

# Alergijske reakcije u perioperativnom razdoblju

---

**Stanišić, Anita**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:105:216054>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-05**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Stanišić**

**Alergijske reakcije u perioperativnom  
razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Stanišić**

**Alergijske reakcije u perioperativnom  
razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

## **IZJAVA**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, pod vodstvom doc.dr.sc. Daniele Bandić Pavlović, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

# POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

NMB- Neuromuskularni blokatori

Ig- Imunoglobulin ( 5 razreda: IgG, IgA, IgM, IgE i IgD)

Fab fragment- dio protutijela na koji se veže antigen (eng. antigen-binding fragments)

Fc fragment- dio protutijela koji određuje njegova biološka svojstva i svrstava ga u određenu skupinu (eng. fragment crystallizable region)

NK stanice- prirodnoćubilačke stanice (eng. natural killer cells)

Th stanice- pomoćnički limfociti T (eng. T helper cells)

C (1-9) protein- komponente komplementskog sustava

Da- dalton, jedinica atomske mase

APC- antigen- prezentirajuća stanica (eng. antigen-presenting cell)

IL- interleukin

CD biljezi- diferencijacijske površinske molekule (eng. cluster of differentiation)

H (1-4) receptor- histaminski receptor

NO- dušikov oksid

ECF-A- eozinofilni kemotaktički faktor A (eng. eosinophil chemotactic factor)

PMN- polimorfonuklearni neutrofili

PAF- faktor aktivacije trombocita (eng. platelet-activating factor)

EAACI- Europska akademija za alergiju i imunologiju (eng. European Academy of Allergy and Immunology)

ARDS- akutni respiratorni distress sindrom (eng. acute respiratory distress syndrome)

TNF- faktor tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor)

GI trakt- gastrointestinalni trakt

NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

ABO sustav krvnih grupa

MAC- kompleks koji napada membranu (eng. membrane attack complex)

ADCC reakcija- stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (eng. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)

CR1 receptor- receptor za komplement tipa 1 (eng. complement receptor type 1)

IFN- interferon

AML- akutna mijeloična leukemija

RAST- radioalergosorbentni test

SPT- kožni ubodni test (eng. skin- prick test)

IDT- intradermalni test

DPT- test provokacije lijekom (eng. drug provocation test)

EKG- elektrokardiogram

DRP- digitorektalni pregled

CRP- C-reaktivni protein

SSRL- bolest nalik serumskoj reakciji (eng. serum sickness-like reactions)

SJS- Stevens-Johnson sindrom

TEN- toksična epidermalna nekroliza

GABA- gama aminomaslačna kiselina (eng. gamma-aminobutyric acid)

CNS- centralni živčani sustav (eng. central nervous system)

LA- lokalni anestetici

PABA- paraaminobenzojeva kiselina (eng. para-aminobenzoic acid)

ELISA- enzimski imunotest (eng. enzyme-linked immunosorbent assay)

COX- ciklooksigenaza

HES- hidroksietil škrob (eng. hydroxyethyl starch)

BAT- test aktivacije bazofila (eng. basophil activation test)

DIAR- dekstranima izazvana alergijska reakcija

KHD- klorheksidin

ECMO- izvantjelesne membranske oksigenacije (eng. extracorporeal membrane oxygenation)

IU- međunarodna jedinica - IJ (eng. International unit)

ACLS- napredno održavanje života (eng. Advanced Cardiopulmonary Life Support)

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	i
SUMMARY .....	ii
1. UVOD .....	1
2. VRSTE ALERGIJSKIH REAKCIJA U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU .....	2
2.1. Imunološki sustav .....	2
2.2 Anafilaktička ili rana preosjetljivost (tip I) .....	5
2.3. Citotoksična preosjetljivost ovisna o protutijelima (tip II).....	11
2.4. Preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima (tip III) .....	12
2.5. Preosjetljivost ovisna o stanicama (tip IV).....	13
3. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	14
3.1. „In vitro“ .....	14
3.1.1. Histamin.....	14
3.1.2. Triptaza .....	14
3.2. Testovi za dokazivanje uzročnika alergijske reakcije .....	15
3.2.1 Specifični IgE.....	15
3.2.2. Esej bazofilnih stanica .....	15
3.3. „In vivo“- kožni testovi .....	15
3.3.1. Test provokacije lijekom (DPT) .....	16
4. LIJEKOVI I TVARI U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU KOJE NAJČEŠĆE UZROKUJU ALERGIJSKU REAKCIJU .....	16
4.1. Neuromuskularni blokatori (NMB).....	17
4.2. Lateks.....	23
4.3. Antibiotici .....	26
4.3.1. Beta- laktami .....	26
4.3.2. Sulfonamidi.....	27
4.3.3. Glikopeptidi .....	28
4.3.4. Ostali .....	28
4.3.5. Kliničke manifestacije antibiotskih alergijskih reakcija .....	28
4.3.5.1. Tip I – rana reakcija.....	28
4.3.5.2. Tip II, III i IV – kasne reakcije.....	29
4.4 Intravenski anestetici .....	30



4.4.1. Barbiturati .....	31
4.4.2. Etomidat .....	32
4.4.3. Propofol.....	32
4.4.4. Benzodiazepini.....	33
4.5. Lokalni anestetici.....	34
4.5.1. Tip I reakcije .....	36
4.5.2. Tip IV reakcije .....	36
4.5.3. Ne-imunološka (pseudoalergijska) anafilaktička reakcija .....	37
4.6. Inhalacijski anestetici .....	38
4.7. Analgetska sredstva .....	38
4.7.1. Opioidi .....	38
4.7.2. Aspirin i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) .....	39
4.8. Plazma ekspanderi - koloidi .....	40
4.8.1. Želatina .....	40
4.8.2. HES .....	40
4.8.3. Dekstrani .....	41
4.8.4. Albumini .....	41
4.9. Ostalo.....	41
4.9.1. Klorheksidin.....	41
4.9.2. Povidon- jod.....	43
5. TERAPIJA .....	44
5.1. Terapija lijekovima.....	45
5.2. Algoritam.....	49
6. ZAKLJUČAK .....	52
ZAHVALA.....	53
LITERATURA.....	54
ŽIVOTOPIS .....	61

# SAŽETAK

## Alergijske reakcije u perioperativnom razdoblju

Anita Stanišić

Alergijska reakcija je pretjerani imunološki odgovor na antigen kod prethodno senzibilizirane osobe. Postoje četiri osnovna tipa alergijskih reakcija koje uključuju humoralnu ili staničnu imunost. U perioperativnom razdoblju one su vrlo česta i ozbiljna komplikacija zbog brojnih lijekova i tvari koje anesteziolog upotrebljava, a vrlo je važno da na vrijeme prepozna i liječi anafilaktičku reakciju zbog neposredne životne ugroženosti. Upravo je zato tom tipu reakcije pridana najveća pažnja u radu. Anafilaktička reakcija prezentira se na različite načine, a najčešće kožnim, respiratornim i kardiovaskularnim simptomima. Neuromuskularni blokatori (NMB) smatraju se najčešćim uzročnikom alergijske reakcije u perioperativnom razdoblju jer oslobađanje histamina mogu izazvati neovisno i putem IgE protutijela. Drugi važan uzročnik je lateks zbog njegove široke uporabe i različitih tipova alergije do kojih može dovesti, od anafilaktičke reakcije do kontaktnog dermatitisa. Učestali uzročnik su antibiotici primijenjeni perioperativno, a mogu dovesti do imunološki ili neimunološki posredovane alergijske reakcije. Analgetici, osobito opioidi direktnim učinkom na mastocite oslobađaju histamin i dovode do ozbiljnih simptoma. Intravenski anestetici i plazma ekspanderi nisu toliko učestali uzročnici, dok su prave alergijske reakcije izazvane lokalnim i inhalacijskim anestheticima izuzetno rijetke. Nakon što se alergijska reakcija (anafilaktičkog tipa) prepozna liječi se po smjernicama koje uključuju prekid davanja lijeka za koji sumnjamo da je mogući uzročnik ili dodir s lateksom, intenzivnu respiratornu i kardiovaskularnu potporu, primjenu adrenalina, antihistaminika i kortikosteroida. Vrlo je važno provesti testiranje na moguće alergene „in vitro“ i „in vivo“ testovima, postaviti dijagnozu alergije i razgovarati sa pacijentom kako bi se izbjegli recidivi alergijske reakcije. Takva prevencija važna je za smanjenje morbiditeta i mortaliteta u perioperativnom razdoblju.

Ključne riječi: alergijske reakcije, anafilaktička reakcija, neuromuskularni blokator

# SUMMARY

## Allergic reaction during the perioperative period

Anita Stanišić

An allergic reaction is an exaggerated immunological response to antigenic stimulation in a previously sensitized person. There are four main types of allergic reactions which include humoral or cell-mediated immunity. During the perioperative period, these reactions are common and serious causes of perioperative complications due to the numerous drugs anesthesiologists routinely administer. Therefore, anesthesiologists must be able to quickly recognize and treat anaphylaxis, the most life-threatening form of an allergic reaction. That is why this work focuses on anaphylaxis. Clinical manifestations of an allergic reaction vary widely. However, the most common symptoms are cutaneous, respiratory, and cardiovascular. Neuromuscular blocking agents (NMBA) are considered the leading drugs responsible for hypersensitivity reactions during anesthesia because they can cause IgE-mediated or non-IgE-mediated histamine release. The second most common cause of various hypersensitivity reactions, from anaphylaxis to contact dermatitis, is latex due to its widespread use. A frequent cause of immunologic or non-immunologic allergic reactions are antibiotics that are administered perioperatively. Opioids can elicit non-immunological histamine release from mast cells and cause serious symptoms. Intravenous anesthetics and colloids are not so common, while local and inhalational anesthetics are an extremely rare cause of allergic reactions. The treatment of anaphylaxis, after diagnosis, includes discontinuation of the presumptive drug and latex, aggressive pulmonary and cardiovascular support, as well as the administration of epinephrine, antihistamine, and corticosteroid drugs. It is very important to identify and confirm the offending drug using “*in vitro*” or “*in vivo*” tests and discuss the results with the patient to avoid recurrences. This kind of prevention is significant in avoiding morbidity and mortality during the perioperative period.

Key words: allergic reaction, anaphylaxis, neuromuscular blocking agents

# 1. UVOD

U perioperativnom razdoblju vrlo važna, a moguća komplikacija su alergijske reakcije [1]. Alergijska reakcija je pretjerani imunološki odgovor organizma na antigen kod prethodno senzibiliziranih osoba. Antigen ili alergen može biti protein, polipeptid ili manja strana molekula, tvar sama po sebi, kao i njen metabolit. Za proces senzibilizacije osoba mora biti prethodno izložena toj tvari bilo putem gastrointestinalnog sustava, kože, oka, dišnog sustava, intravenske ili intramuskularne primjene, peritonelano [2]. Da bi došlo do imunološke reakcije važan je kontakt između antigena i humoralnog (protutijela) ili staničnog (efektorske stanice) dijela imunološkog sustava. Gell i Coombs su definirali četiri osnovna tipa reakcije (tip 1 do 4), ovisno o vrsti antigena i dijelu imunološkog sustava koji sudjeluju u njima [1].

U perioperativnom razdoblju anesteziolozi svakodnevno koriste mnoge lijekove. Od anestetika preko antibiotika do transfuzijskih preparata. Svi oni posjeduju potencijal za izazivanje alergijskih reakcija u pacijenata koje ponekad mogu biti čak i pogubne. Nekada određena tvar može izazvati više od jednog tipa alergijske reakcije kao npr. lateks. Reakcije na dotične lijekove, odnosno preparate, mogu se svrstati u dvije velike grupe. Kod prve se radi o reakcijama ovisnim o dozi i povezanim s farmakološkim svojstvima lijeka i/ili njihovih metabolita. Druga skupina reakcija ne pokazuje ovisnost o dozi ili farmakološkim svojstvima lijeka. Brzo prepoznavanje i pravilno liječenje alergijskih reakcija za vrijeme anestezije zahtjeva multidisciplinarni pristup s brzom reakcijom anesteziologa koji će pružiti pravu pomoć [3].

## 2. VRSTE ALERGIJSKIH REAKCIJA U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU

### 2.1. Imunološki sustav

Imunološki sustav prvenstveno služi u obrani domaćina od patogena i uklanjanju stranih tvari, antigena, iz organizma. Antigeni mogu biti sastavljeni od proteina i/ili ugljikohidrata, a domaćinu su strani. Domaćin prepoznaje molekule iste ili slične vlastitima i na njih ne nastaje imunološka reakcija, tj. tolerira ih, a to se naziva „self-tolerance“. Problem može nastati, ako je imunološki sustav disfunkcionalan i prestane tolerirati vlastite molekule, te ih prepoznaje kao antigene što dovodi do nastanka autoimunih bolesti. Imunološki odgovor sastoji se od humoralnog (posredovan protutijelima) i citotoksičnog (posredovan stanicama) mehanizama obrane. Humoralna imunost uključuje protutijela i proteine, kao npr. sustav komplementa, koja direktno ili u suradnji sa staničnom imunosti dovode do oštećenja stanica i lize. U stanično posredovanoj imunosti sudjeluju stanice imunološkog sustava koje mogu direktno oštetiti i ukloniti patogene i stanice [1].

Kao dio humoralnog odgovora stvaraju se protutijela i proteinski medijatori, citokini i kemokini koji za vrijeme upalne reakcije služe kao kemotaktični čimbenici koji privlače ostale upalne stanice na mjesto ozljede ili infekcije. Oni dovode do proupalnog odgovora povećavajući tjelesnu temperaturu i kapilarnu propusnost, te na taj način omogućuju migraciju i dijapedezu upalnih stanica. Također djeluju prokoagulabilno, uzrokuju bol, crvenilo, oteklinu najčešće lokalno, iako, mogu dovesti do sistemskog odgovora ovisno o veličini ozljede. Protutijela su specifični imunoglobulini (Ig) koji prepoznaju i vežu se za antigene. Sastavljeni su od dva laka i dva teška lanca povezana disulfidnim vezama. Fab fragment Ig služi za vezanje antigena, dok je Fc fragment odgovoran za klasifikaciju Ig u pet različitih klasa (IgG, IgA, IgM, IgE i IgD). Kada se antigen veže za Fab fragment dolazi do konformacijskih promjena u molekuli imunoglobulina i aktivacije različitih tipova stanica imunološkog sustava (npr. proliferacije limfocita i diferencijacije u plazma stanice, degranulacije mastocita, aktivacije komplementa) [1].

Stanična imunost uključuje različite tipove stanica imunološkog sustava. Tu se ubrajaju limfociti T i limfociti B, efektorske stanice (makrofazi i polimorfonuklearne stanice). Limfociti T imaju receptore na koje se vežu strani antigeni i dovode do izlučivanja medijatora koji reguliraju imunosni odgovor. Postoji nekoliko podtipova limfocita T: pomoćničke,

regulacijske i citotoksične T stanice, te NK (natural killer) stanice. Pomoćničke stanice (Th) dijele se na Th1 i Th2, te posreduju u aktivaciji efektorskih stanica. Regulacijski limfociti imaju važnu ulogu u supresiji imunološkog odgovora, a citotoksične stanice uništavaju mikroorganizme. NK stanice imaju sposobnost aktivacije bez prethodne stimulacije antigenom. B limfociti se nakon aktivacije pomoćničkim i regulacijskim limfocitima diferenciraju u plazma stanice i proizvode specifična protutijela [1].

Efektorske stanice imaju funkciju uništavanja stanica nakon procesa opsonizacije (depozicija protutijela ili komplementa na površinu stranih stanica). One migriraju na mjesto upale posredstvom kemotaktičkih faktora (kemokina, citokina, komplementa). Monociti i makrofazi imaju ulogu ingestije i obrade antigena prije nego li ga predoče limfocitima. Makrofazi proizvode medijatore kojima facilitiraju limfocite B i T na imunski odgovor [1].

U polimorfonuklearne leukocite ubrajaju se neutrofil, bazofil, eozinofil i mastocit. Neutrofil se prvi javlja na mjestu upale gdje dolazi do degranulacije i produkcije hidroksilnih radikala, superoksid i hidrogen peroksida, a oni posjeduju antimikrobna svojstva. Eozinofil su bitni u svladavanju parazitarne infekcije, tumora, te posreduju u alergijskim reakcijama. Bazofil na svojoj površini imaju receptore za IgE i djeluju slično kao mastocit. Mastocit su stanice odgovorne za reakciju preosjetljivosti tipa I, a na njihovoj površini se također nalaze receptori za IgE koji vežu specifične antigene. Nalaze se perivaskularno u koži, plućima i crijevima. Nakon njihove aktivacije otpuštaju se upalni medijatori i može se pokrenuti cijela kaskada alergijske reakcije tipa I [1].

Proteinski dio imunološkog sustava podrazumijeva citokine, interleukine i sustav komplementa. Citokini su molekula koje sintetiziraju makrofazi kao sekundarne glasnice i uloga im je aktivacija endotelne stanice i leukocita. Interleukini su polipeptidi koje sintetiziraju limfociti T kao stanični odgovor i na taj način oni aktiviraju stanice imunološkog i neimunološkog sustava. Imaju važnu regulatornu funkciju, a svoj učinak ostvaruju vezanjem na specifične receptore upalnih stanica i krvnih žila. Sustav komplementa aktivira se kao odgovor humoralnog imunskog sustava na vezanje antigena i protutijela. Sadrži oko dvadeset različitih proteina koji se vežu za aktivirana protutijela, ostale sastavnice komplementa ili staničnu membranu [1]. Komplement se može aktivirati klasičnim putem ovisno o protutijelu (IgM, IgG) koje veže antigen (preko C1 proteina), alternativnim putem preko properidina, faktora H i faktora koji ubrzava raspad (preko C3 proteina), te lektinskim putem koji je neovisan o protutijelima (sličan klasičnom putu) [4].

Imunološki odgovor u brzini nastanka može varirati od brzo nastupajućeg, kao u slučaju anafilaksije, pa sve do trajanja od nekoliko dana. Ima sposobnost pamćenja antigena mnogo godina, osobito poslije postupka imunizacije i na taj način sudjeluje u obrani organizma [1].

Antigeni su molekule koje stimuliraju imunološki sustav (proizvodnju protutijela ili stvaranje limfocita). U anesteziologiji se primjenjuje samo mali broj antigena u obliku cjelovitih molekula, kao što su polipeptidi (protamin, lateks) ili makromolekule (dekstrani). Ostali lijekovi koji se koriste su male molekule, veličine do 1,000 Da. Da bi takve molekule izazvale imunološku reakciju moraju postati imunogene, tj. vezati se za cirkulirajuće proteine ili tkivne mikromolekule (kompleks haptent-makromolekula). Tvari male molekularne mase kao antibiotici ili njihovi metaboliti vezanjem za proteine ili stanične membrane u domaćinu postaju haptenti i senzibiliziraju pacijenta. Haptenti sami po sebi nisu antigeni. Za neke se lijekove (penicilloyl-ni derivat penicilina) i njihove metabolite smatra da vezanjem na makromolekule mogu postati antigeni, iako to nije još dokazano [1].

U slučaju pretjeranog odgovora imunološkog sustava nastaju reakcije preosjetljivosti, tj. alergijske reakcije. Opisana su četiri osnovna tipa reakcija čiji mehanizam nastanka je različit ovisno o antigenu i koji je dio imunološkog sustava uključen [1,2]. U tablici 1. prikazana je podjela hipersenzitivnih reakcija u 4 tipa [2].

