği zaman histaminin açığa çıkarıldığı tesbit edilememiştir.

Histamin, histidine di-carboxylase enzimi vasıtasıyla histidine'den meydana gelir. Bu anzim de sadece Mast Cell'lerde bulunur. Penicillin allerjisinde histaminin açığa çıktığını göstermek zordur. Fakat bununla beraber 48/80 (P-methoxyphenyl ethyl-methyl-amine formaldehyde polymer) ile insanda histaminin bu hücrelerden açığa çıktığı tesbit edilmiştir. İnsanlarda histaminin kaynağının sadece Mast Cell'ler değil aynı zamanda Basophil leukocyte'ler de olduğu bugün için herkes tarafından kabul edilmektedir.

Histaminin farmakolojik etkisi her türe göre biraz değişiklik göstermektedir. Fakat ana etkilerini 4 madde halinde sıralayabiliriz:

1- Bronş, barsak, uterus ve damar sisteminin düz adelelerini kontrakte eder.

2- Deri ve mukoza kapillerlerinde dilatasyon yapar.

3- Deri ve mukoza kapillerlerinin permeabilitesini artırır.

4- Tükürük, burun, göz yaşı, pulmoner ve gastrointestinal bezlerin salgılarını artırır.

Histamin liberatörü olarak antijen ve antikor bileşiğinin etkisi ve 48/80 gibi maddelerden başka pepton, alkaloitler (codeine, morphine v.s), muhtelif yılan zehirleri, proteolitik enzimler ve daha bir kısım maddeler bunda rol oynarlar. Dokular histaminase diye bir enzim ihtiva ederler. Bunlar in vitro olarak histamini parçaladıkları halde vücutta aynı şeyi yapmazlar, yani anafilakside koruyucu bir rolü yoktur. Hatta klinik olarak erken tip allerjik hastalıklardan diğerlerinde de herhangi bir rol oynamazlar. Ancak histamine, antihistaminiklerle karşı konur.

Antihistaminiklerin fatal anafilaktik şok üzerine bir miktar, fakat histaminik şok üzerine tam koruyucu etkileri vardır. Antihistaminikler doku veya kandaki histamini nötralize etmezler. Fakat afetzede hücre üzerine tesirleri histamine rekabet halindedir. Yani histaminin doku zedelenmesine karşılık, antihistaminikler bu dokuyu histaminin etkisinden korur.

Histamine Benzer Diğer Maddeler:

1- Serotonine (5- hydroxyriptamine «5-HT.»):

Normal olarak vücutta bulunur antijen-antikor birleşmesi sonucu tavşan, kobay ve köpeklerde trombositlerden açığa çıkar. 5-HT nin köpeklere intravenöz zerki pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve coroner arterler-

de vazodilatasyon yaratır. Fare ve sıçanların anafilaktik şokunda rol oynarlar. Fakat kobayda böyle bir etki yaratmazlar. Methyl Amino Oxydase (MAO) tarafından parçalanırlar. Antihistaminiklerle bloke edilemezler. Antagonisti Cyproheptadine (periacetin) dir. Bu madde hem antiserotonin ve hem de antihistaminik olarak rol oynar. Antihistaminiklerle düzelen anafilaktik şokların histaminden ve cortisone'la düzelenlerin serotoninden ileri geldiği bildirilir. Bu bize serotonin etkilerinin cortisone tarafından da giderilebileceğini göstermektedir.

İnsanda 5-HT nin % 90 nının hazım sistemi mukozasında, %10 unun ise trombosit, akciğerler, bağ dokusu ve Mast Cell'lerde olduğu söylenir. Kobra zehiri vasıtasıyla akciğerlerde husule geldiği gösterilmiştir. Keza tavşan, köpek ve kobaylarda antijen-antikor kompleksi vasıtasıyla trombositlerden de meydana getirilmektedir.

