

# Anafilaktički šok

---

**Cobenzl, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:204707>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Cobenzl**

**Anafilaktički šok**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

IgE – imunoglobulin E

IgG – imunoglobulin G

WAO – eng. *World Allergy Organization* – Svjetska alergološka organizacija

PAF – eng. *platelet-activating factor* - čimbenik aktivacije trombocita

PAF-AH – eng. *platelet-activating factor acetylhydrolase* – acetilhidrolaza čimbenika aktivacije trombocita

ACE – eng. *angiotensin-converting enzyme* – angiotenzin konvertirajući enzim

NSAID – eng. *non-steroidal anti-inflammatory drug* – nesteroidni protuupalni lijek

MHC – eng. *major histocompatibility complex* – glavni sustav tkivne podudarnosti

FcεRI – Fc epsilon receptor

TFH – eng. *T-follicular-helper* – T folikularna pomoćnička stanica

ITAM – eng. *immunoreceptor tyrosine-based activation motif* - imunoreceptorski aktivacijski motiv temeljen na tirozinu

CD – eng. *cluster of differentiation* – klaster diferencijacije

SCF – eng. *stem cell factor* - čimbenik matičnih stanica

IL - interleukin

CXCL – eng. *C-X-C motif ligand* - kemokin CXC

NGF – eng. *nerve growth factor*- čimbenik rasta živaca

TGF- β1- eng. *transforming growth factor beta* - transformirajući čimbenik rasta beta

TNF- α -eng. *tumor necrosis factor alpha* - čimbenik nekroze tumora alfa

NFκB – eng. *nuclear factor kappa B* – jezgreni čimbenik kappa B

GM-CSF – eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija

FCγRII/III - Fc-gama receptor

MRGPRX2 – eng. *Mas-related G-protein coupled receptor member X2*

PLC – fosfolipaza C

PIP2 – fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat

DAG - diacilglicerol

IP3 – inozitol trifosfat

LT - leukotrien

CCL – eng. *C-C motif ligand* – CC kemokin

VEGF – eng. *vascular endothelial growth factor* – vaskularni endotelni čimbenik rasta

FGF – eng. *fibroblast growth factor* - čimbenik rasta fibroblasta

PDGF – eng. *platelet-derived growth factor* – čimbenik rasta trombocita

PGD2 – prostaglandin D2

NO - dušikov oksid

PSA - eng. *passive systemic anaphylaxis* – pasivna sistemska anafilaksija

ASA - eng. *active systemic anaphylaxis* – aktivna sistemska anafilaksija

GPCR – eng. *G-protein-coupled-receptor* – receptor spregnut s G proteinom

MBP – mijelinski bazični protein

NERD – eng. *NSAID exacerbated respiratory disease* – respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima

NECD – eng. *NSAID exacerbated cutaneous disease* - kožna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima

NIUA - eng. *NSAID-induced urticaria/angioedema* - urtikarija/ angioedem uzrokovan nesteroidnim protuupalnim lijekovima

SNIUAA – eng. *single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis* – urtikarija/angioedem ili anafilaksija uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima

SNIRD – eng. *single NSAID-induced delayed reaction* - odgođena reakcija uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekom

PEF – eng. *peak expiratory flow* -vršni izdisajni protok

IM - intramuskularno

IV - intravenski

PEA – eng. *pulseless electrical activity* - električna aktivnost bez pulsa

ECMO – eng. *extracorporeal membrane oxygenation* – izvantjelesna membranska oksigenacija

ALS – eng. *advanced life support* – napredno održavanje života

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

OIT – oralna imunoterapija

SLIT – sublingvalna imunoterapija

EPIT – epikutana imunoterapija

**SAŽETAK**  
**SUMMARY**

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Anafilaktički šok.....	1
1.2. Anafilaksija.....	1
1.3. Bifazična reakcija.....	2
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	<b>3</b>
2.1. Čimbenici rizika.....	3
2.2. Kofaktori.....	4
<b>3. PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	<b>5</b>
3.1. Šok .....	5
3.1.1. Vazohipotonički šok.....	5
3.2. IgE posredovane reakcije .....	6
3.2.1. Mastociti.....	7
3.2.2. Medijatori .....	8
3.3. IgG posredovane reakcije.....	10
3.4. Drugi mehanizmi .....	10
<b>4. ETIOLOGIJA</b> .....	<b>12</b>
4.1. Hrana .....	12
4.2. Otrovi insekata .....	13
4.3. Lijekovi.....	13
4.3.1. Antibiotici.....	13
4.3.1.1. $\beta$ -Laktami.....	14
4.3.1.2. Pogrešno postavljena dijagnoza alergije na penicilin .....	15
4.3.1.3. Sulfonamidi.....	16
4.3.1.4. Ostali antibiotici.....	16
4.3.2. NSAID.....	17
4.3.3. Ostali lijekovi .....	18
4.4. Perioperativna anafilaksija .....	18
4.5. Idiopatska anafilaksija.....	19
<b>5. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>20</b>
5.1. Znakovi i simptomi .....	20
5.2. Smjernice .....	21
5.3. Ocjenjivanje stupnja težine anafilaksije .....	23
<b>6. DIJAGNOSTIKA</b> .....	<b>26</b>
6.1. Triptaza u serumu.....	26
6.2. Ostali testovi .....	27
<b>7. LIJEČENJE</b> .....	<b>28</b>
7.1. Akutno zbrinjavanje pacijenta.....	28
7.1.1. Dišni put .....	28
7.1.2. Dekontaminacija uzroka .....	29
7.1.3. IV tekućine .....	29
7.1.4. ECMO .....	30

7.2. Prva linija liječenja: adrenalin.....	30
7.2.1. Mehanizam djelovanja.....	30
7.2.2. IM adrenalin .....	31
7.2.3. IV adrenalin.....	31
7.3. Anafilaksija koja ne odgovara na liječenje adrenalinom.....	32
7.3.1. Glukagon .....	32
7.3.2. Metilensko modriilo .....	32
7.3.3. Vazopresori .....	32
7.4. Ostali lijekovi.....	33
7.4.1. Kortikosteroidi.....	33
7.4.2. Antihistaminici .....	33
7.4.3. Bronhodilatatori.....	34
7.5. Imunoterapija .....	34
7.6. Opservacija i prevencija.....	36
<b>8. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>37</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>38</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>39</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>44</b>



Anafilaktički šok je životno ugrožavajuće stanje do kojeg dolazi zbog masivne vazodilatacije izazvane medijatorima koji se otpuštaju iz mastocita. Snizi se periferni otpor te se izgubi arteriovenska razlika tlakova. Najčešće se radi o IgE posredovanoj reakciji, ali postoje i drugi imunološki te neimunološki mehanizmi koji mogu dovesti do anafilaksije. Alergeni koji izazivaju anafilaktičku reakciju najčešće su hrana, lijekovi te otrovi insekata. Znakovi i simptomi anafilaksije obično se jave unutar jednog do dva sata od izloženosti alergenu. U do dvije trećine slučajeva radi se o idiopatskoj anafilaksiji. Dijagnoza se postavlja pomoću smjernica koje se temelje na kliničkim kriterijima. Teži stupnjevi alergijske reakcije smatraju se anafilaksijom. Pri akutnom zbrinjavanju pacijenta sa anafilaksijom te anafilaktičkim šokom potrebno je zbrinuti dišni put, primijeniti intravenski fiziološku otopinu te primijeniti adrenalin. Adrenalin je prva linija terapije anafilaksije te se najčešće daje intramuskularno u bedreni mišić u dozi 0,3-0,5 mL te u koncentraciji 1:1000. Preporuča se korištenje autoinjektora adrenalina, a pacijenti koji u anamnezi imaju anafilaksiju moraju sa sobom uvijek nositi autoinjektor adrenalina te biti educirani za njegovu uporabu. Nakon akutne anafilaktičke reakcije pacijente je potrebno opservirati jer može doći do bifazične reakcije. Pacijentima se preporučuje izbjegavanje alergena. Imunoterapija specifičnim alergenima je aktivno liječenje alergija čiji je cilj postići toleranciju na alergen.

Ključne riječi: anafilaksija, šok, adrenalin

## SUMMARY

### Anaphylactic shock

Martina Cobenzl

Anaphylactic shock is a life-threatening condition that occurs due to systemic vasodilation caused by mediators released from mast cells. Peripheral resistance is lowered and the arteriovenous pressure difference is lost. Generally, it is an IgE-mediated reaction, but there are other immunological and non-immunological mechanisms that can lead to anaphylaxis. Allergens that cause an anaphylactic reaction are most often food, drugs and insect venoms. Signs and symptoms of anaphylaxis usually appear within one to two hours after exposure to the allergen. In up to two thirds of cases the cause is unknown and anaphylaxis is idiopathic. Diagnosis is made using guidelines based on clinical criteria. Severe grade of allergic reaction is considered anaphylaxis. In the acute treatment of a patient with anaphylaxis and anaphylactic shock, it is necessary to manage the airway, administer intravenous saline solution and administer adrenaline. Adrenaline is the first line of therapy for anaphylaxis and it is given by intramuscular injection in the thigh muscle. It is administered in a dose of 0.3-0.5 mL and in a concentration of 1:1000. The use of an adrenaline auto-injector is recommended, and patients with a history of anaphylaxis must always carry an adrenaline auto-injector with them and know how to apply it. After an acute anaphylactic reaction, patients should be observed, as a biphasic reaction may occur. Patients are advised to avoid allergens. Allergen-specific immunotherapy is a treatment for allergies. The goal of immunotherapy is allergen tolerance.

Key words: anaphylaxis, shock, adrenaline

# 1. UVOD

## 1.1. Anafilaktički šok

Anafilaktički šok je brzo progredirajuća te životno ugrožavajuća alergijska reakcija do koje dolazi nakon kontakta sa okidačem.

Otpuštaju se tvari koje dovode do promjene propusnosti krvnih žila, tonusa glatkih mišića krvnih žila te bronha (1). Dolazi do masivne vazodilatacije uzrokovane histaminom i maldistribucije sa pomakom tekućine iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor (2).

Anafilaktički šok je vazohipotonički šok čija je glavna karakteristika nepravilna prilagodba krvnih žila volumenu unutar krvožilnog sustava uz gubitak arteriovenske tlačne razlike te normalnu srčanu funkciju i održan volumen (3).

Anafilaktička reakcija može progredirati i dovesti do smrtnog ishoda te su tada česti tromboembolički događaji, aritmije i ventrikularna disfunkcija (2). Mortalitet je nizak, ali nije moguće predividiti stupanj težine reakcije, stoga je liječenje adrenalinom potrebno započeti bez odgađanja te nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Kod pacijenata sa hipotenzijom nužno je i uspostavljanje venskog puta te nadoknada tekućine (1,4).

## 1.2. Anafilaksija

Pojam anafilaksije odnosi se na najteže alergijske reakcije, a u literaturi se koriste različite definicije. Neke od tih definicija podrazumijevaju da je došlo do učinka na više organskih sustava što može dovesti do neprikladnog liječenja jer se teški simptomi mogu prezentirati u samo jednom organskom sustavu (5).

Osim najčešće IgE posredovane imunološke reakcije koja rezultira otpuštanjem medijatora iz mastocita i bazofila, postoje i drugi mehanizmi koji mogu dovesti do anafilaksije, a to su imunološke reakcije posredovane IgG-om (dokazane samo na životinjskim modelima) te one koje su posredovane imunokompleksima/komplementom kao i neimunološki mehanizmi: izravno otpuštanje medijatora iz mastocita i bazofila ili aktivacija komplementa. Izraz anafilaktoidna reakcija prije se koristio za imunološke reakcije koje nisu posredovane IgE-om te za neimunološke reakcije, ali otkad je WAO anafilaksiju kategorizirala u alergijsku i nealergijsku taj se izraz ne koristi. Alergijska anafilaksija je pojam koji se koristi za anafilaksiju posredovanu imunološkim mehanizmom. Do otpuštanja PAF dolazi kod reakcija koje su posredovane IgE-om kao i kod onih koje su posredovane drugim mehanizmima, ali otpuštanje

histamina je karakteristično za reakcije posredovane IgE-om (6).

Klinička slika ne ovisi o mehanizmu kojim je nastala reakcija. Klinička prezentacija razlikuje se ovisno o dozi, načinu unosa antigena i stupnju senzitivacije te u početku mogu biti naglašeni kožni, abdominalni ili respiratorni simptomi. Reakcije mogu spontano prestati, ali može doći i do progresije reakcije unatoč prikladnoj terapiji (2,6).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija (1).