**TABLICA 1. PRIKAZ 4 TIPA HIPERSENZITIVNIH REAKCIJA**

<b>HIPERSENZITIVNE REAKCIJE</b>	
<b>TIP I</b>	ATOPIJA
	URTIKARIJA- ANGIOEDEM
	ANAFILAKSA
<b>TIP II</b>	HEMOLITIČKO TRANSFUZIJSKE REAKCIJE
	AUTOIMUNA HEMOLITIČKA ANEMIJA
	HEPARINOM INDUCIRANA TROMBOCITOPENIJA
<b>TIP III</b>	ARTHUSOVA REAKCIJA
	SERUMSKA BOLEST
	AKUTNI HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS
<b>TIP IV</b>	KONTAKTNI DERMATITIS
	TUBERKULIN HIPERSENZITIVITET
	KRONIČNI HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS

## 2.2 Anafilaktička ili rana preosjetljivost (tip I)

U alergijskoj reakciji tipa I ili ranoj preosjetljivosti nakon vezanja antigena na IgE dolazi do otpuštanja histamina i ostalih upalnih medijatora iz mastocita i bazofila [5].

Da bi došlo do alergijske reakcije pacijent (koji je genetski predisponiran) prvo mora biti senzibiliziran na specifični alergen. To znači da alergenu mora biti prethodno izložen najčešće putem respiratornog ili probavnog sustava, nakon čega je obrađen pomoću antigen prezentirajućih stanica (APC) kao što su makrofazi, B limfociti, dendritičke stanice i predočen u limfnim čvorovima naivnim pomoćničkim limfocitima T (Th). Nakon prvog kontakta naivni limfociti T (Th) se diferenciraju u svoje podtipove, u ovom slučaju u Th2 pomoćničke limfocite. Te stanice počinju producirati interleukine (IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13). IL-5 potiče na proizvodnju eozinofila i njihovu aktivaciju, IL-9 ima važnu ulogu u aktivaciji mastocita, a IL-4 i IL-13 su važni za diferencijaciju B limfocita u plazma stanice i proizvodnju antigen specifičnih protutijela klase IgE [5].

B limfociti da bi počeli produkciju IgE protutijela, najprije moraju obraditi i predočiti antigen na svojoj površini pomoćničkim limfocitima T (Th), potom se limfocit B vezati pomoću liganda CD40 na površinu limfocita T. Limfocit T zatim započinje produkciju IL-4 i IL-13 što dovodi do „prekapčanja“ protutijela klase IgM u klasu IgE [5].

Fc fragment stvorenih protutijela velikim se afinitetom veže za receptore na površini tkivnih mastocita i cirkulirajućih bazofila. Nakon ponovnog izlaganja istome antigenu dolazi do njegovog vezanja za Fab fragment protutijela na stanicama, te izaziva degranulaciju mastocita i otpuštanje upalnih medijatora. U najvećoj mjeri se na kraju otpuštaju histamin, triptaza, proteoglikani (heparin i hondroitin sulfat) i karboksipeptidaza, uz to se u povećanoj količini stvaraju prostaglandin (D2) i leukotrieni (B4, C4, D4, E4 i faktor aktivacije trombocita). Svi medijatori zajedno ostvaruju učinke vazodilatacije, povećane kapilarne propusnosti, kontrakciju glatkih mišića i mukoznu sekreciju [2].

U tablici 2. Prikazane su skupine upalnih medijatora, njihovi glavni predstavnici i učinci na ciljne organe ili stanice [1,2,30].



**TABLICA 2. PRIKAZ SKUPNA UPALNIH MEDIJATORA, GLAVNIH PREDSTAVNIKA I NJIHOVI UČINCI**

<b>Skupine upalnih medijatora</b>	<b>Glavni predstavnici</b>	<b>Učinak</b>	
<b>Histamin</b>	H1 receptor	Otpuštanje NO iz stanica endotela krvnih žila Povećava kapilarnu propusnost, kontrakciju dišnog puta i kontrakciju glatkog mišićja	
	H2 receptor	Povećava gastričnu sekreciju, vazodilataciju, inhibira mastocite	
	H3 receptor	Presinaptički receptori u mozgu, mijenteričkom pleksusu	
	H4 receptor	Kemotaktički učinci na eozinofile i mastocite, modulacija produkcije dotičnih stanica, djelomično posreduju učinke histamina na proizvodnju citokina	
<b>Peptidni medijatori anafilaksije</b>	ECF-A (eozinofilni kemotaktički faktor)	Polipeptid male molekularne mase	Kemotaksija eozinofila (otupštaju histamin i leukotriene)
	Neutrofilni kemotaktički faktor		Kemotaksija neutrofila (odgovorni za ponovni nastup anafilaksije)
<b>Metaboliti arahidonske kiseline</b>	Leukotrieni (C4, D4, E4)	Mastociti iz arahidonske kiseline putem lipooksigenaze ili ciklooksgenaze	Bronhokonstrikcija, povećana kapilarna propusnost, vazodilatacija, koronarna vazokonstrikcija, depresija miokarda
	Prostaglandini		Vazodilatacija, bronhospazam, plućna hipertenzija, povećana kapilarna propusnost
	Tromboksan B2	Mastociti i PMN metaboliziraju iz trmboksana A2	Plućna hipertenzija
<b>Kinini</b>	Mali peptidi	Mastociti i bazofili	Vazodilatacija, povećana kapilarna propusnost, bronhokonstrikcija, stimulacija vaskularnog endotela na oslobađanje prostaciklina i NO
<b>Faktor aktivacije trombocita (PAF)</b>	Lipid sintetiziran „de novo“	Mastociti	Agregacija i aktivacija trombocita i leukocita (otpuštanje upalnih medijatora)

Te reakcije se mogu podijeliti u dvije skupine: atopijske koje poglavito zahvaćaju kožu i respiratorni sustav i neatopijske. U prve ubrajamo atopijski dermatitis, alergijski rinitis i alergijsku astmu. U neatopijske reakcije spadaju urtikarija, angioedem i anafilaktička reakcija. One mogu biti različitog opsega i jačine, pa tako zahvatiti samo jedan organski sustav kao npr. urtikarija ili biti nešto većeg opsega kao angioedem pa sve do životno ugrožavajuće reakcije velikog opsega (anafilaktička reakcija) [2].

Anafilaksija je kao pojam utjelovljena 1902. godine od strane Nobelovaca Poiter i Richeta koji su opisali postupak kojim su tretirali psa aktinotoksinom (otrov meduze), te nakon 14 dana ponovno manjom dozom nakon čega pas ugiba [6]. Grčki profilaksa znači „zaštita“, dok anafilaksija znači „suprotna zaštita“ [7]. Anafilaktička reakcija nastaje kada antigen u dodiru sa imunoglobulinom IgE izazove otpuštanje proinflammatory tvari iz bazofila i mastocita [2].

Drugi bitan pojam je anafilaktoidna reakcija koja je posredovana neimunološkim otpuštanjem upalnih medijatora mastocita i/ili bazofila kao rezultat direktne aktivacije komplemenata ili posredstvom IgG-a što dovodi do otpuštanja sličnih medijatora upale. No, klinički znakovi vrlo su slični anafilaktičkoj reakciji [2,8,9].

Pojmovi anafilaksija i anafilaktoidna reakcija često se zamjenjuju. Kako u literaturi, tako i u svakodnevnoj primjeni. Zbog toga EAACI (European Academy of Allergy and Immunology) predlaže da se anafilaktičke reakcije podjele u alergijske i nealergijske anafilaktičke reakcije [10]. Alergijske reakcije se dalje dijele na IgE posredovane i IgE neposredovane [10,11]. Ova dva pojma se vrlo lakomo koriste što dovodi do konfuzija pri klasificiranju i opisivanju pojedinih reakcija na lijekove [12,13]. Zbog toga je Lexenair grupa predložila kako bi sve reakcije trebale biti opisivane kao anafilaktoidne ukoliko imunološki mehanizam nije potvrđen [14].

Točnu incidenciju anafilaktoidnih i anafilaktičkih reakcija teško je procijeniti. Incidencije se kreću od 1 na 3,500 do 1 na 13,000 [15,16]. Druga istraživanja kažu da se incidencije kreću između 1 na 10,000 i 1 na 20,000 [17]. Najčešći uzročnici anafilaksije su miorelaksansi i u zadnjih 20-ak godina lateks [18,19]. Mortalitet se kreće oko 3.4%. Ukupni mortalitet u općoj anesteziji kao rezultat anafilaktičkih reakcija iznosi 4.3% [20,21]. Prevalencija bronhalne hiperreakcije iznosi oko 10%, što predstavlja visok rizik za preoperativni bronhospazam kod kojeg je incidencija u anesteziji između 0.17% do 20%,

ovisno o studiji [22-25]. Opstruktivne bronhalne reakcije povećavaju se proporcionalno zadnjoj ataki astme [22,25,26]. Trahealna intubacija, bronhoskopija i endobronhalna biopsija povećavaju rizik za intraoperativni bronhospazam [27]. Teške reakcije tijekom operativnog zahvata pripisuju se u 40% do 70% IgE imunološko posredovanih reakcija, koje pridonose mortalitetu i morbiditetu [28,29].

Vrlo je važno na vrijeme prepoznati simptome i znakove koji ukazuju da se radi o mogućoj anafilaktičkoj reakciji. U kardiovaskularnom sustavu prezentira se hipotenzijom, tahikardijom i aritmijama. Ti simptomi nastaju zbog vazodilatacije i povećane kapilarne propusnosti, smanjenja perifernog vaskularnog otpora, koronarne hipoperfuzije sa hipoksemijom što promovira nastup aritmija i ishemiju miokarda. U respiratornom sustavu javljaju se problemi sa gornjim i donjim dišnim putem. Faringealni, laringealni i trahelani edem dovode do opstrukcije gornjeg dišnog puta, dok bronhospazam i mukozna sekrecija dovode do opstrukcije donjeg dišnog puta. Simptomi i znakovi su kašalj, hipoksija, bronhospazam, dispneja, plućni edem. Osim ova dva sustava zahvaćena je i koža na kojoj se javljaju urtikarija, pruritus i angioedem lica [1,2,3]. U tablici 3. prikazani su simptomi i znakovi anafilaktičke reakcije po zahvaćenim organskim sustavima [1,2].

Anafilaktička reakcija može nastupiti odmah po dodiru sa antigenom, a nekada može biti i odgođen nastup na 2 do 20 minuta. Težina simptoma i tijek nastupa anafilaksije ovise o pojedinom pacijentu [1,2,3,30].

**TABLICA 3. SIMPTOMI I ZNAKOVI ANAFILAKTIČKE REAKCIJE**

<b>SUSTAV</b>	<b>SIMPTOMI</b>	<b>ZNAKOVI</b>
<b>kardiovaskularni</b>	vrtočlavica slabost retrosternalna bol	dizorijentacija, hipotenzija, tahikardija, aritmije, smanjeni perifreni vaskularni otpor, kardijalni arest, plućna hipertenzija
<b>respiratorni</b>	dispneja nelagoda u prsima	kašalj, „wheezing“, laringealni edem, plućni edem, ARDS
<b>kožni</b>	pruritus pečenje trnci	urtikarija, crvenilo „flushing“, periorbitalni i perperioralni edem

Anafilaktoidne reakcije nisu imunološki posredovane, odnosno neovisne su o IgE. Te reakcije su pseudoalergijske. Anafilaktoidne reakcije posredovane su aktivacijom komplementa i/ili bradikininina i direktnom aktivacijom mastocita i/ili bazofila, nakon čega dolazi do otpuštanje histamina. Ono je ovisno o dozi lijeka i najpotentniji lijekovi koji potenciraju otpuštanje histamina su morfij i gotovo svi neuromuskularni blokatori [31].

Neovisno o inicijalnom uzroku i mehanizmu reakcije dolazi do aktivacije tirozin kinaze i influksu kalcija u mastocite i bazofile sa rezultirajućom degranulacijom i ispuštanjem medijatora upale: histamina, triptaza, kinaza, karboksipeptidaze A3 i proteoglikana. Kasnije dolazi do sinteze i otpuštanja citokina i kemokina: IL-6, IL-33, TNF- $\alpha$ , koji su kasni medijatori upale. Glavni proces koji dovodi do simptoma anafilaksije na raznim organskim sustavima je otvaranje endotelne membrane zahvaljujući Gq/G11 signalizacijskom putu [31].

Tijekom opće anestezije anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije ne mogu se razlikovati, prema Mertes et al. [14]. Simptomi su brzo progresivni s zahvaćanjem više organskih sustava. Preko kože (pruritus, urtikarija, angioedem), očiju (konjunktivitis), gornji i donji dišni putevi (rinitis, bronhokonstrikcija, „wheezing“, dispneja), GI trakt (vomitus, dijareja, abd. kolike) i sve do kardiovaskularnog kolapsa i smrti [9].

Glavni problem pravilne dijagnoze predstavlja činjenica da se pacijent nalazi u općoj anesteziji i nije u mogućnosti žaliti se na kožne simptome kao svrbež i/ili „flushing“ [19]. Najčešći simptomi koji se mogu prepoznati su oslabljeni puls, otežana inflacija pluća i pad u saturaciji kisikom. No, prema jednoj studiji kliničke manifestacije kod anafilaktičke reakcije bile su mnogo teže nego kod anafilaktoidnih reakcija dok su kožne reakcije bile češće kod anafilaktoidnih reakcija [3]. U tablici 4. navedeni su najčešći uzroci anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije [3].

**TABLICA 4. NAJČEŠĆI UZROCI ANAFILAKTIČKE I ANAFILAKTOIDNE REAKCIJE**

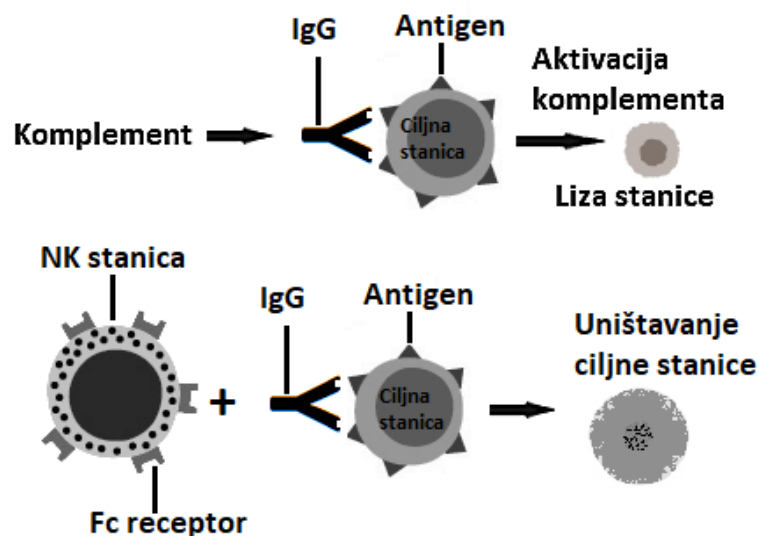
<b><i>UZROCI ANAFILAKTIČKE I ANAFILAKTOIDNE REAKCIJE</i></b>	
<u><i>ANAFILAKTIČKA REAKCIJA NA POLIPEPTIDE</i></u>	<p><b>otrovnice</b> (ognjeni mrav, zmije, meduze)  <b>alergeni u zraku</b> (pelud, gljivice)  <b>hrna</b> (kikirikij, mlijeko, jaja, plodovi mora)  <b>enzimi</b> (tripsin, streptolinaza, asparaginaza) heterologni  <b>serum</b> (tetanus antitoksin, antivenin)  <b>humani proteini</b> (inzulin, vasopresin, serum)</p>
<u><i>ANAFILAKTIČKA REAKCIJA NA HAPTENSKE NOSIOCE</i></u>	<p><b>antibiotici</b> (penicilin, cefalospotini, sulfonamidi)  <b>dezinficijensi</b> (klorheksidin, etilenov oksid)  <b>lokalni anestetici</b> (prokain)</p>
<u><i>ANAFILAKTOIDNA REAKCIJA</i></u>	<p><b>opioidi</b> (morfin, meperidin)  <b>hipnotici</b> (ptopofil, tiopental)  <b>miorelaksansi</b> (rokuronij, sukcinilkolin, cisatrakurij)  <b>sintetičke membrane</b> (hemodijaliza)  <b>NSAID konzervansi</b> (sulfiti, benzoati)  <i>protamin, dekstran, steroidi, idiopatski</i></p>

### 2.3. Citotoksična preosjetljivost ovisna o protutijelima (tip II)

Alergijska reakcija tipa II nastaje direktnim vezanjem protutijela klase IgG ili IgM na antigen koji se nalazi na površini stranih stanica (opsonizacija) i na taj način omogućuje njenu fagocitozu. Nakon vezanja protutijela može se aktivirati sustav komplementa. Antigen može biti sastavni dio stanične membrane, kao npr. A ili B antigen na površini eritrocita u ABO sustavu krvnih grupa ili se radi o haptenu ili antigenu koji se adsorbira na površinu stanice i na taj način postaje antigen i izaziva produkciju protutijela, primjer je autoimuna hemolitička anemija [1,32].

Ovaj se tip reakcija naziva citotoksičan jer nastaje oštećenje stanica domaćina jednim od tri moguća mehanizma. Nakon aktivacije sustava komplementa dolazi do a) stvaranja anafilatoksina C5a koji kemotaktički djeluje na fagocite, b) stvaranja ulomka C3b koji opsonizacijom olakšava fagocitozu (fagociti imaju receptore za taj ulomak), c) izravne lize stanica aktivacijom kompleksa koji napada membranu (MAC) C5b-9. Osim toga moguća je i ADCC reakcija (stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima) zbog protutijela koja se nalaze na stanici, a efektorske stanice su NK stanice [1,32].

U peroperativnom razdoblju ovaj tip reakcije najčešće uzrokuje transfuzija krvnih derivata (inkompatibilne krvne grupe), prijemna lijekova koji uzrokuju lijekom induciranu hemolitičku anemiju, heparinom inducirana trombocitopenija [1].



**SLIKA 1. CITOTOKSIČNA PREOSJETLJIVOST OVISNA O PROTUTIJELIMA**

(slika prema literaturi [1], [2], [32])

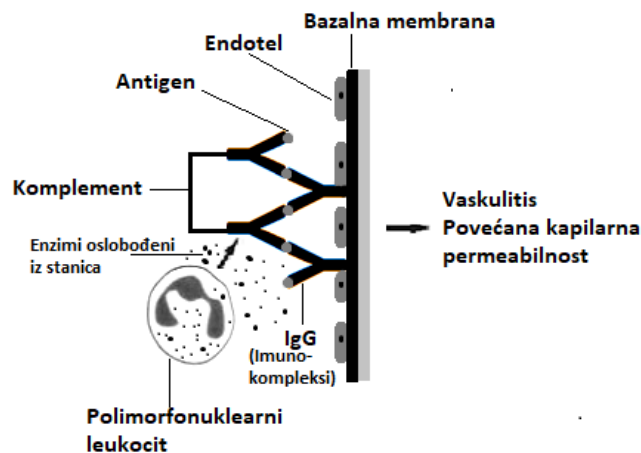
## 2.4. Preosjetljivost uzrokovana imunokompleksima (tip III)

Vežanjem topivih antigena i protutijela nastaje kompleks koji tako postaje netopiv i uklanja se pomoću fagocita. Takvi imunokompleksi aktiviraju sustav komplementa pri čemu nastaju razgradni produkti komponente C3 koje prepoznaju eritrociti svojim receptorima CR1 i vežu ih te odnose u slezenu. U slezeni se takvi opsonizirani imunokompleksi fagocitiraju i uklanjaju [1,32].

Ako se imunokompleksi stvaraju u pretjeranim količinama počinju se odlagati u krvne žile i druga tkiva i na taj ih način oštećuju, te se tada radi o preosjetljivosti tipa III. Veću sklonost nakupljanju imaju imunokompleksi koji su mali. Preko Fc fragmenta oni reagiraju sa mastocitima, bazofilima i trombocitima te se oslobađaju upalni medijatori, osobito histamin (mastociti). Oni također aktiviraju komplement, te nastaju anafilatoksin (C3a, C4a i C5a) koji povećavaju kapilarnu propusnost i djeluju kemotaktički na neutrofile. Oni nastoje fagocitirati imunokomplekse i pritom oslobađaju lizosomalne enzime. Tako oštećeni endotel krvnih žila pogoduje agregaciji trombocita i stvaranju mikrotromba, transudaciji tekućine i izlaženju eritrocita zbog čega nastaje edem i eritem [1,32].