2- Slow Reacting Substance (SRS) (Yavaş Etki Gösteren Madde):

SRS lipid veya lipoprotein yapıdadır. Hassas kobay akciğeri antijene maruz bırakılırsa bronş adelelerinde spasmogenic bir madde husule gelir. Aynı olay insan akciğerlerinde de meydana gelir. Bu madde SRS dir. Yani SRS de anafilaktik reaksiyon esnasında meydana çıkmaktadır. Yapılan deneylerde, histaminle karşılaşan hassas adenin bir müddet kontraksiyon gösterdikten sonra reaksiyon vermediği, bundan sonra bu adele tekrar spesifik antijenle karşı karşıya gelince gene kontraksiyona başladığı tesbit edilmiş ve ikinci kontraksiyona sebep olan maddenin

histamin değil SRS olduğu gösterilmiştir.

3- Bradykinin:

Bir polipeptiddir. Anafilaktik reaksiyondan antijen-antikör kompleksi etkisi ile meydana gelen bir maddedir. Müköz glandların sekresyonunu ve kapiller permeabilityi artırır. Barsak ve uterus adeleleri gibi düz adelere etki eder. Fakat bronşlara etki etmez. Oxytocin, vasopressin, angiotensin, leukotoxine gibi vazoaaktif bir polipeptiddir. Başlıca özelleklirini 6 madde ile özetleyebiliriz:

1- Histaminden 15 defa daha fazla kapiller permeabilityi artırır.

2- Kuvvetli bir düz adele sitümlanıdır.

3- Exocrine ve muhtemelen eccrine bezlere gelen kan naklini lökal olarak kimyasal bir surette kontrol eder.

4- Vazodilatasyon etkisi vardır.

5- Lökositlerin migrasyon ve toplanmasına sebep olurlar.

6- Ağrı meydana getirebilirler.

Bradykinin kanda bir plazma kinin olan anzim Kallikrein tarafından plazmanın a_2 - globulin fraksiyonuna etki ederek husule gelir. İn vitro olarak inek kanında psödoglobulinin tripsin ile inkübe edilmesiyle de ede edilir. Vücuttaki birçok dokular, glandüler dokular da dahil, Kallikrein ihtiva ederler. Bu da plazmadan düz adele stimülanı ve bir vazodilatatör olan Bradykinini husule getirir.

Bugün bir kısım organların kendileri için gerekli kan ikmalini santral sinir sistemi kontrolü haricinde temin

ettikleri genel olarak kabul edilen bir konsepsiyondur. 1954 de Hilton ve Lewis, Korda timpananın stimülasyonu sonucu meydana gelen gland faaliyetinde bir anzim ortaya çıkardığını ve bu anzimin plazmadan vazodilatatör bir madde meydana getirdiğini tesbit etmiştir. 1958 de Fox ve Hilton insan terinde plazma-kinin'in bulunduğunu göstermiştir. Kedi ve köpeklerin bacaklarında ter bezlerinin bulunmaması dolayısı ile bu hayvanların ekstremitelelerinde faal bir vazodilatasyon olayına rastlanmamaktadır. Lewis tükürükten başka, pankreas mayii, göz yaşı, ter ve dil bezleri sekresyonlarının da plazma kinini meydana getiren bir anzim ihtiva ettiğini göstermiştir. Plazma kininin husule gelme mekanizmasının bütün glandlarda vazodilatasyon fonksiyonu üzerinde müessir olduğu düşünülmektedir.

Herxheimer kolinerjik urtikariası olan birkaç şahısta terleme faaliyetini vazodilatasyon olayından ayırmağa çalışmışsa da muvaffak olamamıştır. Yani bu iki olayın daima beraber olduğunu müşahade etmiştir. Netice olarak Bradykinin'in bu iki olayda rol oynadığı fikri ortaya konulmuştur. Armstrong ve arkadaşları, derinin dermal tabakalarındaki sinir uçlarına Bradykinin temas ettirdiği vakit aşikâr bir ağrının husule geldiğini müşahade etmiştir. Aynı müellifler Bradykinin'in yüksek dozlarda bu yolla tatbikinin yalnız ağrıyı değil aynı zamanda kaşıntı ile birlikte urtikarial bir papülün meydana geldiğini de müşahade etmişlerdir. Mamafî birçok otörler Bradykinin'in ağrı husule getirme etkisini kabul etmelerine rağmen, kaşıntı ve urtikarial bir papül meydana getireceğine

inanmaktadırlar. Otörler arasında böyle bir fikir ayrılığını, kullanılan Bradykinin'in biyolojik yapısının farklı oluşu, belki de hepsinin aynı derecede pür olması ile izah etmek mümkündür.