### **1.3. Bifazična reakcija**

Bifazična reakcija definirana je ponovljenim anafilaktičkim simptomima bez ponovne izloženosti okidaču te se ta reakcija događa u 4-6% pacijenata sa epizodom anafilaksije, a neki autori tvrde da je incidencija čak do 20%. Vrijeme do ponovne pojave simptoma je kod većine pacijenata između 4 i 24 sata, rjeđe može se sekundarna reakcija dogoditi kasnije, do 72 sata nakon primarne reakcije (7).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija anafilaksije u Europi procijenjena je na 1,5-7,9 na 100 000 osoba-godina, a prevalencija tijekom života je 0,3%. Podaci pokazuju da se incidencija anafilaksije povećava, ali moguć uzrok je promjena kliničkih definicija i graničnih vrijednosti (8). Prema novijim podacima globalna incidencija anafilaksije procijenjena je na 50-112 na 100 000 osoba-godina, a prevalencija tijekom života na 0,3-5,1% (5). Najčešći okidači anafilaksije su hrana, lijekovi/terapijski agensi, otrovi insekata i lateks. Stopa mortaliteta anafilaksije procijenjena je na 0,0001% (8). Skupljanje epidemioloških podataka i njihova usporedba otežani su zbog varijabilnih znakova i simptoma kao dijagnostičkih kriterija za anafilaksiju te razlika u dijagnostičkim algoritmima (9). Kod djece se incidencija anafilaksije procijenjuje na 1-761 na 100 000 osoba-godina. Ponavljanje reakcija događa se u čak 26,5-54,0% u vremenskom razdoblju od 1,5-25 godina.

Mortalitet kod anafilaksije izazvane lijekovima je procijenjen na 0,05-0,51 na milijun ljudi/godina, kod anafilaksije izazvane hranom je 0,03-0,32 na milijun ljudi/godina te kod anafilaksije izazvane otrovima je 0,09-0,13 na milijun ljudi/godina (5).

### 2.1. Čimbenici rizika

Čimbenici koji utječu na rizik fatalne anafilaksije su starija dob, anafilaktička reakcija na hranu kod tinejdžera, postojanje prijašnje epizode anafilaksije te neka medicinska stanja: postojanje više komorbiditeta, stanja koja zahtijevaju čestu upotrebu antibiotika, astma, kardiovaskularne bolesti, kronične plućne bolesti, poremećaji mastocita te manjkavost kompenzatornih mehanizama (npr. prostaglandina E<sub>2</sub>). Neki od kofaktora koji utječu na razvoj teških anafilaktičkih reakcija su genetski faktori (deficijencija PAF-acetil hidrolaze, hereditarna alfa triptazemija, mutacija KARS gena), hormoni (egzogeni estrogene, progesteron, perimenstrualni faktori), tjelovježba, infekcije te psihijatrijske bolesti. Određeni lijekovi (beta blokatori, ACE inhibitori) koji utječu na učinak adrenalina na adrenergičke receptore mogu biti povezani sa težim stupnjem anafilaksije. NSAID i hipolipemici se također povezuju sa razvojem teških reakcija (10,11,12).

Fatalna anafilaksija je povezana sa manjkom kožnih simptoma i znakova čemu je vjerojatni uzrok slabije prepoznavanje anafilaksije kada u prezentaciji nisu angioedem ili urtikarija. Anafilaksija koja nije povezana sa kožnim simptomima i znakovima javlja se u 20% svih

anafilaktičkih reakcija. Uspravan položaj je povezan sa fatalnim reakcijama kod anafilaksije uzrokovane hranom zbog povećanog opterećenja kardiovaskularnog sustava te je zato bitno staviti pacijenta u supinacijski položaj što će istovremeno prevenirati potencijalne komplikacije u slučaju sinkope (10). Kod stopa incidencije i prevalencije primjećene su sezonske, geografske i visinske razlike što može ukazati na ulogu vitamina D i izloženosti sunčevim zrakama na modifikaciju rizika za anafilaksiju (9). U područjima gdje je u populaciji niža razina vitamina D nađena je viša incidencija anafilaksije povezane s hranom (13).

## **2.2. Kofaktori**

Nastanku anafilaksije su kod odraslih u 30% slučajeva doprinjeli kofaktori, dok su kod djece sudjelovali u nastanku 14-18,3% prijavljenih anafilaktičkih reakcija. Česti kofaktori su vježbanje, stres, infekcije, NSAID, alkohol, menstruacija i nepovoljni klimatski uvjeti (14,15).

Do anafilaksije izazvane vježbanjem dolazi nakon fizičkog napora. Smatra se da je mehanizam nastanka direktna aktivacija mastocita. Nekada anafilaksija izazvana vježbanjem može biti povezana sa određenom hranom, najčešće s pšenicom. Provokacijski test pod nadzorom nije uvijek koristan za uspostavljanje dijagnoze. Može se preporučiti izbjegavanje tjelovježbe u neposrednom postprandijalnom razdoblju, vježbanje sa drugom osobom, brzo prepoznavanje anafilaktičkih simptoma i samostalno korištenje autoinjektora (6).

Infekcije se povezuju sa anafilaktičkim reakcijama koje se javljaju nakon imunoterapije alergenom jer za vrijeme indukcije oralne tolerancije kod pacijenata sa alergijom na hranu često dođe do neočekivanih anafilaktičkih reakcija u slučaju infekcije. Stoga bi pacijenti, za vrijeme trajanja infekcije, trebali smanjiti dozu proteina koju konzumiraju u sklopu oralne imunoterapije. Uzrok povezanosti reakcija s infekcijom je vjerojatno vrućica i posljedična povećana cirkulacija te priljev alergena, a gastrointestinalne infekcije mogu dovesti do prolaska većih proteina iz hrane kroz upaljenu sluznicu. Za razliku od drugih kofaktora, infekcije ne mogu biti dokazane provokacijskim testovima te mehanizam njihovog djelovanja kao kofaktora nije dokazan. Infekcije su mnogo češće kod djece te su kofaktor koji je bitno uzeti u obzir pri anafilaksiji djece (14).

## 3. PATOFIZIOLOGIJA

### 3.1. Šok

Šok je stanje pri kojem je smanjena arteriovenska razlika tlakova te koje dovodi do zatajivanja više organskih sustava. Zbog smanjenja razlike tlakova dolazi do usporenog protoka krvi u tkivima te hipoperfuzije stanica koja uzrokuje njihovu disfunkciju i smrt. Sistolički tlak niži od 90 mmHg trajanja dužeg od 30 minuta je klinički znak stanja šoka. Zbog brzog nastanka energijskog nedostatka u moždanim stanicama, rano dolazi do poremećaja svijesti i održavanja ortostatičke ravnoteže (3).

Uzrok anafilaktičkog šoka su značajno smanjenje venskog tonusa i ekstravazacija tekućine. Medijatori koji nastaju tijekom anafilaksije mogu oštetiti srčanu funkciju što znači da može doći do hipovolemičnog, distributivnog, a moguće i do kardiogenog šoka (16).

#### 3.1.1. Vazohipotonički šok

Anafilaktički šok, uz septički i neurogeni, može se svrstati u vazohipotonički šok. Vazohipotonički šok karakteriziran je smanjenom toničkom prilagodbom krvnih žila, dok je volumen krvi održan.

Patogeneza vazohipotoničkog šoka je nepravilna prilagoda krvnih žila volumenu koji se nalazi u cirkulatornom sustavu. Zbog nepravilne prilagodbe dolazi do gubitka arteriovenske razlike tlaka pri čemu je srčana funkcija normalna, a volumen krvi održan. U stanju vazohipotoničkog šoka snižen je periferni otpor (fiziološki sustavni periferni otpor je  $1.000 - 15.000 \text{ din/s/cm}^5$ ) što uzrokuje povećanje venskog priljeva. Zbog povećanja venskog priljeva dolazi do povećanog minutnog volumena srca. Unatoč tom povećanju arterijski tlakovi su niski, dok su venski visoki. U venama se povećava volumen krvi zbog sniženog tonusa. Vazomotorički prilagodbeni odgovori su opozirani sniženjem sustavnog otpora i sniženjem tonusa krvnih žila što značajno smanjuje njihovu učinkovitost.

Pojmovi kojima se definiraju pojedini aspekti vazohipotoničkih urušaja su sljedeći: „low resistance” urušaj odnosi se na sniženje otpora, „hiperdinamički” na povećanje srčanog minutnog volumena, a „distributivni” definira posljedični smanjeni prilagodbeni odgovor organizma (3).

### 3.2. IgE posredovane reakcije

Pojam alergijska anafilaksija odnosi se na reakciju posredovanu imunološkim mehanizmom , a alergijske anafilaksije se mogu podijeliti na one koje su posredovane IgE te one koje nisu posredovane IgE (17).

Smatra se da anafilaktička reakcija koja je posredovana IgE nastaje tako što T stanice prepoznaju alergen te pokrenu Th2 odgovor, zatim B stanice stvaraju IgE antitijela. Alergen se veže za specifično IgE antitijelo te dođe do križnog povezivanja FcεRI na mastocitima i bazofilima što pokrene signalnu kaskadu. Ova reakcija je primjer stečene imunosti. Više razine IgE u odgovoru na specifični alergen povezuju se sa težom bolešću te s neuspjehom liječenja uz pomoć imunoterapije ili anti-IgE (17).

Pri anafilaktičkoj reakciji posredovanoj IgE dolazi do prekapćanja klase imunoglobulina na izotip IgE, prepoznavanja antigena i stvaranja imunokompleksa što rezultira mastocitnom te bazofilnom degranulacijom. Oslobođene vazoaktivne tvari uzrokuju snižen tonus krvnih žila te gubitak arteriovenske razlike tlaka (3).

U stvaranje specifičnih IgE uključeni su T i B limfociti. Najvjerojatnije u želucu ili duodenumu te povezanom limfnom tkivu dolazi do izloženosti limfocita B alergenima iz hrane. Do promjene imunoglobulinske klase te ekspresije IgE dolazi u gastrointestinalnoj mukozii. Druga mogućnost je da dendritičke stanice migriraju u regionalne limfne čvorove i tamo prezentiraju antigene iz hrane naivnim T-stanicama na MHC II ograničen način. Naivne T-stanice se diferenciraju u Th2 i T folikularne pomoćničke stanice (TFH) koje izražavaju citokine među kojima su IL-4, IL-5 te IL-13. Oni potiču promjenu imunoglobulinske klase u limfocitima B koji počnu izlučivati IgE (12).

FcεRI je receptor visokog afiniteta za imunoglobulin E. Receptor ima tetramernu strukturu i sastoji se od  $\alpha$ ,  $\beta$  i dvije  $\gamma$  podjedinice. Na  $\alpha$  lanac se veže IgE,  $\beta$  lanac služi kao signalizirajuća podjedinica te dvije  $\gamma$  podjedinice su homodimeri koji sadrže aktivacijski motiv ITAM (eng. *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) .  $\gamma$  lanac služi za prijenos signala i aktivaciju mastocita, a  $\beta$  lanac pojačava taj signal (12).

Anafilaksiju koja je posredovana IgE često uzrokuju sljedeći alergeni: kikiriki, školjkaši, bjelančevine jaja, soja, mlijeko, lateks, meso sisavaca, antibiotici ili drugi lijekovi, otrov insekata i okupacijski alergeni. Alergeni se vežu za specifični IgE (12).



### 3.2.1. Mastociti

Mastociti i bazofili su efektorske stanice koje sudjeluju u alergijskim reakcijama i anafilaksiji koje su posredovane IgE.

Ne zna se točan doprinos bazofila nastanku anafilaksije s obzirom da se u takvim procesima uvijek popratno aktiviraju i mastociti. Bazofili čine manje od 1% cirkulirajućih leukocita te imaju puno manji udio triptaze u odnosu na onu koju izražavaju mastociti u alergijskim reakcijama (12). Neki stručnjaci smatraju da bazofili imaju mnogo značajniju ulogu u autoimunosti i upali nego što se prije smatralo (18).

Mastociti su stanice koje sudjeluju u alergijskim, anafilaktičkim i ostalim upalnim reakcijama te do njihove akumulacije dolazi na mjestima povezanima sa atopijom, cijeljenjem i malignitetom (19).

Ljudski mastociti nastaju iz CD34+/CD117+/CD13+ multipotentnih hematopoetskih matičnih stanica te migriraju u periferna tkiva gdje se diferenciraju i sazrijevaju. Faktori rasta, primjerice čimbenik matičnih stanica (*stem cell factor*, SCF), potiču sazrijevanje stanica (12). Za transmembranski receptor KIT koji je vezan za tirozin kinazu veže se SCF. To dovodi do rasta, razvoja i opstanka mastocita.