Preosjetljivost se može očitovati lokalno (imunokompleks nastaje na mjestu unosa antigena) ili generalizirano (imunokompleksi cirkuliraju krvlju i istalože se u krvne žile).

U perioperativnom razdoblju najčešći uzrok je primjena protamina koji uzrokuje plućnu vazokonstrikciju. [1,32]



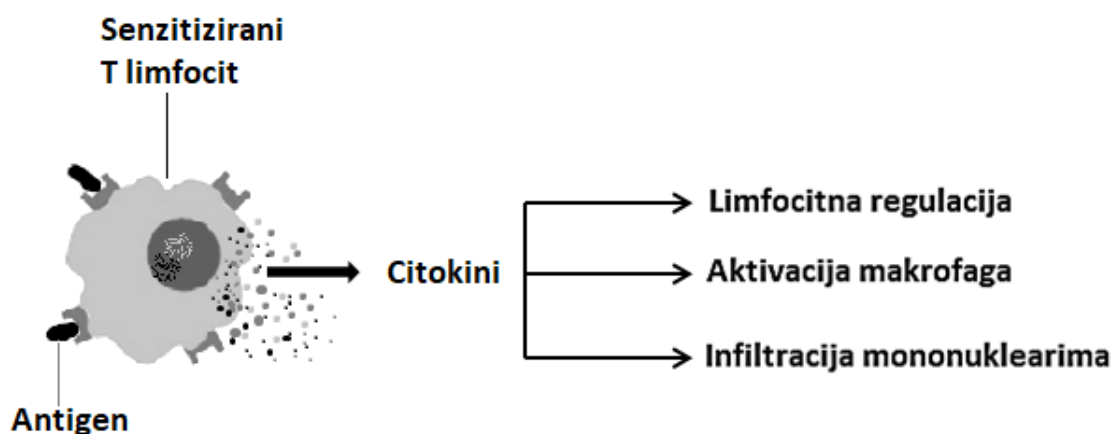
**SLIKA 2. PREOSJETLJIVOST UZROKOVANA IMUNOKOMPLEKSIMA** (slika prema literaturi [1], [2], [32])

## 2.5. Preosjetljivost ovisna o stanicama (tip IV)

Kod reakcije tipa IV limfociti se prethodno senzibiliziraju na određeni specifični antigen kojem je osoba bila izložena. Postoje tri oblika ove preosjetljivosti: tuberkulinska, granulomatozna i dodirna preosjetljivost (potonja je bitna za nastanak alergijske reakcije na lijekove) [1,32].

U dodirnoj (kontaktnoj) preosjetljivosti nakon dodira antigena s kožom on se prerađuje i prezentira u limfnim čvorovima pomoćničkim limfocitima T koji postaju memorijski Th1 limfociti. Za tu fazu potrebno je 10 do 14 dana. Kod ponovnog izlaganja istom antigenu ti limfociti počinju producirati citokine. IFN- $\gamma$  i IL-17 potiču keratinocite u koži na lučenje upalnih citokina i kemokina. Oni privlače monocite na mjesto upale, njihovo sazrijevanje u makrofage i privlače nove limfocite T. Glavnu ulogu u ovoj reakciji imaju citoskični limfociti T, oni liziraju stanice koje na sebe imaju vezan specifični antigen, identičan onome koji je izazvao preosjetljivost [1,32].

Nastup prvih simptoma je nakon 18 h do 24 h sa vrhuncem 40 h do 80 h nakon izlaganja antigenu. Ovakve reakcije važne su u reakciji odbacivanja tkiva i organa u transplantacijskoj medicini, te izlaganju nekim lijekovima [1,32].



**SLIKA 3. PREOSJETLJIVOST OVISNA O STANICAMA** (slika prema literaturi [1], [2], [32])



### 3. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Testiranje na potencijalne uzročnike alergijskih reakcija, a prvenstveno potvrda kliničke sumnje na anafilaktičku reakciju u perioperativnom razdoblju, provodi se „*in vitro*“ i „*in vivo*“ testovima.

#### 3.1. „*In vitro*“

##### 3.1.1. Histamin

Normalno je prisutan u mastocitima i bazofilima iz kojih se oslobađa nakon njihove aktivacije alergijskim i ne-alergijskim mehanizmom. Ima kratki poluvijek života i zbog toga je njegovu razinu u plazmi teško izmjeriti, te se to treba učiniti unutar 30 minuta od nastupa anafilaktičke reakcije. Iz tog razloga nije rutinski dio testiranja u svrhu otkrivanja alergijske reakcije [33].

##### 3.1.2. Triptaza

Neutralna serinska proteza predominantno prisutna u mastocitima i manje od 1% u bazofilima [33]. Dvije su forme ovog enzima: alfa i beta, te dolaze u dva oblika pro-oblik („nezreli“) i „zreo“ oblik. Beta triptaza sazrijeva iz pro-oblika u zreo oblik i pohranjuje se mastocitnim sekretornim granulama od kuda se aktivacijom otpušta. Alfa triptaza je prisutna u pro-obliku u mastocitima i iz njih se otpušta spontano zajedno sa pro-oblikom beta triptaze [34]. Obje forme enzima su povišene u sklopu mastocitoze i s obzirom da većina laboratorija mjeri ukupnu triptazu, povišene razine teško je razlikovati od onih u anafilaktičkoj reakciji. Karakteristično je za anafilaksiju da je koncentracija serumske triptaze najviša kada su simptomi najizraženiji i poslije se vraća na bazalnu razinu [33], dok je u sklopu nekih bolesti (mastocitoza, AML, itd.) koncentracija stalno povišena [35]. Za dokazivanje anafilaksije je zato potrebno mjeriti koncentraciju više od jednom: prvo odmah poslije reanimacije, zatim nakon 1-2 sata i na kraju 24 sata ili više poslije reakcije [36]. U sklopu perioperativne anafilaksije porast i pad u koncentraciji triptaze govore o vjerojatnoj degranulaciji mastocita, a stalno povišena razina o mastocitozi [33].

Unatoč adekvatno provedenom testiranju i dalje postoji mogućnost da nije došlo do povišenja koncentracije iako klinička slika govori u prilog anafilaksije. Da bi joj koncentracija porasla potreban je šok ili hipotenzija. Više je mogućih teorija zašto razina nije uvijek

povišena. Jedna je zbog moguće predominantne degranulacije bazofila koji sadrže jako malo triptaze, druga je moguća povišena razina karboksipeptidaze A3 iz mastocita neovisno o triptazi [33].

### **3.2. Testovi za dokazivanje uzročnika alergijske reakcije**

#### **3.2.1 Specifični IgE**

Anafilaktička reakcija uključuje IgE protutijelo u degranulaciji mastocita i bazofila. Nekada se mnogo koristio radioimunoesej (RAST). Iz toga su se razvile nove metode koje ne koriste radioaktivne probe i automatizirane su. One uključuju nanošenje antigena na nitroceluloznu membranu, polimer sefarozu ili celuloznu spužvu. Tome se dodaje serum sa specifičnim Ige protutijelima koji se tada veže ili ne veže za antigen i to se poslije detektira dodavanjem probe sa anti- IgE specifičnim protutijelom koje je označeno te se mjeri količina vezanog protutijela. Ovakvo testiranje je vrlo ograničeno s obzirom na količinu lijekova na koje se alergija može dokazati. Uglavnom se koristi za antibiotike, morfij i folkodin. Određene studije su pokazale visoku specifičnost i dobru osjetljivost za dokazivanje alergije na rokuronij, dok je za ostale lijekove visoka specifičnost, ali niska osjetljivost [33,37].

#### **3.2.2. Esez bazofilnih stanica**

Bazofili su prisutni normalno u perifernoj krvi zbog čega se mogu koristiti u testiranju alergije. Nakon stimulacije potencijalnim alergenom dolazi do njihove degranulacije te se mogu mjeriti oslobođeni indikatori kao slufidoleukotrieni [33,38]. Drugi test traži molekularne promjene na površini bazofila kao indikatore aktivacije (CD63 i CD203c). I treći test otkriva intracelularni marker fosforilirani p38MAPK. Ti testovi pokazuju visoku specifičnost, ali relativno nisku osjetljivost te zato nisu u široj uporabi [33].

### **3.3. „In vivo“- kožni testovi**

Kožni i intradermalni testovi imaju visoku i bolju osjetljivost i zato imaju važnu ulogu u dokazivanju peroperativne anafilaktičke reakcije. Skin- prick test (SPT) i intradermalni test (IDT) bi se trebali izvoditi barem 4 do 6 tjedana nakon alergijske reakcije da se izbjegnu lažno negativni rezultati [33].

SPT se izvodi na način da se mogući alergen nanese na kožu podlaktice i vrši ubod lancetom. Pozitivna (histamin) i negativna (fiziološka otopina) kontrola su bitne za

dokazivanje i interpretaciju rezultata. Reakciju bi trebalo očitati nakon 15 do 20 minuta. Ako reakcija bude negativna treba učiniti IDT koji je više osjetljiv od SPT te koristi 0.02 do 0.05 ml lijeka. Koža se pregledava nakon 20 minuta da se vidi reakcija. Postupak se izvodi prema smjernicama i gleda se najveća dozvoljena koncentracija lijeka na koju nema reakcije [33].

### 3.3.1. Test provokacije lijekom (DPT)

DPT se smatra „zlatnim standardom“ u dijagnostici alergijske reakcije na neki lijek. Koristi se za razlikovanje imunološki od ne-imunološki posredovane reakcije na specifičan lijek u pacijenta. Ovaj test smije se izvoditi samo u specijaliziranim ustanovama zbog moguće alergijske reakcije prilikom testiranja te osoblje koje izvodi test mora biti dobro educirano o pružanju pomoći u takvoj situaciji. Glavne indikacije za izvođenje ovog testa su: isključivanje alergijske reakcije kada anamneza ne daje dovoljno specifične podatke o simptomima (npr. vagalni simptomi kod primjene lokalnih anestetika), kada anamneza daje sugestivne podatke, ali su in vitro i kožni testovi negativni, te kada je ograničena primjena in vitro testova, a kožni testovi nam nisu od pomoći (npr. alergija na Aspirin). Što se tiče perioperativnog razdoblja DPT je najkorisniji za dokazivanje anafilaksije na antibiotike, lokalne anestetike, opioide i NSAID-e [33].

## **4. LIJEKOVI I TVARI U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU KOJE NAJČEŠĆE UZROKUJU ALERGIJSKU REAKCIJU**

Svaki lijek ili tvar koja se koristi u perioperativnom razdoblju može izazvati alergijsku reakciju. Najopasniji oblici su anafilaktička i anafilaktoidna reakcija. Rizikni faktori koji povećavaju mogućnost pojave preosjetljivosti su: ženski spol (omjer je 3:1 za žene), atopija u anamnezi, već postojeće alergije, prethodna izloženost anestheticima. Incidenciju anafilaktoidnih i anafilaktičkih reakcija teško je procijeniti. Incidencija se kreće od 1 na 3,500 do 1 na 13,000 [3,15]. Druga istraživanja, npr. Australija, kaže da se incidencija kreće između 1 na 10,000 i 1 na 20,000 [17]. Dok je najsvježije istraživanje iz Norveške procijenilo incidenciju 1 na 6,000 [39]. Najčešći uzročnici anafilaktičke reakcije u perioperativnom razdoblju su miorelaksansi sa 1 na 6500 zahvata [40] i u zadnjih 20-ak godina lateks [18,19].

Prema velikoj francuskoj studiji kao najčešći uzročnici reakcije navedeni su rokuronij, sukcinilkolin i atrakurij [2]. Ostali su antibiotici, krvni derivati, klorheksidin i plazma ekspanteri. Hipnotici relativno rijetko izazivaju reakciju, od čega tiopental i propofol s učestalošću 1 na 30,000 i 1 na 60,000. Opioidi mnogo češće dovode do neimunološkog oslobađanja histamina. Lokalni anestetici vrlo rijetko uzrokuju anafilaktičku reakciju, mnogo je češći njihov učinak posredovan vazovagalnom reakcijom, toksičnom reakcijom i slučajnom intravenoznom injekcijom. Esterski tip lokalnih anestetika mnogo češće dovodi do alergijske reakcije od amidnog tipa zbog metaboliziranja u para-aminobenzojevu kiselinu. Za sada još uvijek nije zabilježena alergijska reakcija na inhalacijske anestetike [2]. Mortalitet se kreće oko 3.4%. Dok ukupni mortalitet u općoj anesteziji kao rezultat anafilaktičkih reakcija iznosi 4.3% [20,21].

#### **4.1. Neuromuskularni blokatori (NMB)**

Prije no što su Griffith i Johnson upotrijebili kurare (otrov iz Južne Amerike) kao miorelaksans u anesteziji 1942.g., anestezija se izvodila pod visokim rizikom kardiovaskularne i respiratorne depresije, zbog otežane mogućnosti ventilacije [41]. Ulaskom NMB u upotrebu pojavila se mogućnost izvođenja „balansirane“ anestezije što je revolucioniralo njeno izvođenje [41].

Prijenos impulsa sa živca na mišić odvija se na neuromuskularnoj spojnici. Na membrani mišićnih stanica nalazi se acetilkolinski receptor čija građa ovisi o vrsti i zrelosti tkiva. Receptor se sastoji od pet proteinskih podjedinica, dvije alfa, jedne beta, delta i eta okružuju središnje smješten ionski kanal. Upravo su dvije alfa podjedinice važne za vezanje neurotransmitera (acetilkolin) i otvaranje tog ionskog kanala te prolaz natrija i kalcija unutar stanice i izlazak kalijevih iona van i stvara se potencijal završne ploče. Kada se dovoljno acetilkolina veže na te receptore omogućava se stvaranje dostatno jakog potencijala završne ploče i dolazi do depolarizacije stanice. Ubrzo poslije acetilkolin se hidrolizira u acetat i kolin pomoću acetilkolinesteraze koja se nalazi u tzv. gap junction prostoru i receptorska se mjesta oslobađaju. Ionski kanal se zatvara i taj proces omogućava repolarizaciju stanice koja je spremna za novi ciklus depolarizacije [2].

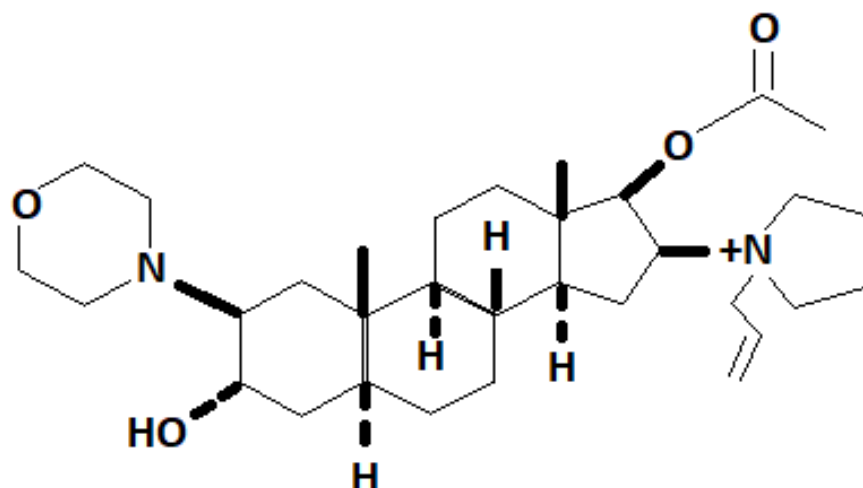
Neuromuskularni blokatori djeluju upravo na to mjesto i ostvaruju svoj učinak. S obzirom na mehanizam djelovanja dijelimo ih na depolarizirajuće i nedepolarizirajuće NMB. U tablici 5. je prikazana podjela NMB-a po vrsti i dužini djelovanja [2,30].

**TABLICA 5. PODJELA NMB-A PO VRSTI I DUŽINI DJELOVANJA**

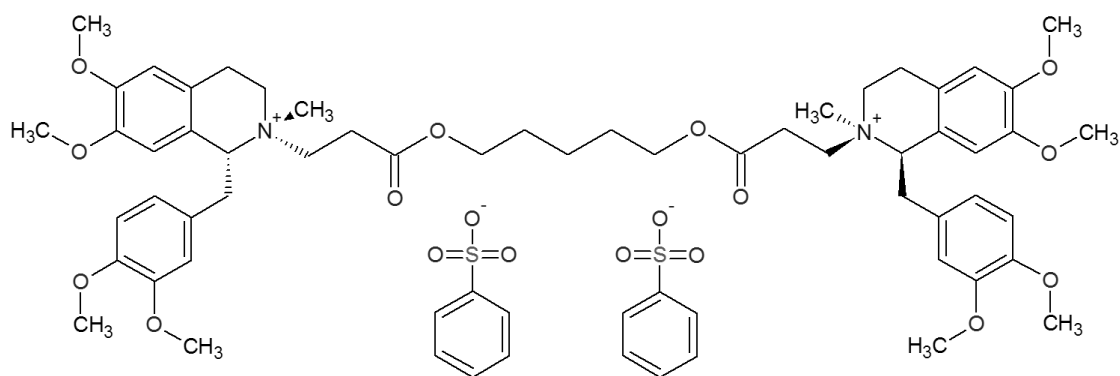
<b>DEPOLARIZIRAJUĆI</b>	<b>NEDEPOLARIZIRAJUĆI</b>
Kratkodjelujući: Sukcinilkolin	Kratkodjelujući: Gantakurij
	Srednje djelujući: Atrakurij Cisattrakurij Vekuronij Rokuronij
	Dugodjelujući: Pankuronij

Svi NMB-a su građom kao i acetilkolin kvarterni amonijevi spojevi sa pozitivno nabijenom dušikovom skupinom. Većina ih ima dva kvarterna amonija, dok nekolicina ima dodan još jedan tercijarni amin koji je protoniran pri fiziološkom pH. Depolarizirajući miorelaksansi su: suksametonij (sukcinilkolin) i dekametonij. Suksametonij je dimer acetilkolinske molekule koji ima brzi nastup i kratko djelovanje zbog čega je jako dobar za primjenu u hitnim stanjima za uspostavu dišnog puta (npr. laringospazam). Problem sa sukcinilkolinom je što vrlo lako zbog svoje fleksibilne molekule premosti dva IgE protutijela vezana na stanicu mastocita i na taj način izazove degranulaciju sa posljedičnom reakcijom tipa 1. Smatra se da on mnogo lakše izazove alergijsku reakciju od nedepolarizirajućih miorelaksanasa koji imaju rigidnu molekularnu strukturu [39,42].

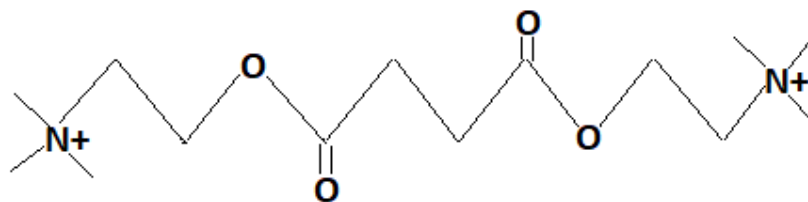
Nedepolarizirajući miorelaksansi su alkaloidi otrova kurare, benzilizokinoloni ili aminosteroidi. Anafilaksija je mnogo češća kod benzokinolona nego aminosteroida, a kao glavni problem se navodi primjena kozmetičkih preparata, bezreceptnih lijekova i prerađena hrana jer sadrže tercijarni ili kvarterni amonij ion koji je mogao dovesti do senzitivacije [39]. Glavni predstavnik je d-tubokurarin koji ima brojne nuspojave poput kardiovaskularnih i oslobađanje histamina. Ostali „čišći“ predstavnici pankurionij, vekuronij i rokuronij ne dovode do blokade ganglija ili oslobađanja histamina. Za razliku od njih atrakurij i mivakurij dovode do direktnog oslobađanja histamina [39,42].