Bradykinin'in Kaynağı:

Vazoaktif maddeler bir spektrum üzerinde sıralanırlar. Bunların başında kuvvetli bir vazokonstriktör sübstan olan Angiotensin gelir. Bu spekturumun zıt ucunda ise kuvvetli bir vazodilatatör olan Bradykinin bulunur. Bunların arasında vasopressin, levarterenol, epinefrin, asetilkolin ve histamin bulunur. Serotonin ise müsait şartlarda hem bir vazodilatatör ve hem de bir vazokonstriktör olarak tesir eder. Renin böbrekler tarafından itrah edilir. Tek başına pressör bir madde değildir. Karaciğer ve plazmada mevcut proteinler üzerine tesir eder. Kan basıncı üzerine artırıcı bir etkisi olan angiotensinin husulünde rol oynar. Renin sadece kan globulinleri üzerine tesir eden spesifik bir enzimdir. Böbreğin kan ikmalı renin tarafından tanzim edilir. Renine karşı meydana getirilmiş floresans antikorların tetkikinde bu antikorların böbreğin jukstaglomerüler hücrelerin stoplazmasında husule geldikleri tesbit edilmiştir. Böylece bu juksta glomerüler aparatlarda angiotensinin husule geldiği düşünülmektedir. Angiotensin ile Bradykinin arasında biyosimik ve fizyolojik bazı bazı benzerlikler olduğuna göre acaba Bradykinin de jukstaglomerüler bölgede mi husule gelmektedir? Nitekim Burch ve DePasquale, Bradykinini intraarteriel olarak zerk ettiklerinde A-V glomerüllerin fazla olduğu bölgelerden biri olan parmak uçlarında reaktif hiperemiye benzer vasküler bir reaksiyon husule

geldiğini tesbit etmişler ve Bradykininin bu tarz enjeksiyonu sonucu digital bölgelerdeki kan akımında bir artma ve total kan akımında ise bir azalma gösterilmiştir.

Landerman ve aradaşları 33 yaşında herediter anjionörotik ödemi olan bir anne ve 2 çocuğu üzerinde incelemeler yapmışlardır. Çocuklardan birinde de anjinörotik ödem varmış. Müellifler bu hasta anne ve çocuğun serumlarında plazma kallikreini inhibe eden maddenin yetmezliğini tesbit etmişlerdir.

Alman ve İtalyan literatüründe akut pankreatik vak'alarında Kallikrein-tripsin inaktivatörünün kullanılmasını tavsiye ederler. Perifer damar hastalığı bulunan birtakım vak'alarda kallikrein kullanıldığı zaman genç şahıslarda gayet iyi sonuçlar alındığı halde yaşlılarda aynı sonuçların alınmadığı bildirilmiştir.

Bradykininin antogonisti olarak analjezik ve antipiritikler kullanılmaktadır. Corticosteroide'lerin Bradykininin etkisini azaltmakta herhangi bir rolleri yoktur. Kobaylarda Bradykinin bronşlar üzerine yaptığı etki corticosteroide'lerle değil, analjezik ve antipiritiklerle giderilmektedir. Tavşanlarda ise Bradykininin antogonizmi phenylbutazone'dur.