Sistemska mastocitoza može biti povezana sa mutacijama u genu c-KIT za KIT receptor, a najčešća mutacija je D816V koja zbog opstanka većeg broja mastocita i njihove pojačane proliferacije može rezultirati njihovom neoplazijom (12).

Mastociti pod utjecajem citokina (IL-3, IL-4, IL-9, IL-33, CXCL2) i faktora rasta (NGF i TGF- $\beta$ 1) sazrijevaju u ciljnim tkivima. Citokine i faktore rasta mogu proizvoditi stanice okolnog tkiva ili autokrino sami mastociti, primjerice TNF- $\alpha$  kojeg proizvode mastociti aktivira NF- $\kappa$ B u mastocitima što povećava stvaranje GM-CSF i IL-8 iz mastocita i stvara se jaka autokrini petlja (12).

Diferencijacijom nastaju 2 tipa mastocita s obzirom na ekspresiju različitih proteaza u njihovim sekretornim granulama. Mastociti koji izražavaju triptaze, kimaze i karboksipeptidazu kod ljudi se nalaze u vezivnom tkivu, primjerice u koži. Drugi tip mastocita su mastociti sluznice, oni izlučuju samo triptazu te se nalaze u plućima i crijevima (12,17).

Kada se IgE specifičan za alergen veže za taj alergen te za Fc $\epsilon$ RI na površini mastocita dolazi do aktivacije mastocita. Na mastocitima se nalaze i receptori za IgG (Fc $\gamma$ RII/III), za

komplement (C3a/C5a), lijekove (MRGPRX2), opioide, neuropeptide, NGF (eng. *nerve growth factor*), čimbenik matičnih stanica (eng. *stem cell factor*, *SCF*). Molekule koje se vežu za te receptore utječu na funkciju, sazrijevanje, rast, apoptozu i degranulaciju mastocita.

Vezivanjem IgE za odgovarajući receptor na mastocitima (FcεRI) aktivira se ITAM. Aktivacija ITAM pokreće signalni put koji dovodi do aktivacije fosfolipaze Cγ. PLCγ katalizira razgradnju PIP2 te nastaju DAG i IP3 koji potiče otpuštanje kalcija u unutrašnjost stanice. Ulazak kalcija u stanicu rezultira degranulacijom. Pri degranulaciji dolazi do fuzije mastocitnih granula sa lizosomima te se time stvaraju sekretorni lizosomi (12).

### 3.2.2. Medijatori

Prvo dolazi do degranulacije preformiranih medijatora (histamina, heparina, triptaze, kimaze, karboksipeptidaze, katepsina G i TNF-α), zatim do otpuštanja de novo sintetiziranih medijatora: lipidnih medijatora (cisteinil leukotriena- LTC4, LTD4, LTE4), PAF, citokina (TNF-α, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5, IL-4/IL-13, IL-6, IL-10), kemokina (CCL-2, CC-3, CCL-5, CXCL-8) i faktora rasta (TGF-β1, SCF, VEGF, FGF, PDGF) (12,19).

Stvaranje i otpuštanje metabolita arahidonske kiseline odvija se brzo, a stvaranje i otpuštanje citokina, kemokina i faktora rasta sporije, kroz period od nekoliko sati, sa iznimkom preformiranih citokina kao što je TNF-α (19).

Histamin je medijator koji se otpušta iz mastocita te iz bazofila. Može se vezati za 4 tipa receptora: H1, H2, H3 i H4 te njegovo vezivanje za H1 povećava vaskularnu permeabilnost, dovodi do bronhospazma i gastrointestinalnih kontrakcija, a vezivanje za H2 uzrokuje crvenilo, sekreciju žlijezda i tahikardiju.

Cisteinil leukotrieni (LTB4, LTC4 i LTD4) su novosintetizirani medijatori. Oni povećavaju propusnost endotela, vazodilataciju i regrutiraju upalne stanice. Imaju veći učinak na krvne žile od histamina. Leukotrieni su uključeni u kasniji pad koronarnog krvnog protoka.

PAF se veže za PAF receptor koji se nalazi na različitim stanicama: endotelnim, trombocitima, monocitima, makrofagima i neutrofilima. Uzrokuje povećanu vaskularnu permeabilnost, kontrakciju bronhijalnih glatkih mišića, cirkulatorni kolaps i smanjen srčani minutni volumen. Enzim PAF-AH dovodi do razgradnje PAF i određuje poluvrijeme medijatora. Razine PAF su povišene u anafilaksiji, a teže reakcije su povezane sa višim razinama PAF, nižim razinama PAF-AH i povišenim razinama histamina, triptaze i citokina.

PAF je posrednik mastocita sa najjačim učinkom. Dovodi do smanjenog srčanog minutnog volumena, povećane vaskularne permeabilnosti, kontrakcije glatkog mišićja, hipovolemije te srčanog zastoja.

Histamin, triptaza, katepsin G, TNF- $\alpha$ , LTC<sub>4</sub>, PAF i VEGF povećavaju vaskularnu permeabilnost (12).

Simptomi koji se povezuju sa histaminom su glavobolja, mučnina, pruritus, crvenilo, gastrična hipersekrecija, nazalna kongestija i piskanje. Histamin, leukotrieni i PAF povezuju se sa plućnim edemom i gastrointestinalnim simptomima od kojih su najčešći grčevi i proljev. Angioedem uzrokuju histamin, PAF te bradikinin. Medijatori koji dovode do piskanja i hipersekrecije sluzi su histamin, PGD<sub>2</sub>, leukotrieni, PAF i prostanoidi. Citokini, kemokini, leukotrieni i histamin mogu uzrokovati neurološke simptome: glavobolju, umor, osjećaj životne ugroženosti i konfuziju. Aktivacija „sustava kontakta” (eng. *contact system*) i sekrecija aktivatora plazminogena te heparina može uzrokovati poremećaje koagulacije i krvarenje (12).

Neki medijatori otpušteni iz mastocita mogu utjecati na patogenezu anafilaksije autokrinim, parakrinim te endokrinim učincima. TNF- $\alpha$  je monokin i medijator odgovora akutne faze koji se stvara u mastocitima. Aktivacijom njegovih receptora dolazi do autokrine izraženosti nuklearnog faktora kappaB (NF $\kappa$ B) u mastocitima. Inhibicija autokrinih učinaka TNF- $\alpha$  pomoću antitijela koja ih inhibiraju dovodi do smanjene aktivacije NF $\kappa$ B putem anti-IgE te je zato vjerojatno da je otpuštanje TNF- $\alpha$  iz mastocita pozitivna autokrini povratna sprega koja je signal za pojačanu aktivaciju NF $\kappa$ B. Taj transkripcijski faktor može potaknuti izlučivanje IL-8 i GM-CSF iz mastocita, a oni imaju parakrine učinke na druge stanice uključujući eozinofile, neutrofile i makrofage. Mastocitna ekspresija SCF može izazvati autokrine učinke koji utječu na opstanak mastocita, njihovu kemosijsu, rast i proliferaciju. Parakrina petlja je i vezivanje histamina koji je izlučen iz mastocita na endotelne H<sub>1</sub>-receptore što vodi do sinteze NO. Autokrini petlja se stvara histaminom induciranim NO koja ima inhibitorni učinak na aktivaciju mastocita, degranulaciju, izraženost medijatora te sekreciju citokina. NO i TNF- $\alpha$  iz mastocita te prostaglandini imaju udaljene endokrine učinke na funkciju hipotalamohipofizarne osi (12).

### 3.3. IgG posredovane reakcije

Životinjski modeli dokazuju da vezivanje IgG za receptor Fc $\gamma$ RII/III može dovesti do sistemske anafilaksije (20).

Postoje 2 mišja modela sistemske anafilaksije: pasivna sistemska (PSA) i aktivna sistemska anafilaksija (ASA), a razlika je u tome što se kod PSA neimuniziranim miševima daju IgE specifični za alergen te se tek nakon toga parenteralno primjenjuje taj alergen dok se u ASA isti alergen koji se koristi za prvu senzibilizaciju koristi i za sljedeće testove.

Ako se u PSA modelu koriste miševi koji imaju manjak mastocita, histamina ili IgE neće doći do anafilaksije. PSA predstavlja klasični put koji se odnosi na os IgE-Fc $\epsilon$ RI-mastociti.

ASA vodi do jačeg IgG odgovora u usporedbi sa IgE odgovorom. Mišji modeli sa IgG odgovorom se povezuju sa više teških i fatalnih ishoda anafilaksije. Anafilaksija neće biti potpuno zaustavljena ako se u ASA modelu koriste miševi bez mastocita, histamina (ili histamin sintaze) ili IgE. U tom slučaju doći će do povećane propusnosti krvnih žila i do hipotenzije te može doći do fatalnog ishoda. Naprotiv, ako se u ASA modelu eliminira IgG receptor, Fc $\gamma$ R, ili se inhibira PAF receptor neće doći do anafilaksije što upućuje na postojanje alternativnog mehanizma nastanka anafilaksije koji ovisi o osi IgG-Fc $\gamma$ R-PAF. U usporedbi sa klasičnim putem koji je najčešći i javlja se u reakcijama na hranu, lijekove, otrove, lateks itd., alternativni put je mnogo rjeđi (12).

### 3.4. Drugi mehanizmi

Kod jednog dijela pacijenata ne postoje dokazi o tome da je došlo do o IgE ovisne imune aktivacije kao što su pozitivan rezultat kožnog testa, prisutnost IgE specifičnog za alergen ili povišen histamin, a neki pacijenti imaju normalne razine triptaze stoga uopće nema dokaza aktivacije mastocita. Mehanizmi anafilaksije koji su povezani sa mastocitima/bazofilima, ali nisu ovisni o IgE te oni koji nisu ovisni o mastocitima/bazofilima opisani su na mišjim modelima (17).

Ne-IgE imunološki mehanizmi uključuju, osim IgG posredovanih reakcija, aktivaciju sustava komplementa (anafilatoksin, C3a i C5a), koagulacijskog sustava te „sustava kontakta”, a neimunološki mehanizmi su opisani za opioidne lijekove. Mehanizmi kojima nastaje anafilaksija izazvana etanolom i ona izazvana vježbanjem nisu u potpunosti jasni (5).

Aktivacija uz pomoć receptora vezanih s G-proteinima (GPCR, eng. *G-protein-coupled-receptors*) je još jedan mogući mehanizam. GPCR su najveća grupa receptorskih proteina na membrani te najčešća meta djelovanja lijekova. MRGPRX2 (eng. *Mas-related G protein-coupled receptor*) je receptor koji je izražen selektivno u mastocitima. Do aktivacije MRGPRX2 dolazi antimikrobnim obrambenim peptidima domaćina, neuropeptidima, mijelinskim bazičnim proteinima (MBP), eozinofilnim peroksidazom te nekim lijekovima, primjerice neuromuskularnim blokatorima te fluorokinolonima (5,17).

Rijetke kliničke opservacije ukazuju na to da osim IgE, mastocita i bazofila, anafilaksiju mogu izazvati neutrofili, trombociti, endotelne stanice koje mogu biti aktivirane pomoću aktivacije komplementa, otpuštanja neuropeptida, stvaranja imunokompleksa, citotoksičnosti, reakcija ovisnih o IgG te nekih još uvijek nerazjašnjenih mehanizama. Postojanje različitih mehanizama moglo bi objasniti velike varijacije u težini anafilaktičkih reakcija unatoč sličnom stupnju aktivacije IgE puta (17).

## 4. ETIOLOGIJA

Najčešći uzroci anafilaktičkih reakcija su hrana, lijekovi te otrovi insekata (5). Hrana koja je najčešći alergen kod dojenčadi su mlijeko i jaja, kod djece kikiriki i orašasti plodovi, a kod odraslih riba i školjkaši (21). Otrovi koji najčešće uzrokuju anafilaksiju su otrovi osa i pčela. Lijekovi koji su najčešći uzrok su antibiotici i NSAID (15).