**SLIKA 4. KEMIJSKA STRUKTURA MOLEKULE:** rokuronij bromid



**SLIKA 5. KEMIJSKA STRUKTURA MOLEKULE:** cisatracurij besylate (Preuzeto sa web stranice: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisatracurium\\_Besylate.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisatracurium_Besylate.png), 11.05.2018.)



**SLIKA 6. KEMIJSKA STRUKTURA MOLEKULE:** suksametonij

Zbog sličnosti s acetilkolinom dobro i brzo se vežu na nikotinske receptore i dovode do depolarizacije mišićne stanice. Za razliku od acetilkolina ovi se spojevi ne razgrađuju

djelovanjem acetilkolinesteraze zbog čega se dulje zadržavaju u sinaptičkoj pukotini, koncentracija im je visoka i ostvaruju prolongiranu mišićnu depolarizaciju. Takva produljena depolarizacija dovodi do relaksacije mišića jer natrijski kanali postaju inaktivni i ne mogu se otvoriti bez ponovne repolarizacije. Depolarizirajući miorelaksansi su vezani za receptore na alfa podjedinicu i onemogućuju repolarizaciju djelujući kao agonisti, to je faza 1 bloka [2,30]. Nakon određenog vremena nastupa faza 2 bloka koja je i karakteristična za nedepolarizirajuće miorelaksanse [2]. Oni djeluju kao kompetitivni antagonisti jer vezanjem za receptore ne dovode do konformacijske promjene kanala i stvaranja akcijskog potencijala, već onemogućuju vezanje acetilkolina za iste. Za taj učinak dovoljno je da se vežu za samo jednu alfa podjedinicu [2,42].

NMB se također mogu vezati za ostale acetilkolinске receptore kao na nikotinske u autonomnim ganglijima i kemoreceptorima u karotidnom tjelešću, te muskarinskim receptorima srca. Vezanje na te receptore ima različite učinke koji su više ili manje jači, ovisno o tipu kolinergičkih receptora [30].

Metabolizam NMBA odvija se putem drugih enzima smještenih u jetri i plazmi [2]. Sukcinitilolin se metabolizira pomoću pseudokolinesteraze i butirilkolinesteraze nakon što difundira iz neuromuskularne spojnice. Za razliku od toga nedepolarizirajući miorelaksansi nakon difuzije se raspodjeljuju, metaboliziraju i izlučuju iz organizma. Također se proces može ubrzati davanjem inhibitora acetilkolinesteraze koji će na taj način povećati koncentraciju acetilkolina u spojnici i omogućiti kompeticiju sa nedepolarizirajućim tvarima za receptor [2,30,42].

Hipersenzitivne reakcije na NMB sporadično su opisivane u literaturi do 1950-ih. Prvi opisi reakcija bazirali su se na one tvari koje su tada bile u upotrebi, a to su kurare ili suksametonij [41]. Ulaskom u upotrebu novih NMB, došlo je do povećanja broja slučajeva hipersenzitivnih reakcija na galamin, alkuronij i pankuronij u 1970-im, atrakurija i vekuronija u 1980-im i rokuronija, mivakurija i cisattrakurija u 1990-im godinama.

Sveobuhvatna istraživanja započela su u kasnim 1970-im godinama u Australiji, Francuskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu. Dogovoren je standardizirani postupak istraživanja u Nancy 1983.g., te se istraživanje mora temeljiti na detaljnoj kliničkoj anamnezi, krvnim testovima (IgE razine i razine histamina), kao i kožnim testovima [41].

Hipersenzitivne reakcije tijekom anestezije su rijetke, ali je incidenciju teško sa sigurnošću potvrditi zbog nepravilnih dijagnoza, nedovoljnih prijava i/ili neadekvatne definicije. Prospektivna studija hipersenzitivnih reakcija u jednoj bolnici koja je trajala oko 2 godine, došla je do zaključka da je incidencija IgE hipersenzitivnih reakcija oko 1 na 3,180 anestetika [41].

NMB dovode prvenstveno do reakcije tipa 1, iako mogu izazvati i odgođenu preosjetljivost posredovanu limfocitima T [42]. Reakcije su posredovane IgE protutijelima, ali u velikom broju slučajeva uzrokovane su neposrednom degranulacijom mastocita i otpuštanja histamina bez posredovanja IgE protutijela [42,43]. Ovdje valja spomenuti rad iz 2017. godine koji govori o mogućoj reklasifikaciji alergijskih reakcija na NMB pri čemu važnu ulogu ima MRGPRX2 receptor preko kojeg je moguća aktivacija mastocita bez posredovanja IgE protutijela. Prema toj hipotezi NMB uzrokuju većinom reakcije neovisne o IgE protutijelima i na taj način bi se mogao objasniti mehanizam reakcije u kojemu nije došlo do prethodne senzitivacije na NMB, već je reakcija nastala nakon prvog kontakta sa antigenom [43]. No međutim ovu hipotezu treba još valjano istražiti, tako da će se u daljnjem tekstu i dalje koristiti do sada važeća podjela alergijskih reakcija uzrokovanih NMB.

Teške hipersenzitivne reakcije na NMB najčešće su posredovane IgE protutijelima, a uzrokuju ih spojevi koji sadrže kvaterni amonijev ion kao glavni alergeni epitop. Pošto NMB posjeduju dva kvaterna amonijeva iona, mogu uzrokovati međusobno povezivanje specifičnih IgE receptora na površini mastocita, te time potaknuti degranulaciju istih i alergijsku reakciju [41]. U gotovo svim NMB prisutan je kvarterni amonijev ion pa postoji rizik križne senzibilizacije ukoliko je glavni alergeni epitop sam amonijev ion. U nekim slučajevima drugi dijelovi molekule postaju alergeni epitop [44]. Ostali faktori važni za alergenost i rizik križne senzibilizacije tvari su: fleksibilnost molekule i udaljenost između kvaternih amonijevih iona [41]. Veliki je problem što su takvi ioni prisutni u brojnim tvarima i sredstvima svakodnevne uporabe kao što su raznovrsne namirnice, sredstva za kućnu potrepštinu, dezinficijensi, industrijski materijal, te je zbog toga postulirano da su reakcije na NMB pri prvom doticaju rezultat prijašnje senzibilizacije dotičnim sredstvima i hranom [41]. Nekoliko je studija napravljeno diljem svijeta, a pokazuju incidenciju križnih senzibilizacija. Neke velike francuske studije pokazuju 63.4% incidenciju križnih senzibilizacija između jednog ili više NMB kod pacijenata senzibiliziranih na NMB [28]. Visoka incidencija križne senzibilizacije između NMB izvještana je i iz Australije, no autori su zaključili da je incidencija križne senzibilizacije različita ovisno o testovima koji su korišteni za dokazivanje alergijske reakcije,



te nisu mogli potvrditi križnu senzibilizaciju koja bi bila klinički relevantana. Vrlo se važnom pokazala ona iz Norveške (veća) nakon što je uočena velika razlika u incidenciji senzibilizacije na NMB u usporedbi sa Švedskom (manja). U studiji koja je tražila specifična protutijela na morfij i suksametonij, koji nose kvaterni amonijev ion, pokazala je da su dotična protutijela učestalija u Norvežana i pacijenata sa alergijom [41]. To je dovelo do potrage za lijekom koji uzrokuje senzibilizaciju. Folkodin, koji je prisutan u antitusicima diljem Norveške, ali ne i Švedskoj, smatra se uzročnikom senzibilizacije. Folkodin je vrlo potentni stimulator produkcije IgE [45]. Preliminarni rezultati pokazuju kako je dostupnost folkodina u različitim zemljama odgovara učestalosti hipersenzitivnih reakcija na NMB [46]. „Folkodin hipoteza“ dalje se istražuje.

Drugi mehanizam koji dovodi do otpuštanja histamina i alergijske reakcije neovisan je o IgE protutijelima. Većina NMB su poznati uzročnici takvog oslobađanja histamina nakon degranulacije mastocita (benzilkinoloni su potentniji osloboditelji histamina nego aminosteroidni NMB) [41]. Simptomi koji se posljedično javljaju su učestalo minorni i najčešće se pojavljuje „flushing“. Masivno oslobađanje histamina može uzrokovati sistemske reakcije sa cirkulatornim i respiratornim znakovima i simptomima. Takvo oslobađanje histamina uglavnom uzrokuje d- tubokurarin, atrakurij i mivakurij te rapakuronij kao aminosteroid [42]. Nešto rjeđi mehanizam reakcija na NMB posredovan je visokim afinitetom za M2 muskarinske receptore što dovodi do parasimpatičkog odgovora na intubaciju, uzrokujući tešku bronhokonstrikciju posredovanu M3 receptorima. Dotični mehanizam smatra se odgovornim za teške bronhospazme prilikom administracije rapakuronija u djece, uzrokujući povlačenje lijeka sa tržišta 2001.g.[41].

U par slučajeva opisana je i reakcija odgođene preosjetljivosti na NMB-a. Važna je uloga limfocita T opisana i u slučaju odgođene preosjetljivosti na suksametonij posredovane pomoćničkim limfocitima [42].

Rutinsko testiranje preosjetljivosti na NMB-a nije preporučljivo zbog niske pozitivne prediktivne vrijednosti, ali bi svakako trebalo testirati osobe koje u anamnezi imaju anafilaktičku reakciju na neki od NMB-a. U tom slučaju najbolje je koristiti intradermalni kožni test i prick- test zbog velike pozitivne prediktivne vrijednosti [39].

## 4.2. Lateks

Lateks je prirodni derivat kaučukovca (*Havea brasiliensis*) koji raste u dijelovima Azije, Zapadne Afrike i Južne Amerike. Iako se guma upotrebljava na široko u modernoj industriji, u medicini zauzima vrlo važno mjesto. Koristi se pri proizvodnji moderne medicinske tehnike zbog svojeg nepropusnog svojstva, ali koristi se i za proizvodnju protekcijskih i sterilnih rukavica [47].

Prvi puta lateks rukavice upotrijebio je William Halstead 1890.g., no alergija na lateks nije prepoznata do 1979.g. Od tada došlo je do eksponencionalnog povećanja broja alergija na lateks [47].

Sirovi lateks je mliječni biljni sok kaučukovca kojem se dodaje amonij kao konzervans. Naknadno se dodaju ostali konzervansi, te se nastali produkt vulkanizira. (zagrijavanje smjese se uz prisutstvo sumpora što dovodi do povezivanja polimernih lanaca i tipičnog elasticiteta). Nakon dotične procedure dodaju se akceleratori i antioksidansi koji osiguravaju jačinu, rastezljivost i izdržljivost materijala. Lateks je kompleksna mikstura poliisoprenih čestica u fosfolipoproteinskoj ovojnici i seruma koji sadrži šećere, lipide, nukleinske kiseline, minerale i različitih proteine. Cis 1-4 poliisopropen je odgovoran za 90% suhe mase lateksa. Enzim prenitransferaza pojačava polimerizaciju poliisoprena uz pomoć proteinskog faktora elongaze gume. Ovisno o procesu proizvodnje lateks može sadržavati hidrofilne, kemijski i toplinske stabilne proteinske dijelove (3.4%), koji variraju u veličini od 10 do 100 kDa i mogu imati antigenska svojstva. Većina dotičnih antigenskih proteina može se odstraniti pranjem i ispiranjem tijekom procesa proizvodnje. Antigeni dobiveni pripremkom iz gumenih rukavica sadrže više antigena no sirovi lateks zbog toga što se tijekom proizvodnje stvaraju neoantigeni [47].

Prisustvo atopije predstavlja faktor visokog rizika za razvitak alergije na lateks. Prevalencija atopije u općoj populaciji iznosi između 15% i 20%. Prema Laurent et al. pozitivni kožni testovi na lateks bili su 4.4 puta učestaliji u atopijskih pacijenata [47]. Time možemo zaključiti da kombinacija atopije i visoka razina ekspozicije sinergistički djeluje u korist razvitka alergije na lateks. Malo studija provedeno je u svrhu proučavanja prevalencije alergije na lateks u općoj populaciji, no jedna od studija došla je do zaključka da prevalencija iznosi oko 0.37%. Lateks senzibilitet kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji iznosi oko 0.125% [48].

Uočeno je da djeca sa spinom bifidom i kongenitalnim anomalijama genitourinarnog sustava imaju prevalenciju lateks alergije oko 20% do 65%. Pretpostavlja se da je to rezultat učestalih kateterizacija i operacija koje se poduzimaju u tih pacijenata. Moneret-Vautrin et al. pronašli su da 32% pacijenata sa spinom bifidom imaju pozitivne „skin- prick“ testove na lateks što implicira postojanje lateks specifičnih IgE protutijela [47].

Sistemske reakcije na lateks mogu biti rezultat ekspozicije lateks proteinima na različite načine, uključujući: kožu, sluznicu, inhalaciju, intravaskularno ili unutrašnjom primjenom. Medicinske sprave koje mogu uzrokovati teške sistemske reakcije nakon kožne primjene uključuju: anestetske maske, manžete, EKG elektrode, flastere, elastične zavoje, katetere ili ileostomske vrećice. Većina teških reakcija bile su rezultat kontakta proteina lateksa sa sluznicom usne šupljine, vagine, uretre ili rektuma. Najviše teških reakcija nastalo je kao rezultat kontakta između rektalne sluznice i balon katetera korištenog pri barijskoj klizmi [49]. Ostale stvari koje su uzrokovale reakcije nakon kontakta s rektalnom sluznicom uključuju rukavice pri DRP-u, dijelovi pribora za klizmu i kateteri za rektalno praćenje tlaka. Teške reakcije na lateks zabilježene su nakon što se protein lateksa inhalirao putem trahealnih cijevi i anestetske opreme. Proteini lateksa u zraku mogu bit rezultat aerolizacije pudera u rukavicama. Dokazano je da se proteini lateksa mogu apsorbirati u puder u rukavicama [47].

Veliki broj slučajeva govori o teškim intraoperativnim anafilaksijama koje se povezuju s kirurškim rukavicama koje su u dodiru s peritoneumom ili viscerom. Smatra se da dotična tkiva lako apsorbiraju hidrofilne lateks protine. Intravaskularna administracija lateks proteina je najvjerojatnije rezultat jednokratnih injekcija, medikacije koja se pohranjuje u bočicama s gumenim čepom i kanila s lateks otvorima za injekcije [47].

Alergijska reakcija na lateks može se manifestirati odgođeno tipom IV ili trenutačno tipom I reakcije. Kontaktni dermatitis je česti oblik reakcije tip IV koji nastaje kao rezultat senzibilizacije putem kože [47,50]. Tipično se prvi dan pacijent prezentira suhoćom, pruritusom, fisurama i pucanjem kože na koje se nadovezuje crvenilo, oteklina s eksudatom i stvaranje krusti nakon 12 do 24 sata. Kronična ekspozicija može dovesti do lihenifikacije, ljuštenja i hiperpigmentacije. Ponekad se dermatitis može proširiti i postati generalizirani. Kontaktni dermatitis posredovan je T stanicama. Tetrametilhiuram i merkaptobenzotiazol su najčešći uzročnici kontaktnog dermatitisa povezanog s gumenim rukavicama. Znojenje i trenje ispod rukavica može pogoršati ekcematozne lezije, te s produženom i ponavljanom ekspozicijom lateksu može dovesti do popularnih i ulcerativnih lezija [50].

Neki istraživači smatraju da otvorene lezije kože mogu pridonjeti IgE senzibilizaciji. IgE posredovane tip I reakcije na proteine lateksa mogu se očitovati kao kontaktna urtikarija i profesionalni rinokonjunktivitis ili astma. Životno ugrožavajuće anafilaktičke reakcije često su povezane s izloženošću sluznica, tkiva ili peritoneuma kirurškim rukavicama tijekom abdominalne ili genitourinarne operacije. Dotične kliničke manifestacije rezultat su povezivanja IgE molekula na površini mastocita sa proteinima lateksa, nakon čega dolazi do degranulacije mastocita koji oslobađaju histamin i ostale medijatore upale [47].

Kontaktanu urtikariju uzrokovanu materijalom od lateksa opisao je prvi puta Nutter 1979.g. i odvija se 5 do 60 minuta nakon kožnog kontakta uzrokujući napredovanje urtikarije, eritema, pruritusa i dishidroidnih ekcematoznih lezija. Rinitis, konjunktivitis i periorbitalni edemi također mogu biti prisutni [47]. Kožne promjene mogu biti prvi znak progresije u teške generalizirane reakcije. Sistemske reakcije mogu se manifestirati kao generalizirana urtikarija, respiratorni simptomi (astma ili rinokonjunktivitis) ili kao anafilaktički šok s kardiovaskularnim zatajenjem.

Alergija na lateks trebala bi biti uzeta u obzir kao diferencijalna dijagnoza intraoperativnih anafilaksija, pogotovo u pacijenata visokog rizika. Znakovi anafilaksije na lateks najčešće se pojavljuju najmanje 15 minuta nakon parenteralne primjene anestetika, posebno nakon miorelaksansa i pogoršavaju se tijekom slijedećih 5 do 10 minuta. Jedna francuska studija došla je do zaključka da 12.5% alergijskih reakcija tijekom anestezije uzrokovano alergijom na lateks [51].

Križna reakcija pronađena je između lateksa i hrane kao što su: banana, avokado, kesten i kivi. Njihovi antigeni slični su onima lateksa. Izvještaji o slučajnim pozitivnim kožnim testovima na lateks i bananu iznose oko 15%. Također je pronađena križna reaktivnost između lateksa i fikusa, livadne vlasnjače i ambrozije. In-vitro križna osjetljivost među lateksom i voćem je djelomična i ne pretpostavlja nužno moguću senzibilizaciju [47].

Između 1988.g. i 1990.g. zabilježeno je 148 incidenata, od toga 9 fatalnih, povezanih s dijagnostičkom upotrebom barijeve klizme [47,49]. Tri fatalne anafilaktičke reakcije zbile su se nakon insercije lateks balona rektalno prije administracije barijeve kaše. Ti incidenti potakli su na zabranu korištenja lateks balona u klizmama. In-vitro testovi na lateks, specifičana IgE protutijela, bili su pozitivni u pet od šest pacijenata za koje se smatralo da je anafilaksiju uzrokovao lateks balon na klizmi, što dovodi do zaključka da su lateks proteini bili odgovorni za anafilaktičku reakciju [49].

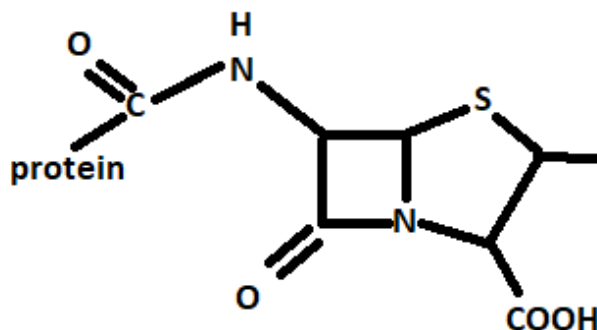
### 4.3. Antibiotici

Pacijenti često izvješćuju o reakcijama na antibiotike (često opisane kao „alergije“). Studija samoopažajućih alergija na antibiotike provedena u San Diegu došla je do zaključka da je 9% pacijenata imalo dokumentiranu alergiju na penicilin u svojoj povijesti bolesti. Nuspojave povezane sa antibioticima koje su rezultirale javljanjem u hitnu službu iznosile su 19.3% svih hitnih stanja povezanih s nuspojavama na lijekove u SAD-u [52].