Histamin ve Benzeri Maddelerden Başka Anafilakside Rol Oynayan Diğer Maddeler:

Anafilaktik olaylarda yukarıda sayılan histamin ve benzeri maddelerden başka Heparine, Acetylcholine ve choline'in de rol oynadığı, yani erken tip allerjik reaksiyonlarda sadece histamin

ve benzeri maddelerin değil bu son 3 sübstansın da etkilerinin olduğunu unutmamak gerekir. Bunlardan heparine karaciğer, Mast Cell'ler ve bazofil lökositlerde bulunup, antijen antikor birleşmesi sonucu açığa çıkmaktadır. Bilhassa köpeklerde anafilaktik şok esnasında fazla bir miktarda karaciğerden açığa çıkar. Tabiatıyla heparinin fazla açığa çıkması sonucu böyle bir şok halinde kan koagülasyonunda bozulma kedisini gösterecek ve bu tip reaksiyonlarda kan pıhtılaşması güçleşecektir.

Acetylcholine de erken tip allerjik reaksiyonlarda açığa çıkan bir sübstanstır. Bilhassa bu tip allerjik reaksiyonlar içerisinde mütalaa edilen atopik hastalıklarda fazlaca açığa çıktığı tesbit edilmiştir. Acetylcholine parasempatik impulslar üzerine etki ettiğinden böyle reaksiyonlarda parasempatik bozuluklarla ilgili bazı bulgular da kendini gösterir.

Anafilaktik şokun fizyolojisi ve anafilaktik şok bulgularına geçmeden önce «Anafilaksinin Spesifikliği», «Passif Anafilaksi» ve «Anafilaktoid Şok» dan da kısaca bahsetmenin yerinde olacağı kanısındayız.

Anafilaksinin Spesifikliği:

Hayvan hangi antijenle hassaslaşmışsa ona karşı ve onunla kimyasal münesebeti olan antijenlere karşı reaksiyon verir. Bu sebeple bu reaksiyonu meydana getiren antijene «spesifik antijen» denir. Böyle hassaslaşmış bir canlı, hassasiyeti yaratan bu spesifik antijenden başka bir antijen ile karşı karşıya gelirse herhangi bir reaksiyon göstermez.

PASSİF ANAFİLAKSİ:

Hassas olmayan bir canlıya, hassas olan bir canlının serumu aktarılacak suretiyle birinci, yani normal canlı hassas bir hale sokulabilir. Yalnız burada alıcı ve vericinin muhakkak aynı türden olmaları şart değildir. Mesela kobay bu yolla hassas bir tavşan serumu ile hassaslaştırılabilir. Yalnız burada hassaslaşma müddeti 3-4 hafta gibi uzun bir zaman değil, 4-6 gün gibi kısa bir zamandır. Hata bazılarında göre bu tip hassaslaşma 3-6 saat gibi çok kısa bir zamanda da meydana gelebilmektedir. Çok kısa da olsa passif transferde böyle bir zamana ihtiyacın oluşu, serumla aktarılan antikorların belirli organlara, yani şok organlara gidip yapışması için lüzumludur. İşte bildirilen bu müddet sonunda spesifik antijen ani olarak deverena karışacak şekilde tatbik edilecek olursa anafilaktik şok belirtileri kendini gösterir. Fakat bazı spesifiklerde böyle bir zamana bile ihtiyacın olmadığı bildirilmektedir.

Erken tip allerjisi olan bir şahsa cild testi yapılması sonucu herhangi bir anafilaktik şokun meydana gelebileceği endişesi varsa, diğer bir deyimle canlı ileri derecede hipersensitif, yani akut bir erken allerjik reaksiyon içerisinde ise, gene erken tip allerjik reaksiyonlardan olan urtikaria varsa deri testi yapmak kontrendikedir. Bu şartlarda passif transfer metodundan istifade edilerek Prausnitz-Kustner reaksiyonu diye adlandırılan «passif transfer cild testi»nden faydalanılır. Bu test için hassas canlı serumundan 0.1- 0.2 cc. intrakütan olarak normal şahsa zerkedilir. Bu zerkten takriben 24 saat sonra spesifik antijen parenteral veya paros olarak verildiğinde seru-

mun zerk edildiği yerde urtikarial bir kabartı meydana gelir. Böylece vericinin bu antijene karşı hassas olduğu indirekt yolla çıkarılmış olur. Prausnitz-Kustner reaksiyonu allerjik kişilerde yapılan deri testlerinden çok daha spesifiktir. Çünkü deri testleri birçok antijenlere karşı çapraz reaksiyon verdikleri halde Prausnitz-Kustner fenomeni son derece spesifik antijenle reaksiyon verir.