### 4.1. Hrana

Mortalitet izazvan alergijom na hranu je izuzetno nizak otprilike 1:10 milijuna te javnozdravstveno gledano alergije na hranu utječu prvenstveno na kvalitetu života (22). Najčešći uzroci anafilaksije uzrokovane hranom kod djece su kokošja jaja (kod dojenčadi i predškolske djece), kravlje mlijeko, pšenica i kikiriki, dok kod odraslih najčešći uzrok ovisi o području i lokalnoj izloženosti hrani. Primjerice, u Sjevernoj Americi i Australiji najčešći uzroci su kikiriki i orašasti plodovi, dok su u Aziji najčešći uzrok školjkaši. Anafilaksiju izazvanu hranom u Europi kod djece najčešće uzrokuju kikiriki, lješnjaci, mlijeko i jaja, a kod odraslih pšenica, celer i školjkaši. U centralnoj Europi najčešći uzroci su kikiriki, orašasti plodovi, sjemenke poput sezama, pšenica i školjkaši, a u južnoj Europi najčešći alergeni su LTP (eng. *lipid transfer protein*) koje sadrži biljna hrana. U Italiji i Španjolskoj breskve su čest uzrok anafilaksije odraslih. LTP su često povezani sa kofaktorima. Na Srednjem Istoku najčešći uzrok su sjemenke sezama, a heljda je čest uzrok anafilaksije u Koreji (5,15).

Među najčešćim uzrocima alergije na hranu je biljna hrana te se sa teškim sistemskim reakcijama (ne nužno sa anafilaktičkim šokom) povezuju taumatin, 2S-albumini i LTP. LTP je alergen koji se povezuje sa mediteranskim područjem, iako postaje jasno da taj problem nije toliko geografski lokaliziran kao što se prije mislilo te se alergija na LTP može naći i u sjevernoj Europi te u Aziji. Kofaktori mogu biti povezani sa teškim reakcijama. Hrana koja sadrži LTP uključuje povrće, orašaste plodove, voće, žitarice i legume (11).

Alergija na kikiriki je jedna od najčešćih alergija na hranu u pedijatrijskoj populaciji. U zadnjih nekoliko desetljeća postoji porast prevalencije u raznim dijelovima Zapadnog svijeta, smatra se da 1-3% djece imaju alergiju na kikiriki. Često traje cijeli život te značajno utječe na kvalitetu života. Nova vrsta terapije alergije na kikiriki je imunoterapija pri kojoj se primjenjuju sve veće doze kikirikija s ciljem sigurne izloženosti alergenu (22).

## 4.2. Otrovi insekata

Insekti čiji otrov najčešće uzrokuje anafilaksiju su ose i pčele. Anafilaksija potaknuta otrovom pokazuje regionalne uzorke: u Južnoj Koreji najčešći uzrok je otrov pčele, u centralnoj Europi (Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj) osa je insekt čiji otrov najčešće uzrokuje anafilaksiju, u Americi i Aziji te dijelovima Australije crveni mravi su uzrok anafilaksije, a protuotrov za ugrize zmija nije rijedak uzrok anafilaksije u Australiji (5,15).

Na sjevernoj hemisferi učestalost samoprijavljenih sistemskih alergijskih reakcija na ubode opnokrilaca je 3-7% od čega se 25% odnosi na anafilaktički šok.

Najvažniji čimbenik rizika za tešku anafilaksiju uzrokovanu ubodom insekta je bolest mastocita, drugi čimbenici su starija dob, alergija na otrov osa (u usporedbi s alergijom na pčele), ponovljeni ubodi, muški spol i terapija ACE inhibitorima. Velike lokalne reakcije nisu čimbenik rizika za nastanak sistemske alergijske reakcije.

Imunoterapije otrovom su od velike važnosti za pacijente koji imaju definirane čimbenike rizika za vrlo tešku ili fatalnu anafilaksiju i trebaju se primjenjivati cijeli život. Za identifikaciju pacijenata kod kojih liječenje nije bilo učinkovito potrebno je napraviti „*sting challenge test*”. Pacijenti koji nisu primili imunoterapiju, a ona je bila indicirana te oni kod kojih je ona zaustavljena trebaju godišnje monitoriranje. Potrebno ih je educirati o preventivnim mjerama te obnoviti njihovu opremu za hitan slučaj (23).

## 4.3. Lijekovi

Lijekovi koji najčešće uzrokuju anafilaksiju su antibiotici i NSAID, a među antibioticima najčešći uzrok su  $\beta$ -laktamski antibiotici. Postoje varijacije zbog dobi i geografskog područja. Lijekovi su najčešći uzrok smrti zbog anafilaksije kod odraslih (5, 15).

### 4.3.1. Antibiotici

Antibiotici mogu uzrokovati nuspojave i reakcije preosjetljivosti. Alergije na antibiotike potrebno je dokumentirati, a kod netočno definiranih alergija može doći do nepotrebne upotrebe antibiotika širokog spektra ili antibiotika koji su niže učinkovitosti, što ugrožava pacijenta i javno zdravstvo.

Nuspojave mogu biti direktno imunoposredovane te povezane sa imunološkim pamćenjem , a mogu biti i bez imunološkog pamćenja kao što je ,primjerice, ne-IgE-posredovana aktivacija mastocita koja se vidi kod upotrebe fluorokinolona. Imunološki posredovana preosjetljivost na lijekove uključuje „off-target" nuspojave posredovane antitijelima i T stanicama.

Više od 3% hospitalizacija uzrokovano je nuspojavama lijekova te one kompliciraju bolničku njegu 10-20% hospitaliziranih pacijenata. 20% nepovoljnih reakcija čine reakcije preosjetljivosti na lijekove, od kojih su najčešće kožne reakcije (osip, koprivnjača), a prijavljene su u otprilike 8% opće populacije. U vrijeme prijema na bolničko liječenje kod većine pacijenata već je poznata alergija na antibiotike, a novonastale kožne reakcije preosjetljivosti utvrđene su kod 2% hospitaliziranih pacijenata. Teške akutne reakcije su rijetke. U SAD-u se, primjerice, u elektroničkim podacima kod 3% prijavljenih reakcija radilo o anafilaksiji (24).

#### *4.3.1.1. β-Laktami*

Klasa antibiotika koja najčešće uzrokuje reakcije preosjetljivosti su β-laktami koji uključuju peniciline, cefalosporine, karbapeneme i monobaktame, a nuspojave na liječenje β-laktamima su dokumentirane u 5-15% zdravstvenih kartona.

Kod pacijenata liječenih penicilinima reakcije posredovane IgE su česte, ali do teških reakcija dolazi rijetko. Anafilaksija je prijavljena kod 0,001% parenteralnih izloženosti te 0,0005% oralnih izloženosti. Penicilinom izazvane reakcije preosjetljivosti posredovane IgE kao i anafilaksija uzrokovana penicilinom su danas rjeđe nego što je prethodno opisano. U Velikoj Britaniji je, primjerice, u periodu od 1972. do 2007. prijavljena jedna fatalna reakcija na amoksicilin. Razlog za promjenu učestalosti alergije na penicilin posredovane IgE mogu biti nove, manje alergene formulacije te promjene u načinu primjene lijekova. Penicilin se danas često primjenjuje oralno za bakterijski faringitis, sinusitis, infekcije donjeg dišnog sustava ili kože i mekih tkiva.

Put primjene cefalosporina može biti oralni, intramuskularni (ceftriakson) i parenteralni (cefazolin, cefepim, ceftriakson). Cefazolin je čest uzrok perioperativne anafilaksije u državama u kojima je dostupan i često korišten kao što su SAD, Kanada, Velika Britanija, Francuska, Australija, Južna Afrika te dijelovi jugoistočne Azije te Južne Amerike (24).

Pacijenti koji su alegični na penicilin razvijaju križnu reakciju (pozitivan kožni test) na



cefalosporinske antibiotike u 7-18% slučajeva, na karbapeneme u do 47% slučajeva, a križne reakcije između penicilina i monobaktama nisu prijavljene (25).

#### *4.3.1.2. Pogrešno postavljena dijagnoza alergije na penicilin*

Izbjegavanje penicilina kod pacijenata koji nisu alergični povezano je sa dužim trajanjem bolničkog liječenja, razvojem rezistencije na druge antibiotike i većim troškovima liječenja. Nepotrebno liječenje drugim antibiotikom može dovesti do manje učinkovitosti liječenja, veće toksičnosti u usporedbi sa liječenjem penicilinom te povećanja morbiditeta i mortaliteta (25).

Većina pacijenata kod kojih je zabilježena alergija na  $\beta$ -laktame nisu alergični, a jedan od razloga za pogrešnu prijavu alergije na lijek može biti činjenica da originalna reakcija nije bila alergija već se radilo o intoleranciji, infektivnom osipu (infekcije virusima kao što su Herpesviridae ili bakterijama kao što je *Streptococcus pyogenes*) ili o interakciji između lijeka i infekcije. Nakon neimunološke reakcije kao što su gastrointestinalne tegobe, glavobolja ili umor može se pogrešno u zdravstvenim podacima zabilježiti postojanje alergije na antibiotike (24).

Čak i ako je originalna reakcija bila imunološka, ne znači da će se reakcija ponoviti sa ponovljenom izloženosti jer reakcije na  $\beta$ -laktame posredovane IgE mogu nestati s vremenom spontanom desenzibilizacijom imunološkog sustava (24, 25).

Oko 80% pacijenata koji su nakon reakcije imali pozitivan kožni test na penicilin, nakon perioda od 10 godina više neće imati reakciju što je dokazano kožnim testovima. Isto vrijedi za 60% pacijenata koji su imali pozitivan kožni test na cefalosporine nakon perioda od 5 godina. Blage odgođene reakcije koje su u mnogo slučajeva posredovane T stanicama ne ponove se uvijek nakon ponovne izloženosti. Te reakcije nisu predstavljale adaptivni imuni odgovor ili su bile imuni odgovor koji je izgubljen zbog nepostojanja stalne izloženosti lijeku. Nakon kožnog testiranja i provokacijskog testiranja hospitaliziranih pacijenata kojima je prethodno dokumentirana alergija na penicilin, utvrđeno je da 95% njih nije bilo alergično. Kod pacijenata koji nisu liječeni bolnički nađeni su slični rezultati: 98% pacijenata za koje je dokumentirana alergija nisu razvili reakciju na penicilin.

Postoji značajna globalna varijacija u učestalosti potvrđene alergije na penicilin koja je posredovana IgE što se dijelom može pripisati različitoj učestalosti propisivanja antibiotika, razlikama u selekciji pacijenata te demografskim i genetskim razlikama. U europskim studijama potvrđena je alergija na penicilin u 18-30% ispitanih pacijenata. Kod djece postoji

veća mogućnost interpretacije viralnog egzantema kao alergije na  $\beta$ -laktame pa je vjerojatno da se prava alergija javlja još rjeđe. U SAD-u je observirano da je 76% djece, koja se prezentiraju na hitnom prijemu sa dokumentiranom alergijom na  $\beta$ -laktame, prema anamnezi niskog rizika za alergiju te da se stoga vjerojatno ne radi o pravoj alergiji. Odnedavno protokoli kod djece uključuju provokacijski test amoksicilinom bez prethodnog kožnog testiranja te kod više od 90% djece nije primjećena neposredna reakcija.

Ne postoje validirani kožni testovi za nepenicilinske antibiotike. Kožno testiranje sa koncentracijama koje ne uzrokuju iritaciju i provokacijski testovi pokazali su da je 11% pacijenata u SAD-u u jednoj studiji te manje od 1% u drugoj bilo alergično na lijek za koji je prijavljena alergija. Kod manje od 20% pacijenata sa prijavljenim reakcijama alergija je potvrđena prema europskim studijama, stoga je vjerojatno više od 80% pacijenata tolerantno na nepenicilinski antibiotik zbog kojeg su upućeni na procjenu specijalistu (24).

#### 4.3.1.3. *Sulfonamidi*

Alergija na sulfonamide je također česta, a nuspojave su dokumentirane u 2-10% slučajeva. Pacijenti za koje je zabilježeno da su alergični na sulfa lijekove u prošlosti su imali reakciju na antibiotik sulfonamid ili na neantibiotski sulfonamid. Značajno je da se smatra da ne postoji križna reaktivnost između sulfonamida koji su antibiotici i neantibiotskih sulfonamida. Antibiotici sulfonamidi se povezuju sa benignim osipima posredovanim T stanicama i sa teškim kožnim nuspojavama (eng. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*). U teške kožne nuspojave ubrajaju se Stevens-Johnson sindrom (SJS) /toksična epidermalna nekroliza (TEN) te reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), a jedna trećina svih prijavljenih SJS i TEN uzrokovana je sulfonamidnim antibioticima (24, 26).

#### 4.3.1.4. *Ostali antibiotici*

Drugi antibiotici koji uzrokuju reakcije preosjetljivosti su fluorokinoloni, makrolidi, tetraciklini i glikopeptidi te se ove klase antibiotika najčešće povezuju s kožnim reakcijama. Iznimka je glikopeptid vankomicin koji je uključen u ne-IgE posredovane reakcije i uzrokuje do 40% slučajeva DRESS sindroma (24).