#### 4.3.1. Beta- laktami

Antibiotici u globalu ne stimuliraju direktno imunološki sustav zbog svoje male molekulske veličine te su oni hapteni. Manje kemijske strukture antibiotika povezuju se s većim molekulama, te tada nastaje haptent-nosač kompleksi.

Penicilini su najbolje proučavani zbog njihove sklonosti induciranju različitih tipova imunološko posredovanih alergijskih reakcija. Kada se  $\beta$ -laktamski prsten, od kojega je penicilin građen, otvori može se vezati s lizinom te tada nastaje kompleks peniciloil – protein, koji je glavna determinanta za alergijsku senzibilnost.

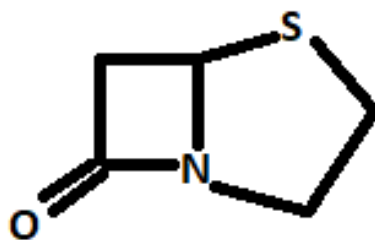


**SLIKA 7. KEMIJSKA STRUKTURA: PENICILOIL – PROTEIN KOMPLEKS**

Kako  $\beta$ -laktamske molekule podliježu izomerizaciji u peniciloičnu kiselinu, mogu se vezati sa drugim molekulama koje također stimuliraju imunološki sustav. Taj izomer onda postaje minorna determinanta alergije i to je najčešći mehanizam reakcije [53].

Cefalosporini, karbapenemi i monobaktami svi mogu uzrokovati alergijske reakcije mehanizmima sličnim penicilinu, no križna reaktivnost penicilina i drugih vrsta antibiotika je kontroverzna. Rane studije križno reaktivnih alergija na cefalosporine koje su pokazale visoke udjele križno reaktivnih alergija su vjerojatno krivo interpretirane zbog korištenih reagensa

koji su bili kontaminirani penicilinom [54]. Križna reaktivnost usko je povezana s karakteristikama bočnih lanaca i konformacije  $\beta$ -laktamske molekule.



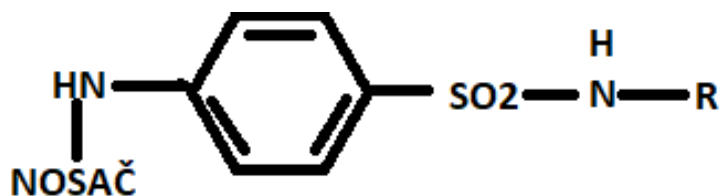
**SLIKA 8. KEMIJSKA STRUKTURA: PRSTENASTA STRUKTURA PENICILINA**

Križna alergijska reakcija ima učestalost do 10%, iako neki istraživači govore o mnogo nižoj učestalosti [52]. Učestalost križne alergijske reakcije teško je odrediti upravo zbog velikog broja dostupnih lijekova i brojnih generacija antibiotika, no vjerojatnost je veća da lijekovi starijih generacija kao cefazolin i cefaleksin češće izazivaju križne alergije nego mlađe generacije kao ceftriakson ili cefepim [52,54].

Monobaktamima nedostaje drugi prsten, te su križne alergije vrlo rijetke. Klinička važnost bilo koje križne reakcije ovisi prvenstveno o prijašnjoj alergijskoj reakciji i općem zdravstvenom stanju pacijenta koji je prediktor mortaliteta i morbiditeta kod neočekivanih sistemskih reakcija [52].

#### 4.3.2. Sulfonamidi

Sulfonamidi, također, formiraju haptent-nosač kompleks, ali za razliku od  $\beta$ -laktama, oni su stabilni i iziskuju acetilaciju ili oksidaciju kako bi nastao N4-sulfonamidol koji se tada veže na veće molekule i stimulira imunološki sustav.



**SLIKA 9. KEMIJSKA STRUKTURA: N4-sulfonamidol**

Sulfonamidi se mogu direktno vezati na T-stanične receptore i aktivirati imunološki sustav bez potrebe za haptenu-nosač kompleksom [53].

#### 4.3.3. Glikopeptidi

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik poznat po tome što uzrokuje kožne reakcije kao eritem i pruritus, ali potrebno je razlikovati između „red-man“ sindroma i prave alergijske reakcije. „Red-man“ sindrom je pseudoalergijska reakcija koja ne uključuje protutijela, a rezultira direktnom stimulacijom mastocita sa teškom reakcijom koja uključuje hipotenziju i muskularni spazam. Incidencija „red-man“ sindroma povezana je omjerom infuzije. Dok 1 g vankomicina infundiran tijekom 30 minuta često precipitira epizodu, infuzija 10 mg/min rijetko uzrokuje reakciju [52].

IgE posredovane reakcije ili anafilaksija moguće su na vankomicin i mogu uzrokovati Stevens-Johnson sindrom. Lijekom induciran linearni IgA posredovani bulozni dermatitis može biti rezultat vankomicina sa teškim slučajem koji oponaša toksičnu epidermalnu nekrolizu [52].

#### 4.3.4. Ostali

Alergijske reakcije moguće su i kod drugih antibiotika kao što su linkozamidi, makrolidi i kinoloni. Pacijentove specifičnosti mijenjaju incidenciju alergija na lijekove. Pacijent koji je alergičan na nekoliko vrsta lijekova može biti predisponiran za dodatne alergije s drugim vrstama lijekova. Ukupna dnevna doza i kumulativna doza specifični su faktori za pojedinu bolest, ali mogu utjecati i na incidenciju alergija na lijekove [53].

#### 4.3.5. Kliničke manifestacije antibiotskih alergijskih reakcija

##### 4.3.5.1. Tip I – rana reakcija

Penicilini i cefalosporini su najčešći propisivani  $\beta$ -laktamski antibiotici koji mogu inducirati teške životno ugrožavajuće tip I reakcije. Početak reakcije je vrlo brzo nakon administracije antibiotika, najčešće unutar jednog sata nakon ingestije i iziskuje prisutnost specifičnih IgE protutijela. IgE posredovane reakcije ovise o dozi, iako to ne mora biti klinički očito pošto male doze lijeka mogu uzrokovati teške reakcije [52].

Najčešći simptomi opisani su u tablici 6. Nema febriliteta niti povišenja CRP u reakcijama tip I, što može omogućiti lakše razlikovanje dotične reakcije od drugih. Tip I

reakcije ne bi se smjele dogoditi nekoliko dana dok je pacijent na terapiji, ukoliko je lijek u kontinuiranoj upotrebi [52].

#### 4.3.5.2. Tip II, III i IV – kasne reakcije

Kasne reakcije odvijaju se nakon jednog sata i više pošto je osoba prethodno bila eksponirana.. Te reakcije nisu posredovane IgE, te se simptomi razlikuju. Simptomi i vrijeme pojave prikazani su u tablici 6. Antibiotici koji najčešće uzrokuju hemolitičku anemiju su penicilini i cefalosporini, dok vankomicin, linezolid i sulfonamidi češće uzrokuju lijekovima induciranu trombocitopeniju. Težina bolesti može varirati od asimptomatske do hepatitisa i nefritisa [52].

Kliničke manifestacije tip III reakcije opisane su u tablici 6. Bolesti nalik serumskoj (eng. serum sickness-like reactions, SSLR) klinički slične pravoj serumskoj bolesti, ali smatra se da je mehanizam nastanka drugi. SSRL su najčešće manje teške nego prava serumska bolest i uključuju artralgiiju, limfadenopatiju i utrikariju, no bez febriliteta. Antibiotici rijetko uzrokuju klasičnu serumsku bolest, ali smatra se da su povezani sa SSRL. Najčešći povezani sa SSRL su: amoksisicilin i cefalosporini, iako ostali antibiotici kao trimetoprim-sulfmetoksazol također može uzrokovati SSRL [52]. Penicilini, cefalosporini i sulfonamidi mogu uzrokovati vaskulitis, dok trimetoprim-sulfmetoksazol i minociklin uzrokuju vrućicu uzrokovanu lijekom (eng. drug fever) [52].

Predominantna slika u alergijskoj reakciji tip IV uključuje kožu. Kliničke manifestacije opisane su u tablici 6. Kontaktni dermatitis je reakcija na topički nanesen lijek karakterizirana eritemom i edemom sa vezikulama ili bulama koje često puknu i ostave krstu. Morbiliformne erupcije karakterizirane su difuznim ružičastim plakovima koji se generaliziraju unutar dva dana [52]. Najčešći antibiotici koji uzrokuju morbiliformne erupcije su penicilini i sulfonamidi. Također, može doći do pojačanih erupcija tijekom davanja ampicilina ili amoksisicilina za febrilitet koji traje za vrijeme Epstein-Barr infekcije [52]. SJS i TEN su teške kutane erupcije karakterizirane ekstenzivnom ekfolijacijom i afekcijom sluznica. Epidermoliza je prisutna u manje od 10% SJS, 10% do 30% SJS/TEN preklapanju bolesti i više od 30% u TEN [55]. Antibiotici koji najčešće uzrokuju SJS/TEN uključuju sulfonamide, tetracikline i dapson. Povećan rizik za SJS/TEN nalazi se u pacijenata sa HIV-om koji uzimaju sulfmetoksazol-trimetoprim, najvjerojatnije zbog toksičnih hidrosilaminih metabolita i ispražnjenih zaliha sistemskog glutaciona [52].



Vrućica uzrokovana lijekom (eng. drug fever) može biti jedina manifestacija tip IV reakcije, iako hepatska ili renalna disfunkcija, plućna afekcija i/ili mukozna ulceracija mogu biti prisutne. Početak febriliteta u ovom slučaju nije pouzdan dijagnostički znak jer u najvećem broju slučajeva vrućica može nastati nekoliko dana do tri tjedna nakon što je pacijent počeo uzimati lijek. Nakon prestanka uzimanja lijeka potrebno je između 72 i 96 sati do oporavka pacijenta [52]. Tablica 6. prikazuje vrste alergijskih reakcija sa pripadajućim simptomima i vremenom nastanka nakon primjene antibiotika [52].

**TABLICA 6. VRSTE ALERGIJSKIH REAKCIJA, SIMPTOMI I VRIJEME NASTANKA NAKON PRIMJENE ANTIBIOTIKA**

TIP ALERGIJSKE REAKCIJE	RANA	KASNA		
		tip II (IgG)	tip III (komplement)	tip IV – odgođena (T stanice)
<u>Gell-Coombs klasifikacija</u>	tip I – neposredna (IgE)	tip II (IgG)	tip III (komplement)	tip IV – odgođena (T stanice)
<u>Simptomi</u>	svrbež, crvenilo, urtikarija edem glasnica, angioedem, hipotenzija, GI simptomi, promjenjeni mentalni status, anksioznost, anafilaksija	autoimuna hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija	serumska bolest, groznica, vaskulitis, drug fever	osip (makulopapulozni/morbiliformni/kontaktne dermatitis), DiHS, DRESS, SJS, TEN, DILI*
<u>Vrijeme javljanja</u>	0 – 60 min nakon primjene	Različito (>60 min)	7 – 21 dan nakon izlaganja	2 – 7 dana od aplikacije penicilina preko kože
<u>Predvidljiva kožnim testom</u>	DA	NE	NE	NE

\*prema Svjetskoj alergološkoj organizaciji (engl. *The World Allergy Organization*)

DIHS – Sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, engl. *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS – Eozinofilija i sistemna bolest uzrokovana lijekom, engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

SJS – Stevens-Johnsonov sindrom

TEN – Toksična epidermalna nekroliza

DILI – Lezija jetre izazvana lijekom, engl. *Drug induced liver injury*

#### 4.4 Intravenski anestetici

Intravenski anestetici za uvod u anesteziju su treći do peti najčešći uzročnici perioperativne anafilaksije, ovisno o studiji. Više od 290 slučajeva anafilaksije barbituratima

zabilježeno je u literaturi, posebno one prouzročene tiopentalom. Učestalost reakcija je 1:25,000 i to s najvećim brojem prijavljenih slučajeva kod redovne upotrebe [56].

#### 4.4.1. Barbiturati

Barbiturati su derivati barbiturne kiseline, na C5 atomu nalazi se supstitucija dugim ili kratkim lancem zbog čega ti spojevi imaju hipnotičku ili antikonvulzivnu aktivnost. Ovisno o vrsti supstitucije dijele se na različite spojeve. Fenobarbital ima fenilnu skupinu i izražen antikonvulzivni učinak, dok metoheksital ima metilnu skupinu i ne posjeduje takav učinak. Zamjenom kisika na C2 atomu oksibarbiturata sumpornim ionom nastaje tiobarbiturat i povećava se liposolubilnost. Ta sulfurna skupina na tiobarbituratima u uvjetima in vitro pospješuje degranulaciju mastocita i oslobađanje histamina, dok oksibarbiturati ne. Zbog toga neki anesteziolozi preferiraju druga sredstva za uvod u anesteziju kod pacijenata sa astmom ili atopijom. Oni djeluju na GABA<sub>A</sub> receptore u CNS-u i na taj način povećavaju trajanje otvorenosti specifičnih kloridnih ionskih kanala [2].

Alergija na tiopental, kratkodjelujući barbiturat, po prvi puta je zabilježena tijekom II. Svetskog rata. U starijim pretpostavkama prevalencija reakcija na tiopental kretala se od 1 na 30,000 do 1 na 400, no u novijim studijama anafilaksija na tiopental je rijetko ili gotovo nikad primijećena, vjerojatno zbog manje intenzivne primjene [57]. Žene imaju tri puta veću šansu imati reakciju na tiopental nego muškarci [56].

Reakcije na barbiturate, posebno tiopental, posredovane su specifičnim IgE protutijelima, iako postoji i direktna histamin oslobađajuća aktivnost. Važnost imunološke križne reakcije nije poznata, ali postoji sa nekim drugim barbituratima kao što je fenobarbiton, barbiton ili metoheksital [56].

Metoheksital je derivat barbiturata najčešće primjenjen za kratke kirurške postupke i rijetko uzrokuje anafilaksiju. Iako često korišteni, anafilaksija na nebarbituratne hipnotike je vrlo rijetka [57].

Dijagnoza anafilaksije na tiopental počiva na kožnim testovima i/ili kvantifikaciji specifičnih IgE [57]. Kožni testovi mogu biti klinički korisni, ali koncentracije lijeka pri testiranju moraju biti manje od koncentracija koje rezultiraju iritacijom [56].

#### 4.4.2. Etomidat

Strukturno je nepovezan s bilo kojim drugim intravenskim anestetikom, građen je od karboksiliranog imidazolskog prstena. On mu omogućava topivost u vodi u kiselim otopinama i topivost u lipidima pri fiziološkom pH. U injekcijama se nalazi otopljen u propilen glikolu. Svoj učinak ostvaruje vezanjem za GABA<sub>A</sub> receptore u CNS-u i povećava njihov afinitet za GABA neurotransmiter [2].

Anafilaksija uzrokovana etomidatom, imidazolskim derivatom koji je strukturalno nepovezan s bilo kojim drugim intravenoznim hipnotikom i ketaminom, vrlo je rijetka [57].

#### 4.4.3. Propofol

Propofol je građen kao alkilni fenolni prsten supstituiran sa dvije izopropilne grupe. Nije topiv u vodi pa se nalazi u obliku pripravka ulje-u-vodi, koji sadrži ulje soje, glicerol i lecitin iz jaja. Važno je napomenuti kako alergija na jaja u anamnezi nije nužno kontraindikacija za primjenu propofola jer je većina pacijenata alergična na proteine bjelanjka, a lecitin se ekstrahira iz žutanjka [2,57]. Njegov učinak se ostvaruje putem GABA<sub>A</sub> receptora za koji se veže i alosterički povećava afinitet za GABA neurotransmiter. To dovodi do hiperpolarizacije živčane membrane putem kloridnih ionskih kanala, ali se također propofol veže i za same kanale [2].

Dvije izopropilne grupe u propofolu mogu poslužiti kao antigenski epitopi [58]. Specifični IgE na propofol mogu postojati, no reakcije na propofol su poglavito neimunološke naravi [56]. Alternativno, propofol može inducirati, ovisno o koncentraciji, oslobađanje histamina iz humanih plućnih mastocita i tako izazvati bronhospazam u većoj koncentraciji [57].

Prema podacima o specifičnim IgE, postulirano je da je propofol kontraindiciran u pacijenata s anafilaktičkom reakcijom na NMB [58]. Dotična činjenica ne vrijedi za druge hipnotike [57].

Propofol je nebarbituratno indukcijsko sredstvo, koje je potencionalno alternativa za pacijente kod kojih postoji sumnja na moguće reakcije kod primjene barbiturata [57].

Dijagnoza alergije na propofol može se dokazati kožnim testovima, specifičnim IgE i histamin otpuštajućim testovima [58].

#### 4.4.4. Benzodiazepini

Benzodiazepini su sedativi hipnotici koji su od 1960. u kliničkoj uporabi za sedaciju, anterogradnu amneziju, anksiolizu, nesanicu i ostalo. Alergijska reakcija je izuzetno rijetka na njih i u literaturi se uglavnom opisuje nekoliko zabilježenih slučajeva [59].

Benzodiazepini su građeni od benzenskog i diazepinskog prstena, na različitim pozicijama nalaze se supstitucijski elementi o kojima ovisi biotransformacija i potentnost. Midazolamu imidazolonski prsten omogućava solubilnost u vodi pri niskom pH. Diazepam i lorazepam nisu topivi u vodi zbog čega pripravci za parenteralnu primjenu sadrže propilen glikol koji može izazvati vensku iritaciju. Kao i prethodni spojevi i benzodiazepini se vežu na GABA<sub>A</sub> receptore, ali na drugo mjesto i povećavaju frekvenciju otvaranja kloridnih ionskih kanala. Flumazenil je antagonist benzodiazepinskih receptora i na taj način dovodi do reverzije njihovog učinka na CNS [2].

Benzodiazepini izuzetno rijetko uzrokuju alergijske reakcije, ali zbog vrlo raširene i velike uporabe u perioperativnom razdoblju smatraju se prema jednoj studiji šestim najčešćim uročnikom anafilaktičke reakcije tijekom anestezije [56]. Prema skupljenim podacima i pregledu literature u razdoblju od 1960. do 1975. zabilježeno je 17 slučajeva alergijske reakcije koja se manifestirala uglavnom na koži (urtikarija, angioedem, eritema multiforme, purpura, fotoalergijska reakcija, makularni eritematozni osip). Smatra se da je 1977. zabilježena pa i opisana prva anafilaktička reakcija na diazepam [59].

Do sada nije provedena ni jedna klinička studija koja bi potvrdila točan mehanizam alergijske reakcije na benzodiazepine. Kožnim testovima i testovima in vitro nisu dokazana specifična IgE protutijela [56]. Za sada je samo jedna studija provedena u in vitro uvjetima zabilježila otpuštanje histamina iz mastocita u plućima potaknuto diazepamom, te iz bazofila i mastocita uzrokovano midazolamom [56].

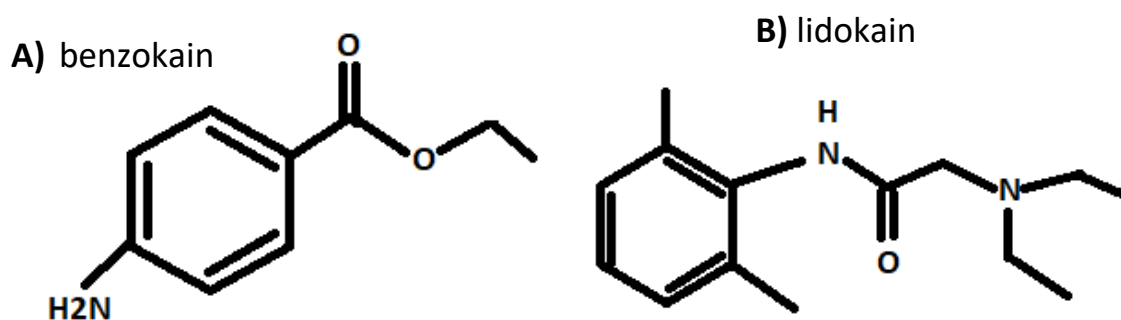
Opisivanje uzročnika alergijskih reakcija uglavnom se svodi na prikaze slučajeva. Tako je zabilježeno nekoliko reakcija na diazepam koji se metabolizira u desmetildiazepam za koji se misli da ima antigena svojstva. U jednom slučaju nastala je anafilaktička reakcija, dok se u drugom prezentirala generaliziranom urtikarijom iza koje je nastupio šok. Midazolam je u jednom slučaju doveo do angioedema, moguće uzrokovano metabolitom 1-hidroksimidazolam, osim toga zabilježeno je nekoliko slučajeva sa simptomima ozbiljne hipotenzije, bradikardije, pruritusom, hipoksijom i stezanjem u prsima. U jednom slučaju zabilježena je alergijska reakcija na oralno uzeti tetrazepam, prezentirala se urtikarijom [59].