Passif anafilaksiden başka «Rivers Passif Anafilaksi» olayı da vardır. Buradaki olay yukarıda belirtilen Passif anafilaksinin tam aksidir. Yani normal canlıya evvela hassas canlının serumu tatbik edilmeyip, evvela sepsifik antijen zerk edilir, sonra hassas şahsın serumu verilir. Bu durumda da anafilaktik olay normal canlıda meydana getirilebilir. Gene bu durumda da 4-24 saat gibi bir inkübasyon zamanına ihtiyaç vardır. Bu zamana Latent Peroid adı verilir.

ANAFİLAKTOİD ŞOK:

Bazı çeşitli maddeler intravenöz olarak enjekte edildiğinde anafilaktik şoka benzer akut şoklar meydana gelebilir. Bu olaya «Anafilaktoid Şok» denir. Hakiki anafilaktik şoktan başlıca şu iki husula ayrılır:

- a. Semptomlar antijenin ilk enjeksiyonu sonucu meydana gelir. Yani canlının daha evvel bu madde ile hassaslaşmış omasına lüzum yoktur.
- b. Bu şoku meydana getiren maddeler antijen ve hatta haptene bile değildirlir. Pepton, agar solüsyonu, barium sulfatın sudaki

solüsyonu, koloidal demir, yılan ve arı zehirleri, tifo aşısı ve sodium sitrat bu gibi maddelerden olup, anafilaktoid şok meydana getirebilirler.

ANAFİLAKTİK ŞOKUN FİZYOLOJİSİ:

Şokun genel olarak kalp debisinin yetersizliği sonucu dokulara gerekli kan naklinin sağlanamaması sonucu meydana geldiği bu gün herkes tarafından kabul edilen bir gerçektir. Kalp debisi üzerine etki gösteren faktörler ise başlıca 3 grupta toplanabilir:

1- İntravasküler kan hacminin azalması (Hipovolemia): Anafilaktik şokta hipovolemiayı yaratan fizyopatolojik olay kapiller permeabilitenin artması sonucu eksoerozun meydana gelmesidir. Bu ise daha yukarıda bildirilen histamin ve benzeri maddelerin etkileri ile meydana gelmektedir.

2- Kardiak pompa zayıflığı: anafilaktik şokta antijen antikor birleşmesi sonucu bilhassa kalp adalesinden fazla miktarda acetylcholine ve choline gibi maddelerin açığa çıkması sonucu meydana gelir. Gerek acetylcholine ve gerekse choline kuvvetli birer parasempatomimetiktir. Neticede kalp atımını zayıflatarak debinin azalmasına sebep olur.

3- Perifer sirkülasyonda direncin düşmesi:

Anafilaktik şokta histamin ve benzeri maddeler arterial ve kapillerlerin düz adelelerine etki ederek aşıkâr bir vazodilasyon meydana getirirler. Bunun neticesi olarak perifer direnç azalır. Bu sebeple de venalara az kan gider.

Bu da kalp debisini azalatan diğer mühim bir faktördür.

Anafilaktik şokta histamin ve benzeri maddeler düz adalelerde de spazm yarattığından bu arada bironşlarda da meydana gelen spazm sonucu O_2 ve CO_2 basıncı üzerinde değişiklik meydana gelecektir. Haliyle CO_2 basıncı artacaktır. CO_2 basıncının artması ise beyin ve akciğerler hariç diğer dokulardaki damarlarda dilatasyon yaratacağından sirkülasyonda deveran eden mühim bir miktar kan bu dokularda staza uğrayacak ve dolayısıyla sirküler volüm düşecektir. Bu da periferdeki direncin azalmasına sebebiyet verecektir.