### 4.3.2. NSAID

Za liječenje boli i upale najčešće se koriste NSAID. To su lijekovi koji su najčešći uzrok reakcija preosjetljivosti te one u većini slučajeva nastaju neimunološkim mehanizmom (27, 28).

EAACI je napravila klasifikaciju preosjetljivosti na NSAID koja razlikuje reakcije križne preosjetljivosti povezane sa inhibicijom COX-1 i reakcije koje su povezane sa imunološkim mehanizmima. Reakcije križne preosjetljivosti povezane sa inhibicijom COX-1 su skupina koja se može podijeliti na tri fenotipa: upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija respiratorne bolesti (NERD), upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija kožne bolesti (NECD) te upotrebom NSAID inducirana urtikarija/angioedem (NIUA). Reakcije koje su povezane sa imunološkim mehanizmima mogu se podijeliti na dva fenotipa: urtikarija/angioedem ili anafilaksija uzrokovana specifičnim NSAID (SNIUAA) te odgođene reakcije preosjetljivosti uzrokovane specifičnim NSAID (SNIRD) (27).

U nekih pacijenata inhibicija ciklooksigenaze (COX-1) uzrokuje poremećaj lipidnih medijatora kao što su leukotrieni i prostaglandini. Dolazi do smanjene produkcije prostaglandina te je povećana koncentracija cisteinil-leukotriena koji uzrokuju bronhospazme, kapilarno curenje, eozinofilnu upalu te aktivaciju mastocita.

Pacijent treba izbjegavati sve NSAID-ove ili samo lijek koji je uzrokovao reakciju ovisno o dijagnozi i rezultatu provokacijskog testa na acetilsalicilnu kiselinu. Potrebno je odrediti toleranciju na ostale analgetike. Rizik reakcije preosjetljivosti na paracetamol je između 9,6 i 43,9%. Preporučuje se kod svih pacijenata koji su imali reakcije preosjetljivosti na više NSAID-ova napraviti provokacijski test koji završava sa dovoljno visokom dozom paracetamola (1000mg). Često su sigurna alternativna opcija analgetika selektivni COX-2 inhibitori, osobito u pacijenata koji mogu tolerirati paracetamol. Najveći rizik križne reaktivnosti sa paracetamolom kao i sa COX-2 inhibitorima imaju pacijenti sa NECD. Pacijenti koji su razvili reakcije preosjetljivosti na više NSAID-ova trebali bi napraviti provokacijski test selektivnim COX-2 inhibitorima. Niske doze acetilsalicilne kiseline često mogu tolerirati čak i pacijenti koji su razvili reakcije preosjetljivosti na više NSAID. To je bitno za pacijente sa kardiovaskularnim bolestima koji uzimaju dnevno dozu od 100 mg acetilsalicilne kiseline, a ako ipak dođe do reakcije pokuša se napraviti desenzibilizacija (28).

### 4.3.3. Ostali lijekovi

Korištenje određenih lijekova može sakriti, otupiti ili promijeniti znakove i simptome anafilaksije, primjerice, beta blokatori mogu smanjiti ili spriječiti tahikardiju koja je jedan od prvih znakova anafilaksije. Korištenje antihistaminika ili kortikosteroida prije razvoja anafilaksije može sakriti rane znakove kao što su urtikarija, angioedem ili bronhospazam, ali oni neće utjecati na razvoj kardiovaskularnih simptoma. Antihipertenzivi mogu smanjiti kompenzatorni odgovor na hipotenziju i time pogoršati anafilaksiju. Beta blokatori i ACE-inhibitori mogu narušiti endogeni kompenzatorni odgovor renin-angiotenzin sustava što će dovesti do smanjene vazokonstrikcije, a ACE-inhibitori utječu i na metabolizam bradikinina koji je medijator angioedema. Beta blokatori mogu dovesti do bržeg razvoja teške reakcije, pogotovo u kombinaciji sa ACE inhibitorima, jer može doći do rezistencije na terapiju adrenalinom. Alkohol se često navodi kao kofaktor u teškoj anafilaksiji, on može sakriti rane simptome i znakove te potisnuti fiziološki odgovor na hipotenziju. Benzodiazepini mogu sakriti tahikardiju te pojačati hipotenziju i respiratorne simptome jer dovode do depresije respiratornog centra (29,30).

Lijekovi koji su novoidentificirani kao uzročnici anafilaksije su : biološki lijekovi koji sadrže alfa gal (cetuximab), male molekule ili novi kemoterapeutici kao što je olaparib te uz njih dezinficijensi primjerice klorheksidin i sastojci lijekova kao što su polietilenglikol ili metilceluloza (5).

U rjeđe uzroke ubraja se prirodni gumeni lateks, radiokontrastna sredstva i medicinske boje kao što je patent plava V koja se koristi za označavanje sentinel limfnih čvorova (5, 31).

## 4.4. Perioperativna anafilaksija

Mnoge tvari koje se primjenjuju u perioperativnom razdoblju (suksametonij, rokuronij, tiopental, propofol, opiodi, protamin, klorheksidin, plazma ekspanderi) mogu uzrokovati anafilaksiju (5).

Nuspojave koje se javljaju u općoj anesteziji kao što su respiratorne, kardiovaskularne i kožne manifestacije može biti teško razlikovati od farmakoloških učinaka anestetika. Kod pacijenata sa perioperativnom anafilaksijom najčešći su teški respiratorni i kardiovaskularni znakovi. Glavni znakovi anafilaksije mogu izostati kod anesteziranih pacijenata i onih koji su na umjetnoj ventilaciji. Mora se uzeti u obzir da neke manifestacije u perioperativnom periodu mogu biti zbog vazovagalnih reakcija, visceralnih refleksa ili intubacije, a ne zbog lijekova. Dijagnoza

je također otežana ako pacijent nije pri svijesti jer neki simptomi mogu biti odsutni. Ako postoji teška hipotenzija ili bronhospazam koji ne odgovaraju na liječenje adrenalinom i tekućinom potrebno je u diferencijalnoj dijagnozi posumnjati na anafilaksiju (29).

#### **4.5. Idiopatska anafilaksija**

Idiopatska anafilaksija je dijagnoza koja se postavlja isključivanjem drugih uzroka. Kod djece je idiopatska anafilaksija rijetka, a kod odraslih uzrok anafilaksije ostane nepoznat u do dvije trećine slučajeva. Kod tih pacijenata treba u diferencijalnoj dijagnozi razmatrati poremećaje mastocita i mastocitozu. U slučaju idiopatske anafilaksije potrebno je ispitati rjeđe alergene ili razmotriti diferencijalnu dijagnozu (6,15).

## 5. KLINIČKA SLIKA

### 5.1. Znakovi i simptomi

Simptomi anafilaksije mogu biti različiti, a najčešće se jave simptomi na koži i mukozama (>90% slučajeva) te respiratorni i kardiovaskularni simptomi (50%) (15).

Najčešće se znakovi i simptomi anafilaksije jave unutar jednog do dva sata od izloženosti alergenu. Kod alergije na hranu obično se jave unutar 30 minuta te još ranije kod alergije na lijekove koji se primjenjuju parenteralno ili kod uboda kukaca. Akutne alergijske reakcije su obično blagih simptoma, samolimitirajuće te utječu na samo jedan organski sustav. Najčešće zahvaćaju kožu, a simptomi uključuju oticanje usana ili lica, osip ili trnce usta. Za razliku od blage ili umjerene alergijske reakcije, u slučaju anafilaksije dolazi do nagle reakcije koja najčešće uključuje dva ili više organskih sustava. Simptomi mogu uključivati poteškoće disanja, oticanje jezika, oticanje ili stezanje grla, piskanje, nagli perzistentni kašalj, abdominalne bolove, povraćanje te hipotenziju. Dijagnoza anafilaksije može se postaviti i ako je izolirano uključen kardiovaskularni sustav u slučaju hipotenzije ili u slučaju da dođe do kardiovaskularnog kolapsa nakon ekspozicije otprije poznatom alergenu. Izolirana hipotenzija je rijetka prezentacija anafilaksije, ali često je potrebna hospitalizacija te to može biti pokazatelj stupnja težine reakcije. Sinkopa i hipotenzija su simptomi koji se često javljaju kod lijekovima uzrokovane anafilaksije te kod djece. Gastrointestinalni i respiratorni simptomi se često zanemare (ne tumače se kao anafilaksija) unatoč tome što su česta prezentacija anafilaksije. U jednoj studiji samo je 55% zdravstvenih radnika prepoznalo anafilaksiju pri kojoj nije bilo zahvaćenosti kože, a bitno je ustanoviti točnu dijagnozu jer ona uvjetuje liječenje adrenalinom. Stoga je potrebno znati i prepoznati široki spektar kliničkih prezentacija da bi se izbjegla pogrešna dijagnoza (32).

Angioedem induciran bradikininom može biti potaknut liječenjem ACE inhibitorima koji zbog svoje lokacije na glavi i vratu te svoje nepredvidljive progresije može biti životno ugrožavajuće stanje (30).

## 5.2. Smjernice

2021. multidisciplinarna radna skupina Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) obnovila je smjernice iz 2014.godine. Za dijagnozu anafilaksije koriste se klinički kriteriji te uzimanje uzoraka krvi za naknadno određivanje triptaze u serumu, a kao terapija preporučuje se upotreba intramuskularnog adrenalina, dostupnost autoinjektora te sveobuhvatna strukturirana obuka za ljude koji su pod rizikom. Smjernice se odnose na dijagnozu, akutno zbrinjavanje i prevenciju anafilaksije te ih EAACI planira obnoviti 2026. ako se prije toga ne ostvare važni napredci (15).

Tablica 1. Klinički kriteriji za dijagnozu anafilaksije

<p>Postoji velika vjerojatnost anafilaksije ako je ispunjen bilo koji od ova 3 klinička kriterija:</p>
<p>1. Akutni nastanak bolesti (kroz minute ili nekoliko sati) , sa uključenosti kože, sluznice ili oboje (npr. generalizirani osip, svrbež ili crvenilo, otečene usne-jezik-uvula</p> <p>TE BAREM JEDNO OD SLJEDEĆEG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. kompromitiran respiratorni sustav (npr dispnea, piskanje-bronhospazam, stridor, snižen PEF i hipoksemija),</li> <li>b. snižen krvni tlak ili povezani simptomi zatajivanja ciljnih organa (npr hipotonija, sinkopa, inkontinencija).</li> </ul>
<p>2. Dva ili više sljedećih simptoma koji se pojave brzo (kroz minute ili nekoliko sati) nakon izloženosti tvari koja je vjerojatni alergen za tog pacijenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. uključenost kože-sluznice (npr generalizirani osip, svrbež-crvenilo, otečene usne-jezik-uvula),</li> <li>b. kompromitiran respiratorni sustav(npr dispnea, piskanje-bronhospazam, stridor, snižen PEF i hipoksemija),</li> <li>c. snižen krvni tlak ili povezani simptomi (npr hipotonija, sinkopa, inkontinencija),</li> <li>d. perzistentni gastrointestinalni simptomi (grčeviti bolovi u abdomenu, povraćanje).</li> </ul>
<p>3. Smanjen krvni tlak nakon izloženosti tvari koja je poznat alergen za pacijenta (unutar nekoliko minuta do sati):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. dojenčad i djeca: nizak sistolički krvni tlak (specifično za dob) ili smanjenje u sistoličkom tlaku &gt;30%*,</li> <li>b. odrasli: sistolički krvni tlak &lt;90 mmHg ili PEF smanjen za 30% u odnosu na osnovne vrijednosti</li> </ul> <p>*Nizak sistolički tlak za dojenčad se definira kao &lt;70 mmHg , u djece stare 1-10 godina tlak manji od (70 mmHg + [2 × dob]) te za djecu staru od 11 do 17 godina &lt;90 mmHg</p>

Izvor: Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH i ostali (2022.)



### 5.3. Ocjenjivanje stupnja težine anafilaksije

Ocjenjivanje stupnja anafilaksije može biti teško jer ne postoji konsenzus o tome koji je najprikladniji sistem od nekoliko objavljenih. Dio razloga je to što su neka stupnjevanja dizajnirana da ocjene reakciju s obzirom na specifičan okidač (primjerice, povraćanje je više zabrinjavajuć simptom kod anafilaksije povezane sa otrovom nego kod one povezane s hranom), a dio je zbog različitih organskih sustava koji su uključeni te zbog intenziteta simptoma. Jedan od sustava ocjenjivanja težine anafilaksije je modificirani WAO sustav koji je napravljen da bi klasificirao systemske reakcije zbog imunoterapije alergenima, ali je prilagođen za korištenje kod svih systemskih reakcija. Kod ove klasifikacije 1. i 2. stupanj ne smatraju se anafilaksijom te se samo neke reakcije 3. stupnja smatraju anafilaksijom. Kod pedijatrijskih pacijenata mogu se koristiti dodatni simptomi kao što su slinjenje ili neurološki simptomi. Bitno je znati da se stupanj težine reakcije može promijeniti (5).