Zbog primjene brojnih lijekova u anesteziološkom postupku i nedovoljnog alergološkog testiranja ne može se dovoljno zaključiti o benzodiazepinima kao uzročniku alergijskih reakcija. U nekim slučajevima zabilježene su povišene koncentracije triptaze u serumu kao dokaz alergije, ali to ne diferencira dali se radi o anafilaktičkoj ili anafilaktoidnoj reakciji [59].

#### 4.5. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici (LA) koriste se zbog njihovog analgetskog djelovanja od kasnog 19. stoljeća. Iako se dnevno oko 6 milijuna ljudi lokalno anestezira, rijetke su reakcije na njih. Alergijske reakcije na lokalne anestetike su rijetke i njihova je prevalencija između 0.1% i 1%. Nije primijećena niti jedna reakcija na lokalni anestetik u jednoj prospektivnoj studiji provedenoj na 5018 pacijenata. Patofiziološki mehanizam reakcija na lokalne anestetike je najčešće kasnog tipa, iako postoje reakcije ranog tipa. No, prema studijama specifični IgE na lidokain bio je indirektno identificiran u dva slučaja [60].

LA građeni su od tri komponente: lipofilne grupe (aromatski prsten), srednji povezni lanac i hidrofilne grupe (amin) [60]. Na primjeru benzokaina (ester) i lidokaina (amid) možemo vidjeti njihovu građu, slika 10.



**SLIKA 10. KEMIJSKA STRUKTURA: LOKALNI ANESTETICI A) BENZOKAIN, B) LIDOKAIN**

LA se u grubo klasificiraju u estersku i amidnu grupu, ovisno o građi srednjeg lanca [60]. Tablica 7. Prikazuje podjelu i popis lokalnih anestetika u dvije osnovne skupine: amidnu i estersku [30,60].

**TABLICA 7. AMIDNI I ESTERSKI TIPOVI LOKALNIH ANESTETIKA**

<b>LOKALNI ANESTETICI</b>	
<b>ESTERI</b>	<b>AMIDI</b>
kloroprokain	dibukain (= cinkokain)
kokain	etidokain
prokain	levobupivakain
proparakain	lidokain (= lignokain)
tetrakain	mepivakain
benzokain	prilokain
artikain	ropivakain
bupivakain	sameridin
	tonikain

Ovisno o tiofenskom prstenu, amidni lokalni anestetici su podijeljeni u dvije grupe: aminoacilamide (npr. lidokain, bupivakain, artikain, mepivakain i prilokain) i aminoalkilamide (npr. prilokain i prokainamid). Esteri se metaboliziraju pomoću pseudokolinesteraze na p-aminobenzojevu kiselinu (PABA), u slučaju promijenjene funkcije enzima može se očekivati povećani rizik za nuspojave. Amidi se metaboliziraju hepatskim mikrosomalnim enzimima. Zbog toga pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre imaju povećanu mogućnost za razvijanje nuspojava [60].

LA ireverzibilno blokiraju provođenje impulsa u aksonima. Kombinacije molekule male veličine i aromatskog prstena, omogućuje LA da brzo stupaju u reakciju s Na<sup>+</sup> naponskim kanalima, te inhibiraju njihovu funkciju. LA se apliciraju topikalno (koža ili sluznica) ili putem injekcije (subkutano, duboka infiltracija ili oko kralježnične moždine). Na mjestu administracije LA osigurava potpunu, ali vremenski ograničenu analgeziju. LA se razlikuju po svojoj potentnosti i dužini trajanja, tako npr. bupivakain je 16 puta potentniji od prokaina i posjeduje dulje vrijeme djelovanje [61]. Dulje vrijeme djelovanja ovisi o: jačini vezanja za proteine, dodatku vazokonstriktora koji usporavaju difuziju anestetika vazokonstrikcijom i činjenici da se esterske veze lakše hidroliziraju od amidnih [60,61].

Klinička simptomatologija kod pacijenata kod kojih se razvila rana reakcija na LA najčešće uključuje: urtikariju, angioedem, dispneju, vomitus, tahikardiju, aritmiju, osjećaj vrućine, gubitak svijesti, glavobolju, vertigo, mučninu i ostale subjektivne simptome. Većina

reakcija počinje oko trideset minuta nakon injekcije, a u samo oko 20% pacijenata reakcije se mogu pojaviti nakon 2 sata. Na temelju kliničke slike teško je razlikovati patomehanizam djelovanja, što se posebno odnosi na razlikovanje prave anafilaktičke reakcije od autonomne vazovagalne reakcije, osobito ako nedostaju kožni simptomi. Reakcije na LA mogu biti uzrokovane različitim patomehanizmima [62]. Tablica 8. prikazuje raznovrsne učinke lokalnih anestetika (etopatofiziologiju) [62].

**TABLICA 8. RAZNOVRSNSI UČINCI LOKALNIH ANESTETIKA:  
ETIOPATOFIZIOLOGIJA**

<b>REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE</b>
toksicitet (kardiovaskularni, CNS)
tip I alergijske reakcije (IgE): rijetko
tip IV alergijske reakcije (kontaktna alergija, lokalno i sistemno)
pseudoalergijske (neimune anafilaksije) (psihoneurogene, autonomne, vazovagalne)
hipersenzitet na ostale satojke (npr. lateks, konzervansi)
farmakološki efekt ostalih sastojaka (npr. adrenalin)

#### 4.5.1. Tip I reakcije

Prave IgE posredovane anafilaktičke reakcije na LA su vrlo rijetke. Samo nekoliko slučajeva navedeno je u literaturi s pozitivnim „skin prick“ testovima. Većina ranih tipova reakcija je ne-imunološke prirode [62].

#### 4.5.2. Tip IV reakcije

Prave alergijske reakcije na LA su česte i javljaju se u obliku kontaktne alergije na topikalno nanese LA u supozitorijima, kremama i mastima. Mikstura nekoliko kaina je dio internacionalnog standardnog kožnog testa za testiranje na alergijski kontaktni dermatitis.

Simptomatologija reakcije tip IV su: lokalno crvenilo i pruritus na mjestu injekcije koje se može proširiti i dovesti do razvitka papulovezikularnih erupcija. Rijetko se nakon injekcije LA može razviti sistemska kontaktna alergijska reakcija (hematogeni kontaktni dermatitis) [62].

#### 4.5.3. Ne-imunološka (pseudoalergijska) anafilaktička reakcija

Većina ranih reakcija na LA odvija se vjerojatno ne-imunološkim putem, nekada zvana pseudoalergijskim, danas nakon reklasifikacije od strane World Allergy Organization (Svjetska organizacija za alergije), te reakcije trebale bi se zvati ne-imunološke anafilaktičke reakcije. Za razliku od ostalih alergena koji uzrokuju ne-imunološke anafilaktičke reakcije (radiokontrasti, NMB, NSAID) mehanizmom izravnog oslobađanja histamina i leukotriena, za patomehanizam LA gotovo i ne postoji objašnjenje u literaturi [62].

Alergijske reakcije tipa I i IV najčešće uzrokuju komponente estera. Esteri se metaboliziraju u PABA-u koja ima jaki alergeni potencijal. Također, konzervansi u preparatima LA mogu uzrokovati reakcije tip I i tip IV. Najčešće korišteni konzervansi su metilparaben i propilenparaben čiji raspadni produkti nalikuju PABA-i. Pošto parabeni mogu uzrokovati osjećaj pečenja pri injekciji, uvode se preparati LA bez parabena. Dodatni mogući alergeni su: natrijev metabisulfit i natrijev bisulfit (antioksidansi u preparatima koji sadrže adrenalin i LA). Pošto većina hrane, lijekova, vina i pića sadrže sulfite kao konzervans, LA koji sadrže sulfite trebali bi se izbjegavati u pacijenata s anamnestički potvrđenom alergijom na tu hranu [60].

Rani i kasni tipovi preosjetljivosti su klinički neovisni. Križne reakcije česte su unutar esterskih i amidnih grupa, ali nisu predvidive ovisno o strukturi ionizabilnih amidnih grupa. Opće je prihvaćeno da između estera i amida nema križnih reakcija zbog raličitih raspadnih produkata, no jedan slučaj imunološke reakcije oboje bio je zabilježen. Jedno istraživanje pokazalo je pozitivan kožni test kod dva sudionika na lidokain i benzokain, ali nije poznato jeli to posljedica međusobne senzibilizacije ili križne reaktivnosti [60].

Obično se testira veliki broj LA istovremeno „skin prick“ testom koji je gotovo uvijek negativan. Nakon toga se izvodi intradermalni test s 1:10 dilutiranim LA. Nedituirani preparati LA mogu često dovesti do lažno pozitivnih reakcije u visokog postotka pacijenata. Kada su „skin prick“ testovi i intradermalni testovi negativni, provodi se subkutani provokacijski test koristeći 0.1 mL nedulitiranog LA nakon kojeg slijedi administracija 0.2,



0.5, 1.0 i 2.0 mL solucije LA u ekstenzornu stranu pacijentove nadlaktice u razmaku od trideset minuta. Za većinu pacijenata može se na taj način pronaći LA kojeg on tolerira i koji se može primjenjivati u budućnosti. Wasserfallen i Frei proveli su studiju s 28 pacijenata koji su se podvrgli kožnim i subkutanim testovima. U trajanju od tri godine u 19 slučajeva ponovna ekspozicija toleriranom LA bila je i dalje podnošena bez nepoželjnih reakcija. Nažalost, ne postoji pouzdani „*in vitro*“ alergijski dijagnostički test za rutinsku upotrebu. Gall et al. koristili su samostalno dizajnirani radioalergosorbent test kombiniran s LA na polistirolnom diku, no svi pacijenti bili su negativni. Zasad se „*in vitro*“ stanične dijagnostičke analize nisu pokazale korisnima [62].

#### **4.6. Inhalacijski anestetici**

Nema podataka o anafilaktičkoj reakciji kod upotrebe inhalacijskih anestetika. No, poznata su oštećenja jetre koja su rezultat imunološko posredovanog toksiciteta. [63] Pacijenti stvaraju antitijela (IgG) na kovalentno vezan metabolit (trifluoroacetil) halotana, što je detektirano pomoću ELISA-e (enzyme-linked immunosorbent assay). Klinički se prezentira osipom, febrilitetom, artralgijom, eozinofilijom i povišenim jetrenim enzimima. Prethodna uporaba halotana povećava incidenciju i težinu hepatitisa. Iako je imunološki posredovan hepatitis uzrokovan inhalacijskim anestheticima češća posljedica halotana, ostali inhalacijski anestetici čiji je metabolit trifluoroacetil također mogu inducirati imunološki posredovan hepatitis [39]. Enfluran i isofluran povezani su s imunološki posredovanim hepatitisom bez prethodne ekspozicije halotanu [39,63]. Dva izvještaja podupiru tezu o desfluranu induciranoj hepatotoksičnosti, no zbog svog smanjenog metabolizma, desfluran vjerojatnije izaziva imunološko posredovani hepatitis. Sevofluran se ne metabolizira do trifluoroacetilnog metabolita i ne uzrokuje imunološko posredovan hepatitis [39].

#### **4.7. Analgetska sredstva**

##### **4.7.1. Opioidi**

Alergijske reakcije na opioide su rijetke [39]. Uglavnom se radi o nespecifičnoj aktivaciji mastocita, dok manje o stvarnoj IgE posredovanoj degranulaciji. Na djelovanje opioida su osjetljivi mastociti u koži, a oni u srcu, plućima i gastrointestinalnom sustavu nisu zahvaćeni. Iz tog razloga te reakcije uglavnom nisu životno ugrožavajuće i prezentiraju se:

pruritusom, urtikarijom i hipotenzijom. Zbog toga se često krivo interpretiraju kao alergijske reakcije [37].

Fentanil pripada fenilpiperidinskoj skupini i u njegovom slučaju je zabilježeno nekoliko pravih anafilaktičkih reakcija posredovanih IgE protutijelom [39]. Također su prikazani slučajevi reakcije na kodein, morfij, meperidin, folkodin i papaverat. Između različitih skupina opioida nije pronađena križna reaktivnost, iako je u praksi preporučeno promijeniti grupu opioida kako bi se izbjeglo antigensko prepoznavanje [37]. Zbog nedostatka odgovarajućih testova za otkrivanje alergijske reakcije na opioide ona često ostane nepotvrđena. Testovi često mogu biti lažno pozitivni zbog kemijskih grupa koje se nalaze i u opioidima i u NMB-a pa je nekada potrebno napraviti testiranje sa placeboom [37].

#### 4.7.2. Aspirin i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

U zadnja dva desetljeća zaključeno je da alergijska reakcija na aspirin i NSAID-e nastaje zbog inhibicije ciklooksigenaza-1 (COX-1) izoenzima što uzrokuje smanjenu produkciju prostaglandina E2 i povećava sintezu cisteinil leukotriena (cys-LT) koji uzrokuje oslobađanje medijatora upale iz mastocita i bazofila. Alergija se očituje ubrzo nakon izlaganja lijeku simptomima: rinitisa, bronhospazma, angioedemom i urtikarijom, a obično se javljaju nakon prve ekspozicije aspirinu ili NSAID-u, tj. nije potrebna prethodna senzitivizacija u pacijenata sa astmom, nazalnim polipima ili kroničnom urtikarijom u anamnezi [37,64]. Slabi COX-1 i inhibitori oboje COX-1 i COX-2 pokazuju križnu reaktivnost, ali samo u visokim dozama. Selektivni COX-2 rijetko precipitiraju simptome poput angioedema, astme ili urtikarije. Unatoč tom zaključku, svi NSAID-i uključujući i selektivne COX-2 inhibitore mogu uzrokovati anafilaktičku reakciju. Alergijska reakcija na acetaminofen je izuzetno rijetka, osobito do kada je iz uporabe povučen propacetamol [37]. U novije vrijeme pojavljuju se pacijenti koji imaju rani tip alergijskih reakcija na NSAID, poglavito diklofenak. Reakcije se manifestiraju kao IgE posredovane reakcije, no za sada se specifična IgE protutijela nisu pronašla. Iznimku pretstavljaju pacijenti koji u anamnezi imaju pozitivan slučaj anafilaksije na propafenon i na metamizol. Specifično IgE protutijelo na diklofenak pronađeno je u jednog pacijenta, dok druga grupa istraživača nije mogla detektirati specifične IgE na diklofenak. Zbog činjenice da se specifičan IgE pronašao u rijetkim slučajevima, moglo bi se zaključiti da postoji ne-IgE posredovan mehanizam reakcije. NSAID nisu sami po sebi kemijski reaktivni i zahtijevaju metaboliziranje prije no što se mogu konjugirati endogenim proteinima, a specifična IgE mogu biti usmjerena protiv tih metabolita i/ili proteina. Važnost

metaboliziranja NSAID-a podupire činjenica da je vrijeme od ekspozicije do reakcije na NSAID dulje u usporedbi s antibioticima [64]. Testiranje je najbolje provesti provokacijskim testom na određeni lijek [37].

#### **4.8. Plazma ekspanderi - koloidi**

Koloidi uzrokuju oko 4% svih perioperativnih anafilaktičkih reakcija. Javljaju se 20 minuta nakon početka infuzije, a ozbiljne su bile u oko 20% svih slučajeva. Točan mehanizam nastanka reakcije je i dalje nedovoljno istražen, ali prikazani slučajevi govore u prilog IgE posredovane reakcije [3,37]. Najvažniji predstavnici koloida su: želatina, hidroksietil škrob (HES), dekstrani i albumini.

Dekstrani i HES su najčešći uzročnici anafilaktičke reakcije od svih koloida sa učestalošću 0.008% to 0.08% za dekstrane i 0.08% za HES. Reakcija je tri puta češća kod pacijenata sa alergijom na lijekove u anamnezi, te su također muškarci pod većim rizikom za razvoj anafilaktičke reakcije od žena [39].

##### **4.8.1. Želatina**

Učestalost alergijske reakcije na želatinu raste, osobito u nekim zemljama. Te se čini logičnim kako u takvih osoba treba izbjegavati njenu primjenu u nadoknadi krvnog volumena [37]. Kliničke reakcije na želatinu uključuju anafilaksiju, kihanje, bronhospazam i urtikariju. Smatra se da je podležeći mehanizam alergijske reakcije na želatinu posredovan IgE protutijelima i ne-IgE protutijelima, te se dijagnoza bazira na kožnim testiranjima koji sami po sebi nose rizik za razvitak anafilaksije. Za „skin prick“ testove koriste se nerazrijeđene solucije, dok se za intradermalne testove koriste razrijeđene [65].

##### **4.8.2. HES**

HES je spoj sintetskih polimera dobivenih iz amilopektina, te se prema molekularnoj težini dijela na lake, srednje teške i teške preparate. Metabolizam i alergeni potencijal ovise upravo o toj težini u in vivo uvjetima [37]. Kliničke manifestacije uključuju anafilaktičke reakcije i anafilaktoidni šok, eritem, urtikariju i pruritus. Incidencija pruritusa iznosi između 10% i 40%. Pruritus može trajati između jedne i dvije godine i često je refraktoran na standardnu terapiju. Pentaškrob specifična protutijela, vjerojatno IgE, koja se vežu i aktiviraju bazofile u BAT (basophil activation test) pronađena su u serumu pacijentice koja je bila na

obradi zbog teške anafilaktičke/anafilaktoidne epizode. Nakon nekoliko studija zaključeno je da su protutijela na HES iznimno rijetka i da ne dovode nužno do anafilaktičkih reakcija. Za „skin prick“ test koriste se nerazrijeđene solucije ili razrijeđene do 1:100 dok se za intradermalne koriste nerazrijeđene [65].

#### 4.8.3. Dekstrani

Dekstrani su molekule velike molekularne težine i odgovorni za najveći udio reakcija među koloidima, te postoji dekstranima izazvana alergijska reakcija kao pojam (DIAR) [37]. Radi se reakciji posredovanoj imunim kompleksima sa anti-dekstran IgG protutijelima. DIAR karakterizira: bronhospazam, ozbiljna hipotenzija i kardiorespiratorni arrest. Kako bi se izbjegle takve po život opasne reakcije prije infuzije dekstrana daje se haptenski dekstran male molekularne mase. Unatoč tome i dalje se događaju incidenti alergijske reakcije [37]. Rizikni faktori su atopijske reakcije i visoke razine anti-dekstran protutijela, a zbog toga jer prolaze placentu trebalo bi razmisliti o njihovoj primjeni u trudnica. U „skin prick“ testovima koristi se nerazrijeđeni dekstran, dok se u intradermalnim testovima koristi razrijeđeni [65].

#### 4.8.4. Albumini

Reakcija na albumine je izuzetno rijetka. Alergija na jaja u anamnezi nije kontraindikacija za njihovu primjenu [37].