Sonuç olarak bütün bu bulgular kan basıncının düşmesini sağlayacaktır. Kan basıncı düşüklüğü, bilindiği gibi şokun mühim bulgularından biridir.

Yukarıda belirtilen homodinamik değişiklikler bir hipoksemi yarattığından dokularda aneorobik bir ortam meydana gelecek ve bunun sonucu olarak bazı metabolik artıklar, bilhassa laktik asit seviyesi kanda yükselcek ve bir metabolik asidosis (Laktik asidosis) tees-süs edecektir. Ayrıca böbrekte ekskriasyon da tam olamayacağı için bu asidosis daha da artacaktır.

Anafilaktik şoktan gayri sebeplerle husule gelen şokta bu metabolik asidosis, antikoagülanları da inaktive eder ve neticede trombüsler meydana gelir. Halbuki evvelce de temas edildiği gibi anafilaktik şok esnasında karaciğer, Mast Cell'ler ve Bazofil lökositlerden ileri derecede heparin açığa çıktığından bilakis koagülasyon mekanizması diğer tip şoklardan tamamen farklı bir durum gösterir. Yani anafilaktik şoklu canlı-

larda ve bilhassa köpeklerde kan pıhtılaşmaz.

Ayrıca lökositlerin anafilaktik şokta pulmoner yatağa çekilmesi sonucu lökopeni meydana gelir. Bu lökopeni umumiyetle bir trombositopeni ile birlikte olur. Lökopeni ve trombositopeninin ileri derecede olmasının sebeplerinden biri de anafilaktik reaksiyonlarda meydana çıkan bazı proteolitik enzimlerin bu iki hücrede fargilite artımı ve lizis meydana getirmesindedir.

ANAFİLAKTİK ŞOKTA KLİNİK BULGULAR:

Muhtelif canlılarda anafilaktik şok belirtilerine temas etmeden önce, konumuzun dahil olduğu erken tip allerjik reaksiyonların diğer bir özelliği olan «Şok Organ» konusuna da kısaca değinmekte fayda olduğunu ummaktayız. Erken tip allerjik hastalıklarda şok organ her hastalıkta ayrı ayrıdır. Mesela atopik hastalıklardan atopik astımda şok organ akciğerdir. Gene atopik hastalıklardan saman nezlesi denilen pollensosis'de bu organ burun mukozasıdır. Atopik dermatitis ve urtikariada ise cutisdir. Arthus fenomeninde ise damarlardır. Her erken tip allerjik hastalıklarda şok organ ayrı ayrı olabileceği gibi her canlıda anafilaktik şokta «Şok Organı» da farklı farklıdır. Mesela kobayda şok organı insanlarda olduğu gibi akciğer, tavşanlarda damar sistemi ve kan, köpekte karaciğer v.s. Erken tip allerjik reaksiyonlarda, izotop çalışmaları ile de tesbit edildiği üzere antijen antikor birleşmesi işte bu «Şok Organ» larda meydana gelmekte ve bu suretle her canlıda anafilaktik şok organ farklı

farklı bulunduğundan klinik bulgular da farklar göstermektedir.

Kobaylarda Anafilaktik Şok Bulguları:

İntravenöz yolla şok dozundan sonra meydana gelen bulgular sırasıyla şunlardır: bir dakika içerisinde distress meydana gelir, kıllar dikilmiş ve titremeye başlamıştır, huzursuzluk, öksürük, kusma, burnunu kaşıma ve nefes alamıyarak ölümün meydana gelmesidir. Şiddetli şok hallerinde bu olay 5 dakikada kendini gösterir. Daha az hassas hayvanlarda huzursuzluk hissi, perifer iritasyon ve teneffüs distressine ait bulguları müteakip halsizlik ve temperatürde aşikâr bir düşme kendini gösterir.