Tablica 2 WAO stupnjevanje alergijskih reakcija

NIJE ANAFILAKSIJA		ANAFILAKSIJA		
1.stupanj	2.stupanj	3.stupanj	4.stupanj	5.stupanj
Prisutni simptomi/znakovi 1 organskog sustava	Prisutni simptomi/znakovi $\geq 2$ organska sustava navedena u 1.stupnju	Prisutan barem 1 od navedenih simptoma/ znakova	Prisutan barem 1 od navedenih simptoma/ znakova	Prisutan barem 1 od navedenih simptoma/znakova
<b>Koža</b> -Urtikarija i/ili eritem i/ili pruritus lokaliziran na mjestu koje nije mjesto injekcije i/ili -Trnci ili svrbež usana ili -Angioedem (ne laringealni)		<b>Donji dišni putevi</b> -Blagi bronhospazam npr. kašalj, piskanje, dispnea koja odgovara na liječenje	<b>Donji dišni putevi</b> -Teški bronhospazam npr. ne odgovara na liječenje ili se pogoršava unatoč liječenju	<b>Donji ili gornji dišni putevi</b> -Respiratorna insuficijencija
ili	i/ili	i/ili	i/ili	i/ili
<b>Gornji respiratorni sustav</b> -Nazalni simptomi npr. kihanje, rinoreja, nazalni pruritus i/ili nazalna kongestija i/ili -Grebanje u grlu i/ili -Kašalj koji nije povezan s bronhospazmom	<b>Gastrointestinalni sustav</b> -Abdominalni grčevi i/ili -Povraćanje/ proljev koji ne ispunjavaju kriterije za anafilaksiju	<b>Gastrointestinalni sustav</b> -Abdominalni grčevi i/ili -Povraćanje/ proljev	<b>Gornji dišni putevi</b> -Laringealni edem uz stridor	<b>Kardiovaskularni sustav</b> -Kardiovaskularni kolaps/ hipotenzija -Gubitak svijesti (isključena vazovagalna sinkopa)
ili		i/ili		
<b>Konjunktivalni</b> -eritem, pruritus ili suženje		<b>Maternica</b> -grčevi i/ili krvarenje		
ili				
<b>Drugo</b> -Mučnina -Metalni okus u ustima				

Izvor: Cardona V, Ansotegui JJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, i  
ostali (2020.) (5)

## 6. DIJAGNOSTIKA

Anafilaksija je klinička dijagnoza stoga većina laboratorijskih nalaza često nije potrebna. Serumske razine histamina vrata se u normalu unutar sat vremena od početka simptoma (6).

### 6.1. Triptaza u serumu

Razina triptaze u serumu može pomoći u potvrdi dijagnoze anafilaksije (6).

Postoji nekoliko oblika ovog enzima, a klinički je značajno određivanje omjera  $\alpha$  i  $\beta$  triptaze jer je povišena koncentracija podtipa  $\beta$  pokazatelj degranulacije mastocita uzrokovane specifičnim alergenom.  $\alpha$  triptaza se spontano luči iz mastocita te je njena koncentracija povećana u mastocitozi. Normalna koncentracija triptaze je manja od 13  $\mu\text{g/l}$  (33).

Dogovorna jednadžba za dijagnozu aktivacije mastocita (vršna vrijednost MCT mora biti  $> 1,2x$  normalne vrijednosti triptaze  $+2 \mu\text{g/L}$ ) predložena je 2010.godine. Nijedna metoda uspoređivanja osnovnih i vršnih vrijednosti serumske triptaze ne može detektirati sve anafilaktičke reakcije (5).

Razine triptaze u serumu ostaju povišene do 6 sati nakon početka reakcije te se uzorci mogu uzeti u hitnom prijemu. Tijekom akutne reakcije koncentracija serumske triptaze povećava se obično u razdoblju od 15 minuta do 3 sata te se tada vrši mjerenje. Najviše razine su između 1 i 2 sata nakon početka reakcije te razine ostaju  $<11,4 \mu\text{g/L}$  kod 36-40% pacijenata (5,6,33). EAACI predlaže mjerenje triptaze u serumu pola sata do dva sata nakon početka reakcije. Osnovne razine triptaze mjere se barem 24 sata nakon potpune rezolucije simptoma. Čak i ako je koncentracija triptaze tijekom reakcije bila unutar referentnih vrijednosti, preporučuje se izmjeriti osnovnu razinu serumske triptaze nakon barem 24 sata od rezolucije simptoma. Mjerenje serumske triptaze neće pomoći u dijagnozi anafilaksije za vrijeme same reakcije. Izmjerene povišene razine unutar nekoliko sati od početka reakcije u usporedbi sa osnovnom razinom triptaze, koja može biti izmjerena prije ili nakon reakcije, može biti korisna u naknadnoj potvrdi dijagnoze kod alergologa (5,15).

Dokazi studija dijagnostičke točnosti serumske triptaze za anafilaksiju su vrlo niske sigurnosti. Liječenje pacijenta adrenalinom ne smije biti odgođeno zbog uzimanja uzorka (15).

Povišena razina serumske triptaze ukazuje na dijagnozu anafilaksije, ali serumska triptaza nije uvijek povišena u anafilaksiji što se pogotovo odnosi na djecu sa anafilaksijom te na anafilaksiju izazvanom hranom u svim dobnim skupinama stoga normalna razina triptaze ne isključuje anafilaksiju (5,15).

Ako se razina serumske triptaze povećava duže od 24 sata nakon rezolucije anafilaksije mora se razmotriti poremećaj mastocita te mastocitoza ili hereditarna alfa triptazemija. Ti se pacijenti mogu prezentirati sa ponovnim idiopatskim anafilaktičkim reakcijama te je potrebno napraviti laboratorijske testove i uputiti pacijenta k specijalistu (6,15).

## **6.2. Ostali testovi**

Ostali testovi koji mogu koristiti za identifikaciju uzroka anafilaksije su kožni ubodni test i određivanje serumskih razina IgE specifičnog za alergen. Zbog visoke senzitivnosti i niže specifičnosti ti se testovi trebaju usmjeriti na testiranje alergena s kojima je pacijent bio u kontaktu jer će kod širokih panela doći do lažno pozitivnih rezultata testova i nepotrebnog izbjegavanja alergena, pogotovo hrane. Kod nepoznatog uzroka potrebno je uputiti pacijenta specijalistu. Kožni ubodni test se često izvodi tek 6 tjedana nakon anafilaksije zbog mogućnosti potrošnje specifičnog IgE za vrijeme reakcije (6).

## 7. LIJEČENJE

Za liječenje anafilaksije mnoge smjernice kao glavnu terapiju ističu: epinefrin, kisik i intravenske tekućine (34).

Vijeće za reanimaciju (Resuscitation Council UK) obnovilo je smjernice za akutno liječenje anafilaksije 2021. godine. Naglašeno je ponavljanje doze IM adrenalina nakon 5 minuta ako ne dođe do rezolucije simptoma. U rutinskom hitnom zbrinjavanju anafilaksije nisu preporučeni kortikosteroidi niti antihistaminici. Dane su preporuke za reakcije koje su refraktorne na inicijalno liječenje adrenalinom, nove smjernice za opservaciju nakon anafilaksije te vrijeme otpusta iz bolnice koje se temelje na procjeni rizika (16).

### 7.1. Akutno zbrinjavanje pacijenta

Potrebno je hitno trijažirati svaku alergijsku reakciju zbog toga što postoji rizik od brzog pogoršanja i razvoja anafilaksije, ako već do nje nije došlo. Pacijenti kojima je značajno ugrožen respiratorni i cirkulatorni sustav te pacijenti s refraktornom anafilaksijom trebaju biti kontinuirano monitorirani u bolnici. Do refraktorne anafilaksije dolazi ako ne dođe do odgovora na liječenje adrenalinom, dodatni kisik, resuscitaciju intravenskim tekućinama i lijekovima druge linije (32, 35).

#### 7.1.1. Dišni put

Bitno je detaljno ispitati prohodnost dišnog puta te bilo koje indikacije za nadolazeći gubitak prohodnosti, a znakovi visokog rizika su perioralni edem, stridor i angioedem. Odgađanje može smanjiti vjerojatnost uspješne intubacije jer se zbog kontinuiranog oticanja povećava rizik za potrebom kirurškog zbrinjavanja dišnog puta (35).

Nužno je postaviti pulsni oksimetar i davati visoki protok kisika u slučajevima kada pacijenti imaju respiratorne simptome, smanjenu saturaciju kisikom ili hipotenziju (32, 34).

### 7.1.2. Dekontaminacija uzroka

Nakon osiguravanja dišnog puta, ako su poznati uzročnici potrebno ih je dekontaminirati (primjerice, ukloniti žalac) da bi se spriječila kontinuirana izloženost koja može dovesti do kliničkog pogoršanja. Kod ingestije alergena ne treba pokušavati gastičnu lavažu jer odgađa liječenje (35).

### 7.1.3. IV tekućine

Potrebno je postaviti dva intravenska pristupa širokog promjera kojima se daju IV tekućine. Pacijenta s hipotenzijom treba postaviti u supinacijski ili Trendelenburgov položaj da bi se povećao dotok krvi u srce, a ne u položaj sa podignutom glavom čak i ako pacijent ima opstrukciju gornjih dišnih putova. Ako pacijent sjedi u uspravnom položaju može doći do značajnog smanjenja preopterećenja što može dovesti do PEA (32,34).

Distributivni šok obično odgovara na reanimaciju tekućinama te upotrebu adrenalina. Hipotenzivnim pacijentima potrebno je dati 1 do 2L ili 10 do 20 ml/kg izotonične kristaloidne otopine u bolusu, a albumini ili hipertonične otopine nisu indicirani. Najčešće se koriste kristaloidi jer neke koloidne otopine imaju anafilaktički potencijal. Fiziološka otopina (0,9% NaCl) je prvi izbor terapije jer ostaje u intravaskularnom prostoru duže nego dekstrozne otopine. Pacijentima sa zatajenjem srca potrebno je oprezno davati tekućine zbog opasnosti od preopterećenja tekućinom (34,35).

IV tekućine se primjenjuju kod pacijenata koji nisu kardiovaskularno stabilni jer adrenalin neće biti učinkovit bez dovoljnog volumena u cirkulatornom sustavu. U nekih pacijenata udarni volumen je smanjen i pri blagim reakcijama (neanafilaktičkim) vjerojatno zbog smanjenja venskog priljeva. Srčani minutni volumen je održan zbog kompenzatorne tahikardije. Jedna doza IM adrenalina ima ograničene učinke na povećanje udarnog volumena, a veći učinak ima 500-1000 ml kristaloidne infuzije. Povećanje volumena može pomoći u dopremi adrenalina i ubrzanju rezolucije simptoma stoga se IV tekućine primjenjuju kod svih reakcija koje su refraktorne na liječenje adrenalinom (16).

#### 7.1.4. ECMO

Mehanička potpora ECMO-om uspješna je u liječenju perioperativnog refraktornog anafilaktičkog šoka. Svi veliki centri koji imaju aktivan ECMO program bi trebali moći pružiti potporu ECMO-om kao dodatak standardnom ALS postupku (36).

### 7.2. Prva linija liječenja: adrenalin

Prva linija liječenja anafilaksije je terapija adrenalinom te kasnija primjena povećava šansu za loše ishode liječenja, ali se adrenalin unatoč tome ne daje dovoljno često te se u mnogim slučajevima daje zakašnjelo. Apsolutne kontraindikacije za uporabu adrenalina u anafilaksiji ne postoje, treba se dati i kod pacijenata sa bolestima kardiovaskularnog sustava (34). Otprilike 50% pacijenata koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije za anafilaksiju je liječeno adrenalinom. Injekcija adrenalina prije dolaska na hitni prijem smanjuje vjerojatnost prijema na bolničko liječenje, dok izostanak primjene adrenalina dovodi do lošijih ishoda i većeg mortaliteta. Zakašnjela prezentacija simptoma, pogrešna dijagnoza blage ili umjerene alergijske reakcije te nekorištenje dijagnostičkih kriterija neki su od razloga zbog kojih liječnici nisu primijenili terapiju adrenalinom u liječenju anafilaksije. Rana primjena adrenalina trebala bi biti razmatrana već kod blagih simptoma ili uključenosti samo jednog organskog sustava jer je nemoguće predvidjeti hoće li alergijska reakcija brzo progredirati i dovesti do šoka (32).