### 4.9. Ostalo

#### 4.9.1. Klorheksidin

Klorheksidin (KHD) je sintetički niskomolekularni topički dezinficijens koji pripada obitelji bigvanida i u širokoj je upotrebi u medicini. Koristi se prvenstveno kao antiseptik operativnih polja. KHD ima svojstva kao bakteriostatik, baktericid i antifungik. Njegova mikrobicidna svojstva uključuju širok spektar mikroorganizama, no također je veoma jeftin i jednostavan za upotrebu. Njegova uloga kao alergena, koji potencijalno može zakomplicirati anesteziju, još uvijek je relativno neprepoznata ili nepravilno dijagnosticirana [66].

Od otprilike 50 prikaza slučaja KHD uzrokovanih anafilaktičkih reakcija, publiciranih zadnjih 10-ak godina, 15 ih se dogodilo tijekom operacije. Simptomi se najčešće javljaju 15

do 45 minuta nakon indukcije anestezije. Nažalost literatura koja govori o imunološkom odgovoru nakon aplikacije KHD je limitirana i deducirano znanje o tome dolazi iz prikaza slučajeva, mišljenja eksperata i nekolicine retrospektivnih ili kohortnih studija. Profesionalne i perioperativne teške anafilaktičke reakcije na KHD smatraju se rijetkima, no u stvarnosti postoci su vjerojatno veći no zabilježeni [66].

Različite reakcije zabilježene su na KHD, kao što je kontaktni dermatitis, fotosenzitivne reakcije, alergijska reakcija kasne preosjetljivosti i ekcem, te se pojavljuju često i dobro su dokumentirani događaji. Trenutačna preosjetljivost može se očitovati akutnom urtikarijom koja nekada napreduje do anafilaktičkog šoka. Potencijalni rizik anafilaktičkih reakcija na KHD dobro je poznat, pogotovo nakon aplikacije 0.05% KHD na otvorene rane. Vrlo malo slučajeva anafilaksije je zabilježeno nakon kontakta KHD sa neoštećenom kožom ili sluznicom [66].

Njegova široka primjena u bolnicama kao sredstvo za redukciju bolničkih infekcija ima potencijal senzibilizirati mali dio pacijenata što može dovesti do anafilaksija nakon slijedeće ekspozicije. Ipak većina se pacijenta može prethodno senzibilizirati na KHD preko preparata za svakodnevnu uporabu jer se nalazi kao dodatak u preparatima za usnu šupljinu gdje služi kao konzervans u pastama za zube, tekućinama za ispiranje usta, kapima za oči i nos i sl. što može rezultirati i potencijalnim problemima sa dišnim putevima pacijenta ili izloženih radnika u kozmetičkoj industriji. Kako ekspozicija KHD postaje učestalija pojavljuju se i češće reakcije na njega. Samoj anafilaktičkoj reakciji u nekim slučajevima može prethoditi alergijski kontaktni dermatitis, zbog toga je važno biti upoznat sa mogućom senzibilizacijom na KHD. Pošto je KHD „podcijenjen“ alergen i rijetko se posumnja na njega, može proći nekoliko anafilaktičkih epizoda prije no što se on identificira kao uzrokujući antigen. Topikalno primijenjen KHD na najmanje površinu sluznice može biti dovoljan da izazove IgE posredovanu anafilaktičku reakciju. Mnogi autori smatraju da se dotične anafilaktičke reakcije premalo prijavljuju i kako rezultat toga ne traže se ne-križno reaktivni antiseptici kao zamjena, pošto je najčešće podležeća senzitivizacija na KHD nepoznata ili krivo dijagnosticirana [66].

Ako alergološki testovi na lateks nakon perioperativne anafilaktičke reakcije ostanu negativni, anesteziolozi i alergolozi trebali bi posumnjati i usmjeriti svoju pažnju na KHD kao mogući alergen. Preporuča se učiniti skin-prick test (mogu i drugi intradermalni postupci) ili serumski specifični IgE (visoka specifičnost i osjetljivost testa) jer su vrlo precizni za

dijagnozu. Inhalacijski provokacijski testovi s procjenom kliničkih simptoma, spirometrijske promjene i stanične promjene u sputumu ili nosnoj lavaži također igraju važnu ulogu u dijagnozi alergije na KHD [66].

Iako novije anesteziološke smjernice preporučuju da se koža potpuno osuši nakon primjene KHD i prije operativnog zahvata, kožna apsorpcija ili mogućnost da se KHD unese s KHD presvučenim kateterima kroz sluznicu ili i.v., pobija dotičan postupak opreza. Dotični potencijal KHD da izazove reakcije zahtijeva predostrožnost doktora i sestričkog osoblja koje je uključeno u perioperativnu njegu pacijenata [66].

#### 4.9.2. Povidon- jod

Povidon jod (Betadine) je rijedak uzročnik IgE posredovane alergije. Povidon jod je stabilna jodofornna solucija koja sadrži hidrofilne komplekse joda i polivinilpirolidona. Nekoliko desetaka IgE posredovanih alergijskih reakcija evidentirano je nakon ekspozicije povidon jodu topikalnom primjenom, vaginalno ili rektalno [67,68]. Alergen u slučaju ranih alergijskih reakcija smatra se povidon zbog prisustva IgE protutijela na povidon u serumu senzibiliziranih pacijenata i pojavnosti anafilaksije na povidon bez joda, uključujući i dijete koje je prethodno reagiralo na povidon jod [67].

Povidon je mješavina sintetičkih polimera koji se često koristi kao: konzervans u hrani, dispergent u lakovima za kosu, presvlaka preko tableta, tvar koja stvara film kod kapi za oko i kao usporivač za subkutane injekcije. Povidon je prisutan u oko 20% tableta prisutnih na tržištu Njemačke, u više od 800 farmaceutskih produkata u Japanu i u oko 650 australskih produkata kao što su tablete, kapi za oči, tvari za grgljanje i kreme za kožu [67].

Ukoliko pacijent ima dijagnozu alergije na povidon jod, trebala bi se izbjegavati upotreba u tom slučaju, no to je veoma teško zbog sveprisutnosti povidona u različitim produktima. Stoljetno vjerovanje da pacijent koji je imao reakciju na neku tvar koja sadrži jod (npr. Betadine ili morske plodove) ima veću mogućnost za reakciju na drugu, kao što je radiokontrast, nije potkrijepljena dokazima [67].

## 5. TERAPIJA

U perioperativnom razdoblju neposredno životno ugrožavajuće stanje je anafilaktička reakcija zbog čega ju je važno na vrijeme prepoznati i započeti liječenje. Ona se prezentira nizom različitih simptoma, tablica 9. [69], ali oni nekada mogu nedostajati ili navoditi na krivi zaključak. Tijekom operacije najčešće se javljaju simptomi vezani uz kožu i kardiovaskularni sustav [6]. Kožni simptomi se javljaju u 80% do 90% svih pacijenata i kada nisu prisutni teže je prepoznati samu reakciju [70], osobito kod sediranog pacijenta koji ne može reći kakve simptome ima [19]. Redoslijed, vrsta i težina simptoma koji se pojavljuju ovisi o samom pacijentu [70]. Kardiovaskularni kolaps nekada može biti jedina manifestacija anafilaksije što može dovesti do zabune o mogućem uzroku. Većina reakcija u perioperativnom zahvatu događa se tijekom indukcije anestezije kada se i koriste najčešći alergeni, NMB, sedativi, opioidi. Ovisno o vrsti alergena i načinu primjene (lateks preko kože ili lijekovi i.v.) ovisi brzina nastupa reakcije. Simptomi koje anesteziolog najčešće prve primijeti je gubitak pulsa, pad arterijskog tlaka, otežana ventilacija pluća i crvenilo [17]. Dijagnoza se postavlja na temelju kriterija, koji su objavljeni od strane multidisciplinarnе grupe stručnjaka 2005. i 2006. godine [69]. U tablici 9. prikazani su najčešći simptomi anafilaktičke reakcije koji se javljaju za vrijeme operacije [69].

**TABLICA 9. ZNAKOVI I SIMPTOMI ANAFILAKTIČKE REAKCIJE ZA VRIJEME OPERACIJE**

<b>ZNAKOVI I SIMPTOMI ANAFILAKSIJE</b>	
<b><u>KOŽNI</u></b>	urtikarija angioedem eritem
<b><u>RESPIRATORNI</u></b>	orofaringealni ili laringealni edem bronhospazam "wheezing"
<b><u>KARDIOVASKULARNI</u></b>	hipotenzija sinkopa tahikardija
<b><u>GASTROINTESTINALNI</u></b>	vomitus dijareja

## 5.1. Terapija lijekovima

Internacionalne smjernice smatraju adrenalin prvim izborom u terapiji anafilaktičke reakcije jer je jedini lijek koji smanjuje broj hospitalizacija i smrti. Adrenalin je  $\alpha 1$ -agonist te je zbog toga potentni vazokonstriktor, smanjuje edem dišnih puteva, antagonizira hipotenziju i šok, dok njegova svojstva kao  $\beta 1$ -agonist uključuju kronotropne i inotropne učinke na srce, a njegov učinak kao  $\beta 2$ -agonist uzrokuje bronhodilataciju i smanjuje otpuštanje medijatora anafilaktičke reakcije [70,71]. Putem  $\beta 2$  receptora na mastocitima inhibira njihovu aktivaciju tako da dovoljno rano primijenjen smanjuje ozbiljnost IgE posredovane alergijske reakcije [72]. Adrenalin se može primijeniti i.v. ili i.m. U retrospektivnoj kohortnoj studiji koja je proučavala sigurnu primjenu adrenalina, uočeno je da samo 1% pacijenata kod kojih je administriran adrenalin intramuskularno imao nuspojave, naspram 10% pacijenata kod kojih je adrenalin administriran intravenozno. Predoziranje adrenalinom nije uočeno kod intramuskularne primjene, dok se kod intravenozne ono zbilo u oko 13% pacijenata. Podaci upućuju na činjenicu da je administracija intramuskularno sigurna, dok se kod primjene intravenski mora pripaziti na nuspojave [71]. Kod pacijenata sa spontanom cirkulacijom ili primjenom neprikladne doze i.v. može doći do životno ugrožavajuće hipertenzije, tahikardije, aritmija ili ishemije miokarda [73,74]. No primjena od strane educiranog osoblja sa iskustvom taj rizik svodi na minimum. I.m. primjena adrenalina prihvatljiva je zbog manjeg rizika od nuspojava, nije potreban i.v. put i lakše je naučiti postupak primjene [74]. Činjenično, ne postoje apsolutne kontraindikacije za primjnu adrenalina [70,71].



**TABLICA 10. DOZE ADRENALINA PRI INTRAMUSKULARNOJ PRIMJENI U ANAFILAKTIČKOM ŠOKU U ODRASLIH I DJECE (Preuzeto sa web stranice: <https://cprguidelines.eu/>, 16.04.2018.)**

<b>Doza adrenalina - odrasli</b> (koncentracija adrenalina 1:1000)	
<u>0.5 mg IM</u>	
<b>Doza adrenalina – djeca</b> (koncentracija adrenalina 1:1000)	
> 12 godina	<u>0.5 mg IM</u>
6-12 godina	<u>0.3 mg IM</u>
< 6 godina	<u>0.15 mg IM</u>

Pacijenti koji su na  $\beta$ -blokatorima mogu biti rezistentni na primjenu adrenalina i mogu razviti refraktornu hipotenziju. U tim situacijama treba se primjeniti glukagon zbog svojih inotropnih i kronotropnih učinaka koji nisu posredovani  $\beta$ -receptorima. Brza primjena glukagona može uzrokovati povraćanje. Zbog toga vrlo je važno pripaziti na moguću opstrukciju dišnih puteva [75].

Moguća je primjena bronhodilatatora kod pacijenata kod kojih se bronhospazam ne povlači na adrenalin. Primjenjuju se inhalatorni bronhodilatatori kao albuterol ili salbutamol kroz masku i nebulizator, ako je potrebno. Bronhodilatatori su dodatna terapija uz adrenalin, pošto oni ne preveniraju ili olakšavaju mukozni edem u gornjim dišnim putevima ili šok za koje je nužan  $\alpha$ 1 adrenergički učinak adrenalina [75].

Osim gore navedenih lijekova u terapiji anafilaksije koristi se i kisik. Potrebno je osigurati visoki protok kisika (obično više od 10 litara u minuti). Kod intubiranog pacijenta ventiliraju se pluća visokim koncentracijama koristeći samonapuhujući balon [1].

Zbog velikog odljeva tekućine iz intravaskularnog bazena i nastanka edema, hipotenzije i šoka potrebno je pacijentu osigurati dovoljnu količinu tekućine. Kod uspostavljenog i.v. puta tekućina se primjenjuje odmah po nastupu simptoma u količini 2-4 L u odraslih, te se prati odgovor na monitoru i daje dodatna doza ako je potrebno. Istraživanja

su pokazala da nema prednosti u davanju koloida naspram kristaloida, dapače oni nekada mogu biti uzrok anafilaktičke reakcije te je potrebno hitno obustaviti primjenu koloida. U slučaju da i.v. još nije uspostavljen i ne može se postaviti, primjena intraosealnim putem je adekvatna zamjena [1].

Internacionalne smjernice se slažu da su H1-antihistaminici, H2-antihistaminici i glukokortikoidi sekundarna ili ponekad tercijarna linija u liječenju anafilaktičke reakcije [70,71]. Ti lijekovi nisu krucijalni u spašavanju života pacijenta i ne bi se smjeli upotrebljavati kao inicijalna ili jedina terapija. H1-antihistaminici olakšavaju pruritus i urtikariju. Pregledom literature ustanovljeno je da ne postoje randomizirane ili kontrolirane studije koje podupiru tezu korištenja H1-antihistaminika u anafilaksiji. Neovisno o toj činjenici H1-antihistaminici su jedni od najprimjenjivijih lijekova u liječenju anafilaksije. H1-antihistaminici ne olakšavaju opstrukciju gornjih dišnih puteva, hipotenziju i šok, te u standardnim dozama ne inhibiraju otpuštanje medijatora iz mastocita i bazofila. Najvjerojatnije je poboljšanje u ne kožnim simptomima, koji se često pripisuje antihistaminskoj terapiji, rezultat endogene proizvodnje adrenalina i ostalih medijatora kao što su kateholamini, angiotenzin II i endotelin I. Antihistaminicima, kao što je cetirizin ili difenhidramin, potrebno je oko 30 do 40 minuta do početka njihovog djelovanja. Samo je prva generacija H1-antihistaminika dostupna za parenteralnu primjenu i njihova brza primjena povećava rizik za izazivanje hipotenzije [75]. H2-antihistaminici ne poboljšavaju opstrukciju gornjih ili donjih dišnih puteva ili šoka. Proučavana je upotreba H2-antihistaminika samo u akutnim alergijskim reakcijama u kojima su predominirali kožni simptomi, te 80% tih pacijenata nije imalo kardiovaskularne ili respiratorne simptome i nisu imali anafilaksiju [71]. Glukokortikoidi se primjenjuju kako bi se prevenirale bifazične ili protrahirane epizode anafilaksije i imaju male ili gotovo nikave učinke na znakove i simptome anafilaksije, pošto je učinak glukokortikoida vidljiv tek za nekoliko sati [70,71].

**TABLICA 11. DOZE ANTIHISTAMINIKA I KORTIKOSTEROIDA ZA LIJEČENJE ANAFILAKSIJE OVISNO O DOBI** (Preuzeto sa web stranice: <https://cprguidelines.eu/>, 16.04.2018.)

<b>DOZE ANTIHISTAMINIKA I KORTIKOSTEROIDA ZA PRIMJENJENU PRI LIJEČENJU ANAFILAKSIJE, OVISNO O DOBI</b>		
<b>DOB</b>	<b>KLORFENAMIN (IM ili polako IV)</b>	<b>HIDROKORTIZON (IM ili polako IV)</b>
<i><u>Odrasli i djeca starija od 12 godina</u></i>	10 mg	200 mg
<i><u>Djeca između 6 i 12 godina</u></i>	5 mg	100 mg
<i><u>Djeca između 6 mjeseci i 6 godina</u></i>	2.5 mg	50 mg
<i><u>Djeca mlađa od 6 mjeseci</u></i>	250 mcg/kg	25 mg

Kod pacijenata sa dugotrajnom hipotenzijom brzo dolazi do promjena u acidobaznom statusu zbog čega treba razmisliti o primjeni bikarbonata [1]. Bikarbonati su puferi ili alkalizirajuća sredstva koja se često koriste u liječenju metaboličke acidoze. Primarni razlog korištenja bikarbonata u terapiji je sprječavanje acidoze koja ima štetne učinke na proteinsku strukturu i njihovu funkciju. Acidoza uzrokuje smanjenju kontraktilnost miokarda, vazodilataciju, smanjeni odgovor na vazopresore, pomak u disocijacijskoj krivulji oksihemoglobina, promjene koagulacije i staničnu disfunkciju. Najčešće bikarbonati dolaze u obliku 8.4% otopine koja u sebi sadrži 1 mmol/mL natrijeva bikarbonata sa koncentracijom natrija od 1000 mmol/L i osmolalnosti od 2000 mOsm/L. Važno je da se dotična otopina ne primjeni kao nerazrijeđena zbog svoje hiperosmolarnosti koja može imati efekte na tlak i uzrokovati mogući flebitis perifernih vena. Kod refraktorne hipotenzije (koja umanjuje učinak adrenalina na srce i krvne žile) ili acidoze treba razmisliti o primjeni bikarbonata u dozi od 0.5 do 1.0 mmol/kg svakih 5 minuta ili prema acidobaznom statusu [76].

Ostali lijekovi koji se mogu koristiti kao terapija anafilaktičke reakcije su razni inotropi i vazopresori (noradrenalin, vazopresin, metaraminol i glukagon) nakon što se terapija adrenalinom i tekućinama pokazala neuspješnom. Vazopresin je neurohipofizni

hormon s različitim učincima na određene tkivno specifične receptore. Niske doze vazopresina i njegova analoga terlipresina pokazale su se efektivnim u terapiji vazodilatatornog šoka povezanog sa anafilaksijom. Razlog primjene vazopresina i njegovih analoga je u tome što je primjećeno da tijekom vazodilatatornog šoka pacijenti imaju manjak vazopresina, te da egzogeno primjenjeni vazopresin pojačava tonus žilja, povećava odgovor na primjenjene katekolamine, te povećava tlak, čime reducira potrebu za većim dozama katekolamina. Visoke doze vazopresina povezuju se sa smanjenim minutnim volumenom srca te smanjenom dostavom i potrošnjom kisika. Stoga visoke doze nisu alternativa drugim vazopresorima za liječenje vazodilatatornog šoka. U adekvatnim dozama vazopresin smanjuje srčanu frekvenciju, a da pritom ne mijenja minutni volumen srca. Dotična činjenica može prevenirati nastanak i/ili progresiju disfunkcije miokarda povezanu sa septičkim šokom i tahikardno induciranu kardiomiopatiju. Novije studije pokazuju da kontinuirana infuzija niskih doza terlipresina pokazuje pogodne hemodinamske učinke s manje nuspojave, uspoređujući s tradicionalnom bolus primjenom. Kontinuirana primjena povezuje se s poboljšanim kontraktilitetom miokarda i renalnom funkcijom, kao i sa smanjenim kapilarnim „curenjem“ [77]. Metilensko modriilo prevenira vazodilataciju i može vrlo brzo antagonizirati anafilaksiju koja je refraktorna na adrenalin, kisik i intravensku primjenu tekućine. Korištenje u anafilaksiji je bazirano na prikazima slučajeva kod primjene u septičkom šoku. Limitacije primjene uključuju nuspojave i smetnje pri pulsnoj oksimetriji. U pacijenata koji imaju tešku anafilaktičku reakciju, kardiovaskularni kolaps i zastoj srca, ECMO se može koristiti kao „premosnica“ do oporavka [71].