Kobayda karakteristik diğer bulgular şunlardır:

Kan tazyiki başlangıçta yükselir. Takriben 10 dakika sonra tansiyon arteriyel 4-5 mm. Hg'ye düşer, Akciğerlerde bir inflamasyon olur. Bronş adeleleri de kontraksiyonedir. Diafram altında ve dokularda heparin fazlalığı ve trompositopeni dolayısıyla kanamalar olur. Kanın pıhtılaşma zamanı uzamıştır. Şokun ilk safhalarında laktik asit miktarında bir artma ve hiperglisemi olur. Trombositopeni ile birlikte lökopeni de olur. Barsak düz adelelerinin ileri derecede kontraksiyonu sonucu tenesmus ile birlikte kanlı diareler kendini gösterir. Aynı zamanda şiddetli kolikler de tenesmusa iştirak eder. Ani olarak hayvanda bir ataksi kendini gösterir. Parapleji teessüs edebilir. Pupillalar dilate olmuş, göz yorgun bir ifade almıştır. Asfiksia kobaylarda ölüm sebebidir.

Köpekte Şok Bulguları:

Şok esnasında karaciğerin ileri derecede konjessiyone olduğu tesbit edilir. Çünkü Anafilaktik şokta, köpekte Şok Organ Karaciğerdir. Semptomların büyük bir kısmının da bu konjessiyone bağlı olduğu düşünülmektedir. Karaciğerdeki bu konjessiyone sebep, ödem, hücre yığılması, hepatik venin kontraksiyonu ve netice olarak kan akımının dışarı gidememesi ile izah edilebilir.

Köpekte, şok esnasında karaciğerden ileri derecede histamin açığa çıkar. Histamin bariz bir surette damar permeabilitesini artıracığından, netice olarak sirküler volüm düşerek şoka sebebiyet verir.

Tavşanda Şok Bulguları:

Anafilaktik şokta tavşanda Şok Organ damar sistemi ve kandır. Bu hayvanda anafilaktik şoktan ölüm nadiren meydana gelir. Meydana geldiğinde de çok süratli olarak gelişir. İlk bulgu yüzde kızarma ve sonra solmadır. Kan basıncında düşme pıhtılaşma zamanının uzaması, konvülsiv hareketler, idrar ve gaita kaçırması kendini gösterir. Teneffüs durduktan sonra kalp atımı devam edebildiği gibi, kalp atımı durduktan sonra teneffüs kısa bir müddet için devam edebilir.

Tavşandaki patolojik değişiklikler kobay ve köpektekinden farklıdır. Tavşanda en mühim bulgu sağ kalbin ileri derecede genişlemesidir. Alt vena kava kanlı olup, bunun sebebi ise pulmoner arterlerin kontraksiyonudur.

Katz ve Dragsedt'e göre bu reaksiyonda, tavşanda en mühim şok organ «Kan»dır. Kandaki bilhassa bazofil

lökositler ve trombositler tarafından ileri derecede histaminin açığa çıktığı tesbit edilmiştir.

İnsanda Şok Bulguları:

İnsanda anafilaktik şok bulguları umumiyetle kobaydakine benzer. Çünkü burada şor organı Akciğerlerdir. Bronşiyal spazmdan dolayı aşıkâr bir enfiltrasyon olur. İleri derecede damar permeabilitesinde artma sonucu, larinks ve beyinde ödem, bronş spazmının yarattığı asfiksiyi artırıcı faktörlerdir. İnsanlarda da diğer hayvanlarda olduğu gibi kan basıncı ve ısıda düşme, kan koagülasyonunda azalma, eozionofili, lökopeni ve trombositopeni olur.

Tabiatıyla erken tip allerjik reaksiyona hazır, yani hassaslaşmış şahıslarda meydana gelebilir. Yalnız insanlarda şok çok nadirdir. 1955 yılına kadar yapılan isatiskilerde, penicillinden meydana gelen 67 anafilaktik reaksiyondan ancak 11 tanesi ölümlle sonlanmıştı. İnsanlarda anafilaktik şok, erken tip allerjik reaksiyonu yaratan antijenin test makasadı veya tedavi sebebiyle şahsın hassas olduğu ilâçların ani olarak sirkülasyona karışması sonucu meydana gelebilir.