#### 7.2.1. Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja adrenalina je putem  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičkih receptora u odgovoru ovisnom o dozi: pri niskim dozama dominiraju učinci  $\beta$  receptora, a pri visokim učinci  $\alpha$  receptora. Učinci vezivanja adrenalina na  $\alpha$ -1 receptore su vazokonstrikcija koja dovodi do povišenja periferne vaskularne rezistencije i krvnoga tlaka te do poboljšanja koronarne i cerebralne perfuzije. Djelovanje adrenalina na  $\beta$ -1 receptore ima pozitivne kronotropne i inotropne učinke što povećava srčani minutni volumen i krvni tlak. Njegovo djelovanje na respiratorni sustav putem  $\beta$ 2 receptora je bronhodilatacija i smanjenje mukoznog edema zbog vazodilatacije te učinka na mišiće u dišnim putevima. Dovodi i do inhibicije otpuštanja medijatora iz mastocita i bazofila zbog povećanog stvaranja cAMP-a (32,34).



### 7.2.2. IM adrenalin

Adrenalin se odraslima primjenjuje u dozi od 0,3 do 0,5 ml te koncentraciji od 1:1000 intramuskularnom injekcijom, a pedijatrijskim pacijentima daje se doza od 0,01 mg/kg ili 0,15 mg intramuskularno. Put primjene lijeka brži je intramuskularnom primjenom i ona dovodi do boljih ishoda nego subkutana ili intravaskularna primjena. Kod intramuskularne primjene preferira se primjena u bedreni mišić (anterolateralni dio bedra) u usporedbi s primjenom u deltoidni mišić (32,35).

Početak djelovanja je najčešće za 3 do 5 minuta. Nuspojave pri preporučenim dozama su agitacija, anksioznost, tremor, glavobolja, vrtoglavica, bljedilo i palpitacije.

Preporuča se upotreba autoinjektora jer je primjena brža te se smanje greške u doziranju. Autoinjektori adrenalina su sigurni ako se koriste pravilno, a po smjernicama bi svim pacijentima koji u anamnezi imaju anafilaktičku reakciju trebao biti propisan autoinjektor adrenalina. Često se propusti propisati autoinjektor, a pacijenti ga nekada ne preuzmu iako im je propisan ili ne nose autoinjektore uvijek sa sobom iz razloga što misle da neće biti izloženi alergenu, da im simptomi nisu dovoljno teški, jer nikad prije nisu trebali koristiti autoinjektor, zaborave ga ponijeti ili ne osjećaju potrebu da ga nose stalno sa sobom. Rok upotrebe autoinjektora je 1 godina. Pacijente je potrebno dobro educirati o važnosti dostupnosti autoinjektora u kratkom roku i o pravilnoj upotrebi (32).

### 7.2.3. IV adrenalin

Koncentracija koja je potrebna kod intravenske primjene adrenalina je 1:10 000, a počne se sa inicijalnom IV infuzijom od 0,1mg u razdoblju od 5 do 10 minuta. Jedna doza je dovoljna kod većine pacijenata, ali do poboljšanja simptoma mogu se davati ponavljane doze svakih 5 do 10 minuta. U slučaju da je pacijentu potrebno dati više doza može se davati kontinuirana infuzija adrenalina. Ako nakon toga nije došlo do poboljšanja simptoma potrebno je početi infuziju 1 mikrogram po minuti i titrirati do učinka. Kada se adrenalin primjenjuje IV potrebno je monitorirati puls i krvni tlak jer postoji veći rizik ozbiljnih nuspojava kao što su aritmije ili infarkt miokarda. U slučaju da dođe do aritmije ili razvoja boli u prsima potrebno je zaustaviti IV infuziju (34,35).

## 7.3. Anafilaksija koja ne odgovara na liječenje adrenalinom

### 7.3.1. Glukagon

Preporučeno je monitoriranje krvnog tlaka pacijentima koji su na terapiji beta blokatorima zbog opasnosti od neopoziranih alfa adrenergičkih učinaka epinefrina. Beta blokatori mogu komplicirati liječenje anafilaksije jer će umanjiti neke od pozitivnih učinaka adrenalina te je kod pacijenata koji su na beta blokatorima, a ne odgovaraju na liječenje adrenalinom i infuziju tekućina potrebno dati druge vazopresore (34,35).

Glukagon se koristi ,zbog njegovih inotropnih i kronotropnih učinaka koji nisu posredovani  $\beta$ -receptorima, kod pacijenata sa refraktornom hipotenzijom te onih koji su na terapiji beta blokatorima. Glukagon je u više prikaza slučajeva prijavljen kao uspješan u liječenju anafilaksije kod pacijenata koji su na terapiji beta blokatorima. Djeluje putem direktne aktivacije adenilat ciklaze čime zaobilazi blokirane adrenergičke receptore. Nuspojave glukagona su mučnina, povraćanje, hipokalemija, vrtoglavica i hiperglikemija (32,34,35).

### 7.3.2. Metilensko modriilo

Metilensko modriilo pokazalo se učinkovitim u liječenju teške refraktorne anafilaksije koja ne odgovara na liječenje adrenalinom te djeluje mehanizmom koji nije ovisan o adrenergičkim receptorima. Mehanizam djelovanja je putem inhibicije vazodilatacije posredovane NO. Kompetitivnom inhibicijom gvanilat ciklaze smanjuje stvaranje cGMP-a te posljedičnu vazodilataciju (34).

### 7.3.3. Vazopresori

Nakon primjene adrenalina potrebno je pažljivo pratiti postoje li znakovi pogoršavanja anafilaksije. Kada pacijent treba primiti više doza adrenalina, ali razvije nuspojave kao što su aritmija ili bolovi u prsima, moguće je zamijeniti vazopresor. Ne postoji lijek druge linije nego se slijede smjernice za pacijente sa hipotenzivnim šokom. Vazopresin ili fenilefrin se koriste kad je potrebno povisiti sistemska vaskularna rezistenciju bez povišenja pulsa, a dopamin ili noradrenalin koriste se kod pacijenata s relativnom bradikardijom (34,35).

## 7.4. Ostali lijekovi

Često se kod dijagnoze anafilaksije u liječenju koriste kortikosteroidi, antihistaminici i inhalirani bronhodilatatori (35).

### 7.4.1. Kortikosteroidi

Razlog za korištenje kortikosteroida u anafilaksiji je to što dovode do smanjenja dužine trajanja simptoma ili bifazične reakcije. Djelovanje kortikosteroida počinje za otprilike 6 sati nakon primjene pa nemaju učinak na znakove i simptome anafilaksije za vrijeme akutne reakcije (32,35). Postoji malo dokaza koji opravdavaju korištenje kortikosteroida u anafilaksiji, ali je dokazan njihov učinak u bolestima u kojima postoje hiperreaktivni dišni putevi. Liječenje koje se koristi tijekom akutne faze je metilprednizolon u dozi od 80 do 125 mg IV ili hidrokortizon u dozi od 250 do 500 mg IV. Nakon akutne faze nastavlja se oralna terapija prednizolonom u dozi od 40 do 60 mg (može se dati jednom dnevno ili podijeliti u dvije doze te davati dva puta dnevno). Oralna terapija prednizolonom traje 3 do 5 dana. Smanjujuće doze steroida daju se u trajanju do 2 tjedna u slučaju nepoznatog uzroka anafilaksije te ako pacijent ne može duže vrijeme doći na kontrolni pregled. Uz korištenje mineralokortikoida u liječenju doći će do retencije tekućine zbog čega treba biti oprezan kada se koriste u liječenju pacijenata koji su pod rizikom te se u njihovom liječenju najčešće koristi deksametazon i metilprednizolon koji imaju najmanji mineralokortikoidni učinak (35). Hipokalemija se također može pojaviti zbog mineralokortikoidnog učinka (37).

### 7.4.2. Antihistaminici

Antihistaminici se često koriste, a najčešći u upotrebi je H1 blokator difenhidramin u dozi od 25 do 50 mg IV/IM. Početak djelovanja antihistaminika je za 1 do 2 sata, te oni smanje kožni eritem i pruritus, ali nemaju učinak na opstrukciju dišnih putova te hipotenziju. Ako se radi o težem slučaju, H2 blokatori mogu se koristiti u kombinaciji sa H1 blokatorom. H2 blokatori koji se najčešće koriste su ranitidin (50 mg IV tijekom 5 minuta) te cimetidin (300mg IV). Cimetidin treba davati s oprezom pacijentima koji imaju renalnu ili hepatičnu bolest ili kod pacijenata koji su na beta blokatorima. Kad je pacijent stabiliziran te ako je potrebno nastaviti terapiju antihistaminicima, može prijeći na oralnu terapiju (32, 35).

### 7.4.3. Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su korisni kod pacijenata sa bronhospazmom, a to su najčešće pacijenti koji imaju respiratorne bolesti posebice astmu. Za liječenje pacijenata sa piskanjem u plućima koriste se inhalirani beta agonisti. Najbolje ih je primjeniti u nebulizatoru sa kisikom ili putem inhalatora sa razmaknicom koji isporučuje odmjerene doze (15,35). Može se koristiti albuterol ili kombinacija ipratropij bromid/albuterol, a u slučaju da je piskanje refraktorno na liječenje primjenjuje se IV magnezij u dozi sličnoj kao kod egzacerbacija astme, a doza IV magnezija koja se u većini istraživanja pokazala kao učinkovita u terapiji astme je 2g u bolusu. Inhalirani adrenalin putem nebulizatora sa kisikom primjenjuje se u slučajevima kada se sumnja na laringealni ili faringealni edem (15,35,38).

## 7.5. Imunoterapija

Izbjegavanje alergena se preporučuje kod svih pacijenata koji su imali anafilaktičku reakciju. Mnogi autori smatraju da je jedina strategija liječenja alergija na hranu stroga eliminacijska dijeta, ali ovaj pasivan pristup ne uzima u obzir rizik slučajnih reakcija zbog nehotičnog unosa hrane koja je odgovorna za reakciju. Aktivno liječenje alergija je imunoterapija specifičnim alergenima. Osim u liječenju alergije na hranu učinkovita je i u liječenju alergijskog konjuktivitisa, alergijskog rinitisa, alergijske astme te preosjetljivosti na otrove insekata (39,40,41).

Dijeli se obzirom na put primjene na oralnu imunoterapiju (OIT) pri kojoj se alergen proguta, sublingvalnu (SLIT) pri kojoj se alergen drži ispod jezika 2 minute te epikutanu imunoterapiju (EPIT) pri kojoj se flaster sa alergenom stavlja na kožu. Protokol OIT sastoji se od tri faze: početne faze eskalacije, faze povećanja doze te faze održavanja. Faza eskalacije obično traje 1 dan te se u toj fazi identificira početnu dnevnu dozu koja će se moći primjenjivati kod kuće. U fazi povećavanja doze dnevna doza se povećava svakih 15 dana dok se ne dosegne doza održavanja koju pacijenti trebaju nastaviti uzimati svaki dan. Nakon godine dana provodi se dvostruko slijepi placebo kontrolirani provokacijski test hranom, zlatni standard u dijagnostici alergije na hranu, da se utvrdi tolerancija (40,42). Zatim se dnevna doza prestane uzimati tijekom 4 do 12 tjedana i ponovno primjeni pri dvostruko slijepom kontroliranom provokacijskom testu hranom da se procijeni trajno nereagiranje na alergen, a ako ne dođe do reakcije postignuta je trajna tolerancija što znači da pacijent neće imati nikakvu reakciju na hranu koja je alergen. Ako nije došlo do tolerancije može se pokušati ostvariti desenzitizacija

pri kojoj se može sigurno uzeti hranu koja je uzrok, ali to će ovisiti o dnevnom unosu te hrane. OIT može postići desenzitizaciju, ali nema dokaza da dovodi do dugotrajne tolerancije (40). Jedna studija OIT jajem je pokazala kako se tolerancija povećava sa dužinom primjene OIT. Trajna tolerancija povećava se sa 27,5% nakon 2 godine na do 50% nakon 4 godine OIT (43). Nedavna meta-analiza i sustavni pregled literature (44) pokazali su da je primjenjivanje OIT kikirikijem (u odnosu na ne primjenjivanje OIT) rezultiralo povećanim rizikom od anafilaksije i korištenjem adrenalina te nije došlo do poboljšanja kvalitete života, međutim meta-analiza nije uključivala djecu predškolske dobi, te su podaci koji nisu skupljeni u randomiziranim kontroliranim istraživanjima („real world data”) pokazali suprotne rezultate (22). Istraživanje SLIT za alergiju na kikiriki pokazalo je da je trajna tolerancija postignuta u samo 11% pacijenata (45).