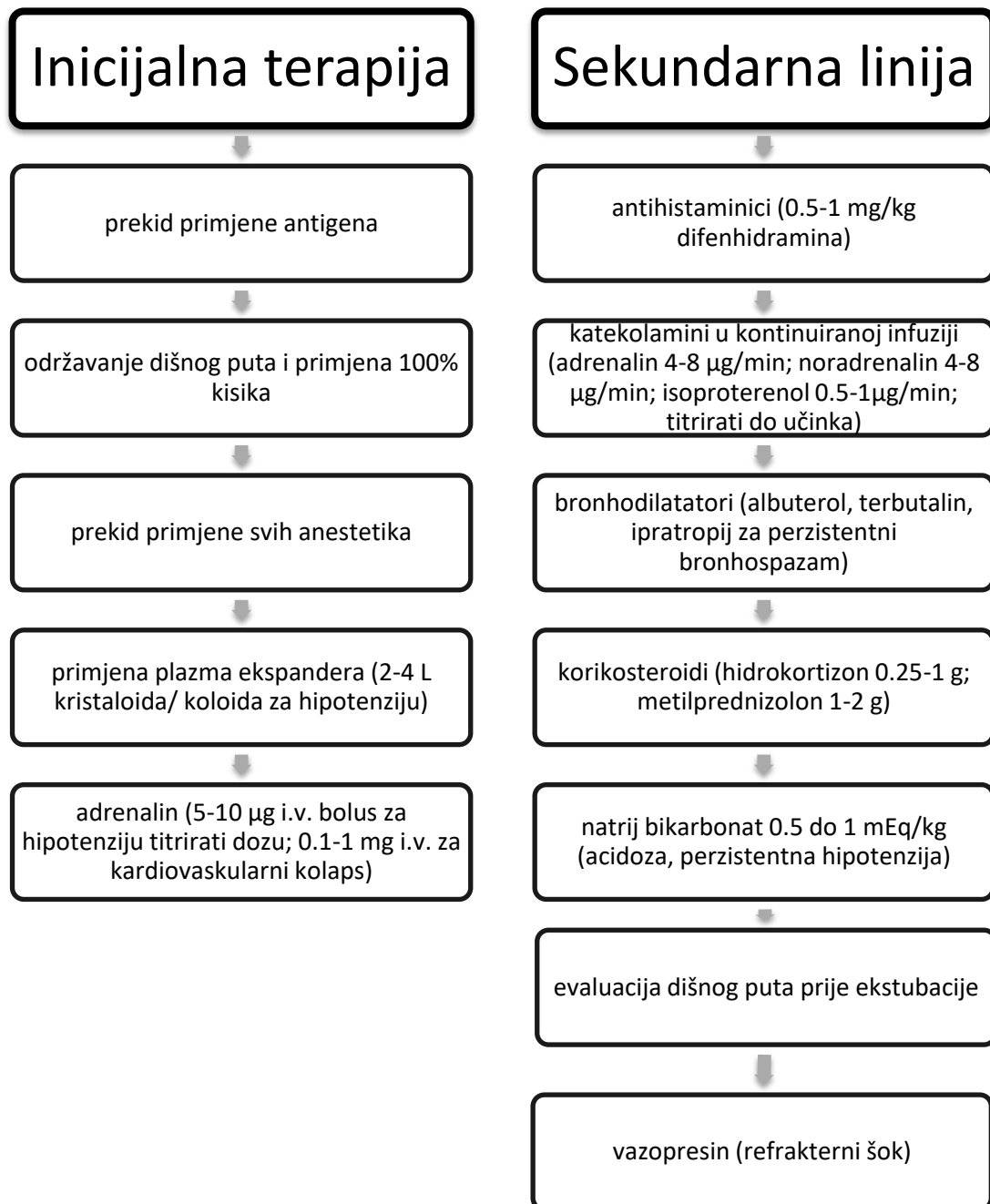
## **5.2. Algoritam**

Nakon prepoznavanja anafilaktičke ili bilo koje druge alergijske reakcije najvažnije je ukloniti mogući uzrok tj. alergen i odmah treba prestati sa davanjem lijekova za koje sumnjamo da su izazvali alergijsku reakciju. Rana primjena terapije je najvažnija u liječenju anafilaktičke reakcije jer se na taj način izbjegavaju moguće teške posljedice poput hipoksično- ishemične encefalopatije ili smrti. Za sve dobne skupine terapija je ista osim što se za dječju dob doze lijekova prilagođavaju kilogramima. Već je spomenuto da je glavna terapija adrenalin i i.v. tekućine. Za vrijeme anesteziološkog postupka pacijentu se monitorira (prate se vitalne funkcije) i već je postavljen i.v. put, to značajno olakšava daljnji postupak. Tim treba biti uvježban za istovremeno izvođenje više radnji, otkrivanje mogućeg uzroka reakcije, održavanje anestezije ako je potrebno (preferira se primjena inhalacijskih anestetika),

traženje pomoći i obavještanje kirurga. U slučaju da pacijent nije intubiran važna je što brža uspostava dišnog puta radi razvoja laringealnog ili orofaringealnog edema. Slijedi primjena kisika u 100% koncentraciji, ako nema kontraindikacija i podizanje donjih ekstremiteta [78]. Istovremeno se apliciraju kristaloidne ili koloidne (Ringer laktat) otopine u početnoj količini 2L do 4L kod odraslih, imajući na umu da ako hipotenzija perzistira treba aplicirati dodatno 25 mL/kg do 50 ml/kg [1]. Važno je sistolički tlak održavati iznad 90 mmHg u odraslih [78]. Adrenalin je terapija izbora za liječenje anafilaktičke reakcije, najbolja je primjena i.v. putem 5 do 10 µg [1] i tada se ovisno o hemodinamskom stanju ponavlja svake 1 do 2 minute, dok se kod i.m. primjene doza ponavlja svakih 5 minuta [78]. Ako pacijent zahtijeva stalne bolus doze, prikladnije ga je staviti na kontinuiranu infuziju koncentracije 0.05-0.1 µg/ kg/ min i titrirati dozu do opravka krvnog tlaka [78]. Pacijenti sa laringelanom edemom, bez hipotenzije trebaju primiti adrenalin subkutano [1]. Oni na terapiji beta blokatorima mogu imati slabiji odgovor na adrenalin i trebaju više doze, pa se u tim slučajevima preporuča dodatak noradrenalina u dozi 0.1 µg/ kg/ min. U slučaju da nema odgovora može se nastaviti sa primjenom glukagona i.v. u dozi 1-2 mg svakih 5 minuta, vazopresinom i.v. 2-10 IU [78]. Kod hipotenzije refraktorne na primjenu adrenalina, zbog snižene periferne vaskularne rezistencije, dodaje se kontinuirana infuzija noradrenalina u početnoj dozi 0.05 do 0.1 µg/ kg/ min (5 do 10 µg/min) sve do oporavka krvnog tlaka [1]. Metilensko modriilo pokazalo se korisno kod teških pacijenata koji ne reagiraju na nikakvu terapiju [78]. U sekundarnoj terapiji slijedi polagana i.v. primjena antihistaminika difenhidramina u dozi 0.5 do 1 mg/ kg. Inhalacijski bronhodilatatori albuterol ili terbutalin se primjenjuju ako postoji izražen bronhospazam, dok je ipratropij dobra opcija za primjenu kod pacijenata na terapiji beta blokatorima. Za primjenu putem endotrahealnog tubusa postoje posebni adapteri. Preporuča se primjena hidrokortizona (0.25 do 1 g i.v.) ako je postavljena sumnja na IgE posredovanu reakciju, dok je kod sumnje na reakciju posredovanu komplementom alternativna opcija primjena metilprednizolona (1 do 2 g i.v.). Također je važna primjena kortikosteroida zbog kasne faze anafilaktičke reakcije koja se javlja 12 do 24 sata poslije. Natrij bikarbonat se primjenjuje kod acidoze ili refraktorne hipotenzije u dozi 0.5 do 1 mEq/kg, a ponavlja se svakih 5 minuta ili po nalazu plinske analize arterijske krvi. Prije ekstubacije vrlo je važna analiza dišnog puta (facijalni ili trahelani edem), ako postoji potreba i pregled direktnom laringoskopirom je preporučen. Dodatna terapija za refrakteran anafilaktički šok je i primjena vazopresina u početnoj dozi 0.01 units/minuta putem infuzije, a primjena u bolus dozi je dio Advanced Cardiopulmonary Life Support (ACLS) smjernica [1]. Ako se zna da je anafilaksija izazvana rokuronijem može se primijeniti sugammadex 16 mg/kg i.v. U slučaju

da je nastupio kardijalni arrest, reanimacija se primjenjuje po algoritmu, a za vrijeme izvođenja kao i poslije aresta preporuča se kontinuirana primjena adrenalina. Vrlo je važno da nakon reakcije pacijent bude pod 24- satnim nadzorom zbog moguće i nepredvidive bifazične reakcije [78].

Slika 11. Prikazuje algoritam za zbrinjavanje alergijske reakcije u perioperativnom razdoblju [1].



**SLIKA 11. ALGORITAM ZA ZBRINJAVANJE ANAFILAKTIČKE REAKCIJE U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU**

## 6. ZAKLJUČAK

Alergijske reakcije u perioperativnom razdoblju srećom su dosta rijetke, a mogu se javiti u različitim oblicima, od preosjetljivost tipa I do tipa IV. Zbog primjene velikog broja lijekova mogu se očekivati nuspojave poput životno ugrožavajuće anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije. One su neovisne o dozi primijenjenog lijeka ili korištene tvari, te se mogu javiti pri prvoj ekspoziciji tijekom anesteziološkog postupka i ne mogu se razlikovati na temelju kliničke slike. Anafilaktička reakcija ovisna je o IgE protutijelima dok u anafilaktoidnoj reakciji ne sudjeluju IgE protutijela već se medijatori upale ili komplement aktivira ne-imunim putem. Nakon postavljene sumnje na pojavu alergijske reakcije pacijentu je potrebno napraviti dijagnostičke testove, „in vivo“ i „in vitro“ testovi, nebi li se dokazao potencijalni antigen (korišteni lijek ili tvar). Sve tvari korištene u perioperativnom razdoblju mogu uzrokovati alergiju, a kao najčešći uzročnici reakcija navode se neuromuskularni blokatori (NMB), lateks i antibiotici. Postavljanje dijagnoze anafilaktičke reakcije u anesteziranog pacijenta je posebno težak i zahtjevan posao koji zahtjeva brzu reakciju anesteziologa i primjenu adekvatne terapije. Prvu liniju čine prekid korištenja svih lijekova, osiguravanje dišnog puta (ako prethodno nije postavljen) i 100% kisik, brza nadoknada volumena i primjena adrenalina i.v. putem. Od ostalih lijekova apliciraju se još kortikosteroidi, antihistaminici, katekolamini u kontinuiranoj infuziji, te drugi lijekovi po potrebi.

Pravilno dokumentirana alergijska reakcija, provedeno testiranje i dokazivanje potencijalnog uzročnika i obavještanje pacijenta ključno je za prevenciju i sprječavanje ponovnog nastupa iste.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Danieli Bandić Pavlović na predloženoj temi, pomoći i stručnim savjetima koji su omogućili izradu ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem svim profesorima i asistentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su mi prenijeli veliko znanje i uložili mnogo truda i vremena.

Na kraju posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja je sve ove godine bila uz mene i pružila mi veliku podršku.



## LITERATURA

- [1] Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. *Clinical Anesthesia*, 7<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2013
- [2] Butterworth JF 4<sup>th</sup>, Mackey DC, Wasnic JD. *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology*, 5<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Education; 2013
- [3] Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth. Essays Res.* 2012;6:124–133.
- [4] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/alergije-i-druge-preosjetljivosti>; pristupljeno: 19. ožujka 2018.
- [5] Immediate Hypersensitivity Reactions Background, Pathophysiology, Epidemiology 5; <https://emedicine.medscape.com/article/136217-overview>; pristupljeno: 19. ožujka 2018.
- [6] Portier MM, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venims. *C R Soc Biol.* 1902;54:170–2.
- [7] Levy JH, Yegin A. Anaphylaxis: What is monitored to make a diagnosis? How is therapy monitored? *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19:705–15.
- [8] Adkinson F, Pongracic J. Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. *Allergy*. London: Mosby; 2001. pp. 155–62.
- [9] Castells MC, Horan RH, Ewan PW. Anaphylaxis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby; 2001. pp. 163–73.
- [10] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832–6.
- [11] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813–24.
- [12] Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia—all clear now? *Br J Anaesth.* 2004;93:501–4.

- [13] Sánchez Palacios A, Ortiz Ponce M. A. Rodríguez Pérez Allergic reactions and pseudoallergies in surgical interventions with general anesthesia. *Allergol Immunopathol* 2000;28 (1):24-36 Reaccionesalérgicas y pseudoalérgicas en las intervenciones quirúrgicas con anestesia general. *Allergologiaet Immunopathologia*. 2000;28(1):24.
- [14] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003;99:536–45.
- [15] Vervloet D, Magnan A, Birnbaum J, Pradal M. Allergic emergencies seen in surgical suites. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:459–67.
- [16] Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996) *Ann FrAnesth Reanim*. 1999;18:796–809.
- [17] Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12:97–104
- [18] Laxenaire MC. Mertes PM and Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. Anaphylaxis during anaesthesia: Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001;87:549–58.
- [19] Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy ClinImmunol*. 2002;110:S64–9.
- [20] Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. *Middleton's allergy: Principles and practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 2003. pp. 1497–522.
- [21] Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas MD. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameters. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(Suppl):S483–523.
- [22] Bremerich DH. Anesthesia in bronchial asthma. *Anesthesiol Intensiv med Notfallmed Schmerzther*. 2000;35:545–58.
- [23] Kasaba T, Suga R, Matsuoka H, Iwasaki T, Hidaka N, Takasaki M. Comparison of epidural anesthesia and general anesthesia for patients with bronchial asthma. *Masui*. 2000;49:1115–20.

- [24] Nonaka M, Sakanashi Y, Sugahara K, Tarasaki H. Incidence of asthmatic attack during anesthesia in patients with a history of bronchial asthma. *Masui*. 1999;48:759–62.
- [25] Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, Kishikawa K, Namiki A. A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease. *Masui*. 1995;44:396–401.
- [26] Groeben H. Strategies in the patient with compromised respiratory function. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2004;18:579–94.
- [27] Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Xaxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child*. 2001;84:423–6.
- [28] Mertes PM, Laxenaire MC GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002) *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:1127–8.
- [29] Fasting S, Gisvold SE. Serious intraoperative problems: A five-year review of 83,844 anesthetics. *Can J Anesth*. 2002;49:545–53.
- [30] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. Izdanje, Zagreb; Medicinska naklada; 2011
- [31] Estelle F, Simons R. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:625–36.
- [32] Andreis I, batinić D, Čulo F, et al, *Imunologija*, 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje, Zagreb; Medicinska naklada; 2010
- [33] Nel, Linda, and Efreem Eren. “Peri-Operative Anaphylaxis.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 71.5 (2011): 647–658. PMC. Web. 3 Apr. 2018.)
- [34] Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004; 59: 695–703.
- [35] Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 451–63.
- [36] Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 15–31.

- [37] Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62: 471–87.
- [38] Rudolf M, Milavec-Puretic V, Lipozencic J, Malenica B. Clinical usefulness of cellular antigen stimulation test in detection of aspirin allergy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 93–6.
- [39] Hepner, David L. MD\*; Castells, Mariana C. MD, PhD†, Anaphylaxis During the Perioperative Period, *Anesthesia & Analgesia* 2003 - Volume 97 - Issue 5
- [40] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:91–101
- [41] Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. 2009;64:10–21.
- [42] Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity Reactions to Neuromuscular Blocking Agents. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2809–25.
- [43] Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, pharmacological adverse reaction or “innate hypersensitivity”? *International Journal of Molecular Sciences.* 2017.
- [44] Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Gueant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *European Journal of Anaesthesiology Supplement* 1995; 11: 55–64.
- [45] Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445–50.
- [46] Florvaag E. Anaphylactic Reactions During General Anaesthesia. *New Horizons-Allergy.* Uppsala: PhadiaAB, 2005., dostupno na: [www.phadia.com/upload/Allergy/New%20Horizons/Files/NewHorizons\\_2\\_2005.pdf](http://www.phadia.com/upload/Allergy/New%20Horizons/Files/NewHorizons_2_2005.pdf).

- [47] Kam PCA, Lee MSM, Thompson JF. Latex allergy: an emerging clinical and occupational health problem. *Anaesthesia*. 1997;52(6):570–5. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.1997.118-az0114.x>, pristupljeno: 2018 May 8
- [48] Korniewicz DM, Kelly KJ. Barrier protection and latex allergy associated with surgical gloves. *American Operating Room Nurses Journal* 1995; 61: 1037–44.
- [49] Gelfand DW. Barium enemas, latex balloons and anaphylactic reactions. *American Journal of Roentgenology* 1991; 156: 1–3.
- [50] Charous BL, Hamilton RG, Yunginger JW. Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1994; 94: 12–18.
- [51] Booi LHD. Future developments of non-depolarising relaxants. *Current opinion in Anaesthesiology* 1996; 9: 331–4.
- [52] Legendre DP1, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:1140-8.
- [53] Celik W, Pochler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: C CJ, ed. *Middleton's allergy: principles and practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2010:1205–26.
- [54] Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillinallergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55:106–12.
- [55] Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther* 2012; 25:12–22
- [56] Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2007; 27:213–230
- [57] Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: Diagnostic approach. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 62: 471–487
- [58] Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Lifethreatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology* 1992;77:275–280.

- [59] Haybarger E, Young AS, Giovannitti JA. Benzodiazepine Allergy With Anesthesia Administration: A Review of Current Literature. *Anesth Prog.* 2016;
- [60] Pontoppidan Thyssen J, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008;59:69–78.
- [61] Miller R D. Local anesthetics. In: *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung B G (ed.): Connecticut, Appleton and Lange, 1997: 425–433.
- [62] Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic Reactions to Local Anesthetics. *Chem Immunol Allergy Basel, Karger.* 2010;95:190–200.
- [63] Clarke JB, Thomas C, Chen M, et al. Halogenated anesthetics form liver adducts and antigens that cross-react with halothane-induced antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108:24–32.
- [64] Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SGA. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;78(1):1-13.
- [65] Baldo, Brian A., Pham, Nghia H; *Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*; Sydney; Springer 2013.; 278-281
- [66] Moka E, Argyra E, Siafaka I, Vadalouca A. Chlorhexidine: Hypersensitivity and anaphylactic reactions in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:145-8.; dostupno na: <http://www.joacp.org> on Saturday, pristupljeno: March 31, 2018
- [67] Gray PE, Katelaris CH, Lipson D. Recurrent anaphylaxis caused by topical povidone-iodine (Betadine). *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(6):506-7.
- [68] Waran KD, Munsick RA. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet* 1995; 345: 1506
- [69] Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2011;7:S6., dostupno na: <http://www.aacijournal.com/content/7/S1/S6>
- [70] Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. for the World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:587–93. e1-e22.

- [71] Simons FER, Arduzzo LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013
- [72] Kay LJ, Peachell PT. Mast cell beta2-adrenoceptors. *Chem Immunol Allergy* 2005;87:145-53.
- [73] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144-50.
- [74] McLean-Tooke APC. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence?; *BMJ*. 2003;
- [75] Ronna L Campbell, MD, PhD, John M Kelso, MD, Anaphylaxis: Emergency treatment, dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment#H45>
- [76] Kate Hopper, BVSc, PhD, Is Bicarbonate Therapy Useful?, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(2):343-349
- [77] Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*. 2012; 16:R154
- [78] Inés M, Valencia B. *Brevista Brasileira de Anestesiologia*, Perioperative anaphylaxis. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2015;65(4):292–7.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 26. listopada 1990. godine u Karlovcu gdje sam završila Osnovnu školu Dubovac. Godine 2009. maturirala sam u Gimnaziji Karlovac, opći smjer, te iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim te pasivno španjolskim i njemačkim jezikom. Imam završeni tečaj BLS-a i ILS-a.