ANAFİLAKTİK ŞOKUN TEDAVİSİ

Anafilaktik şokta tedavi başlıca iki grupta toplanır: birincisi Tıbbi şoktaki tedavi prensiplerinin aynen tatbikidir. Bu durum teferruatı ile diğer bölümlerde anlatılmıştır. Tedavinin ikinci yönü ise derhal bronşlarda meydana gelen spazmı çözmek, bunun için, histamin ve benzeri maddelerin etkilerini

ortadan kaldıracak, antihistaminikler, periactin (cyproheptadine), Corticosteroidlerin infüzyon yolu ile acilen verilmesidir. Bilhassa üst teneffüs yollarındaki ödemin çözülmesi bronşlardaki spazmın çözülmesi kadar süratli olmayacağı nazarı dikkate alınarak icabında trakeostomi yapılması gerekir.

DESENSİTİZATİON:

Erken tip allerjik reaksiyonu olan kimselerde böyle tesadüfi de olsa herhangi bir anafilaktik şok tehlikesini önlemek için bu gibi şahıslar erken tip allerjik reaksiyonu yaratan spesifik antijenlerle daha önceden desansitize edilmelidir. Bunun için deri testleri veya Prausnitz-Kustner testi ile şahsın hangi antijenlere karşı hassas olduğu meydana çıkarıldıktan sonra bu antijenlerden çok az dozlardan başlanmak üzere intrakütan olarak haftada 1-2 defa enjeksiyonlar yapılır. Her enjeksiyonda antijen miktarı 0,1 cc. artırılır. Bu suretle allerjik şahsın hassasiyeti azaltılmış olur. Klinik olarak çoğu zaman bir iyileşme kendini gösterir. Bu iyileşmenin sebebi bu enjeksiyonlarla hasta serumunda koruyucu tipte bir antikorun meydana gelmesidir. Bu antikor, allerjik reaksiyonu yaratan, yani şok organında antijenle birleşerek doku zedelenmesine sebep olan ve hattı zatında bir antikordan ziyade reagin olan antikordan tamamen farklıdır. Bu farklar başlıca şunlardır: a) Koruyucu antikorlar ısıya daha dayanıklıdır. b) Başka birisine enjekte edilirlerse şok organ veya deriye yapışmazlar. c) Eğer hassas bir kişiye siringa edilmeden bu antikorlar spesifik antijenle evvelce karıştırılırsa, bu antijenin reak-

siyon meydana getirmelerini önlerler. Bu sebepten bu tip antikorlara koruyucu antikorlar da denir. d) İn-vitro olarak bu koruyucu antikorlar spesifik antijenlerle presipitasyon reaksiyonu vermezler, Muhtemelen bunlar tek değerli (tam olmayan) antikorlardır.

Bu antikorlar, belkide vücuda giren antijenlerle reaginden evvel birleşmekte ve bu suretle antijen ve reagin birleşmesine fırsat vermeyerek doku zedelenmesine mani olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aksungur. L.: Basophil Leukocytes in Allergic Diseases, Acta Medica Turcica II/2, (149), 1965.
2. Boyd, W.C.: Fundamentals of Immunology, Third Ed., Interscience Publishers, INC., New York, 1959.
3. Criepp, L.H.: Dermatologic Allergy: Immunology, Diagnosis, Management., W.B. Saunders Compan, Philadelphia, London, 1967.
4. Fisher, A.A.: Contact Dermatitis, Philadelphia Lea and Febiger, 1968.
5. Mitchell, J. C.: Bradykinin., A.M.A. Arch. Derm., 88/1, (48), 1963.
6. The Medical Clinics of North America, Baic and Clinical Immunology, 49/6, 1965.