Rizik sistemskih reakcija veći je kod pacijenata koji su primali OIT u usporedbi s placebo, a lokalne reakcije uključuju oralni alergički sindrom ili abdominalnu bol. Dugotrajna nuspojava je eozinofilni ezofagitis. Njegova prevalencija je 2,7 do 30%., a varijabilnost je velika zbog toga što se gastroezofagealna biospija ne radi svim pacijentima sa gastrointestinalnim simptomima. Sporiji režim doziranja i niža doza održavanja, prema nedavnoj studiji, mogu izliječiti eozinofilni ezofagitis.

SLIT rjeđe ima sistemske nuspojave te su one blaže dok su lokalne reakcije česte, događaju se kod 7-40% pacijenata, a najčešća lokalna nuspojava je oralni alergijski sindrom.

Epikutana imunoterapija služi se flasterom Viaskin koji se primjenjuje na kožu. Protein koji je alergen rastopi se zbog vlage koja se stvara prirodnim transepidermalnim gubitkom vode ispod flastera te se nativni proteini koncentriraju blizu antigen prezentirajućih imunih stanica zbog povećane propusnosti stratum corneuma uzrokovane vlagom skupljenom ispod flastera. S obzirom da epidermis nije vaskulariziran eliminirana je sistemska apsorpcija alergena.

Sigurnost terapije se može povećati upotrebom obrađene hrane pogotovo kuhanih jaja i mlijeka jer se denaturacijom epitopa ili promjenom osjetljivosti na probavu zbog termalne obrade smanji njihova alergenost. Interakcija sa proteinima pšenice (gluten) također može smanjiti alergenost time što će se promijeniti topivost i bioraspoloživost (40).

## 7.6. Opservacija i prevencija

Vrijeme opservacije  $\geq 6$  h nakon rezolucije simptoma isključiti će pojavu sekundarne reakcije kod  $>95\%$  pacijenata, a duži periodi opservacije identificirati će više bifazičnih reakcija. Prema trenutnim relevantnim smjernicama kao optimalan period opservacije smatra se 6-12 sati (46).

Vjerojatnost za pojavu bifazične reakcije se povećava postojanjem određenih prediktora primjerice okidača kao što su lijekovi ili oralno uzete tvari te ako je okidač nepoznat (7). Međutim jedna je metaanaliza pokazala da je uz hranu kao okidač manje vjerojatan nastanak bifazične reakcije (47). Druge studije su pokazale povezanost urtikarije, proljeva, abdominalnih bolova, hipotenzije te piskanja i laringealnog edema sa bifazičnim reakcijama. Još neki rizici povezani s bifazičnom reakcijom su prijašnja epizoda anafilaksije, težina reakcije, kasni nastup simptoma, produženo trajanje inicijalne faze te dob između 6 i 9 godina kod djece (7). Prema tome opservacijski period treba prilagoditi pacijentima s obzirom na kliničke karakteristike anafilaktičke reakcije (47).

Uputnica za alergologa je potrebna ako se pacijent prezentira nakon reakcije pa se ne može potvrditi okidač reakcije. Dužnost alergologa je educirati pacijenta, uzeti detaljnu anamnezu, koordinirati dodatna testiranja, ponuditi dodatna savjetovanja o izbjegavanju alergena te dati pacijentu medicinsku identifikacijsku narukvicu (32).

Izbjegavanje alergena savjetuje se svim pacijentima koji su imali anafilaktičku reakciju. U nekim slučajevima potrebno je dodatno savjetovanje sa nutricionistom i liječnikom medicine rada (39).

Postoji mogućnost da će se razviti nova liječenja temeljena na Sirt6 molekuli za bolesti kod kojih mastociti imaju patogenetsku ulogu. Sirtuin 6 je o NAD-u ovisna deacetilaza koja dovodi do negativne regulacije FcERI signalizirajuće kaskade u mastocitima što je dokazano u in vitro te in vivo istraživanjima na životinjskim modelima (48).

## 8. ZAKLJUČAK

Anafilaktički šok je vazohipotonički šok koji najčešće nastaje kao posljedica anafilaktičke reakcije posredovane IgE. Oslobođanje vazoaktivnih tvari iz mastocita dovede do gubitka atrijske razlike tlaka. Česti su okidači hrana, lijekovi te otrovi insekata. Anafilaksija se najčešće očituje simptomima kože i sluznice te kardiovaskularnog sustava. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija.

Liječenje intramuskularnim adrenalinom potrebno je započeti bez odgode. Ako reakcija ne odgovara na liječenje adrenalinom primjenjuje se glukagon, metilensko modrilo ili drugi vazopresori. Osim adrenalina u akutnom zbrinjavanju pacijenta bitno je osigurati dišni put te primijeniti IV tekućine hipotenzivnim pacijentima. Nakon akutne reakcije, u liječenju se mogu koristiti i drugi lijekovi kao što su kortikosteroidi, antihistaminici te bronhodilatatori. Zbog mogućnosti nastanka bifazične reakcije pacijenti moraju ostati na opservaciji čija je dužina trajanja prema smjernicama 6-12 sati, ali je opservacijski period potrebno prilagoditi pacijentu s obzirom na kliničke karakteristike reakcije i postojanje čimbenika rizika za nastanak bifazične reakcije. Prije otpuštanja pacijenta koji je imao anafilaktičku reakciju uzimaju se laboratorijske pretrage koje mogu pomoći alergologu u postavljanju dijagnoze. Potrebno je pacijentu izdati recept za autoinjektor adrenalina te dati upute za njegovo korištenje. Pacijenti bi autoinjektor adrenalina trebali stalno imati uz sebe. Svim pacijentima se savjetuje izbjegavanje alergena. U posljednje vrijeme preporučuje se aktivno liječenje alergije imunoterapijom čiji je cilj postizanje trajne tolerancije alergena.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću kao mentoru prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvalila bih svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju.



## LITERATURA

1. Krčmová I, Novosad J. Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock. *Vnitr Lek.* 2019;65(2):149–56.
2. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 2018 Nov 9 [cited 2023 May 13]; Dostupno na: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0757>
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Knj. 1. 8., obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
4. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;53(01):4.
5. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, i ostali. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal.* listopad 2020.;13(10):100472.
6. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America.* listopad 2019.;66(5):995–1005.
7. Kraft M, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pföhler C, Renaudin JM, Bilò MB, i ostali. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* studeni 2020.;8(10):3388-3395.e6.
8. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, i ostali. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* studeni 2013.;68(11):1353–61.
9. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* lipanj 2018.;54(3):366–74.
10. Mikhail I, Stukus DR, Prince BT. Fatal Anaphylaxis: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Allergy Asthma Rep.* travanj 2021.;21(4):28.
11. Casas-Saucedo R, de la Cruz C, Araujo-Sánchez G, Gelis S, Jimenez T, Riggioni S, i ostali. Risk Factors in Severe Anaphylaxis: Which Matters the Most, Food or Cofactors? *J Investig Allergol Clin.* 20. srpanj 2022.;32:282–90.

12. Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, Pattanaik D, Yusin J, Krishnaswamy G. Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond. *Int J Mol Sci.* 21. srpanj 2021.;22(15):7785.
13. Kim SH, Ban GY, Park HS, Kim S chin, Ye YM. Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* ožujak 2016.;116(3):237-243.e1.
14. Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr.* 15. kolovoz 2021.;64(8):393–9.
15. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, i ostali. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* veljača 2022.;77(2):357–77.
16. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation.* lipanj 2021.;163:86–96.
17. Cianferoni A. Non-IgE-mediated anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* travanj 2021.;147(4):1123–31.
18. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant Roles of Basophils in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 23. travanj 2011.;29(1):45–69.
19. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* lipanj 2020.;58(3):342–65.
20. Beutier H, Gillis CM, Iannascoli B, Godon O, England P, Sibilano R, i ostali. IgG subclasses determine pathways of anaphylaxis in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* siječanj 2017.;139(1):269-280.e7.
21. Tedner SG, Asarnej A, Thulin H, Westman M, Konradsen JR, Nilsson C. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults—A review. *J Intern Med.* ožujak 2022.;291(3):283–302.
22. Abrams EM, Chan ES, Sicherer S. Peanut Allergy: New Advances and Ongoing Controversies. *Pediatrics.* 01. svibanj 2020.;145(5):e20192102.
23. Ruëff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology.* listopad 2020.;20(5):445–51.
24. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet.* siječanj 2019.;393(10167):183–98.
25. Stanić Benić M, Vlahović-Palčevski V. Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. *Medicina Fluminensis [Internet].* 2016 [cited 2023 June 23];52(1):28-36. Available from: <https://hrcak.srce.hr/152935>

26. Asyraf PA, Kusnadi IF, Stefanus J, Khairinisa MA, Abdulah R. Clinical Manifestations and Genetic Influences in Sulfonamide-Induced Hypersensitivity. *DHPS*. srpanj 2022.;Volume 14:113–24.
27. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, i ostali. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. ožujak 2020.;75(3):561–75.
28. Hermans M a. W, Otten R, Karim AF, van Maaren MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy! *Neth J Med*. ožujak 2018.;76(2):52–9.
29. De Feo G, Parente R, Triggiani M. Pitfalls in anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. listopad 2018.;18(5):382–6.
30. Hahn J, Trainotti S, Hoffmann TK, Greve J. Drug-Induced Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase 4 Results in Nearly Therapy Resistant Bradykinin Induced Angioedema: A Case Report. *Am J Case Rep*. 25. svibanj 2017.;18:576–9.
31. Korbi A, khaskhoussy A, Cherif O, Hajji A, Gaddab I, Chaabene A, i ostali. Anaphylactic shock due to patent blue: case report and review of literature. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2018. [citirano 13. svibanj 2023.];31. Dostupno na: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/31/7/full/>
32. Pflipsen MC, Vega Colon KM. Anaphylaxis: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 15. rujan 2020.;102(6):355–62.
33. Marković AS, Ivković-Jureković I, Dodig S, Batišta I, Zrinski-Topić R, Barberić M, i ostali. [CROATIAN GUIDELINES FOR IN VITRO DIAGNOSIS OF IgE MEDIATED HYPERSENSITIVITY]. *Acta Med Croatica*. 2015.;69(2):75–96.
34. DeTurk S, Reddy S, Ng Pellegrino A, Wilson J. Anaphylactic Shock. U: P. Stawicki S, Swaroop M, urednici. *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration [Internet]*. IntechOpen; 2020. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/clinical-management-of-shock-the-science-and-art-of-physiological-restoration/anaphylactic-shock>
35. McLendon K, Sternard BT. Anaphylaxis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482124/>
36. Carelli M, Seco M, Forrest P, Wilson MK, Vallely MP, Ramponi F. Extracorporeal membrane oxygenation support in refractory perioperative anaphylactic shock to rocuronium: a report of two cases. *Perfusion*. studeni 2019.;34(8):717–20.

37. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy: *Journal of Clinical Gastroenterology*. listopad 2001.;33(4):289–94.
38. Song WJ, Chang YS. Magnesium sulfate for acute asthma in adults: a systematic literature review. *Asia Pacific Allergy*. siječanj 2012.;2(1):76–85.
39. Davidson S. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd edition. Ralston S, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, urednici. Edinburgh: Elsevier; 2018.
40. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina*. 04. ožujak 2020.;56(3):111.
41. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. rujan 2018.;14(S2):53.
42. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. veljača 2018.;38(1):153–63.
43. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, i ostali. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. travanj 2016.;137(4):1117-1127.e10.
44. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, i ostali. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *The Lancet*. lipanj 2019.;393(10187):2222–32.
45. Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock AM, i ostali. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. svibanj 2015.;135(5):1240-1248.e3.
46. Kim TH, Yoon SH, Hong H, Kang HR, Cho SH, Lee SY. Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019.;179(1):31–6.
47. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. svibanj 2015.;3(3):408-416.e2.

48. Jang HY, Ha DH, Rah SY, Lee DH, Lee SM, Park BH. Sirtuin 6 is a negative regulator of FcεRI signaling and anaphylactic responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. siječanj 2022.;149(1):156-167.e7.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. lipnja 1997. u Dubrovniku. Završila sam OŠ Marina Getaldića i opći smjer Gimnazije Dubrovnik. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2017.godine. Tijekom studija bila sam članica CroMSIC-a (Međunarodne udruge studenata medicine u Hrvatskoj). Služim se engleskim, španjolskim i njemačkim jezikom.