

# Alergijske reakcije na ortopedske implantate

---

Jakšić, Saša

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:105:439899>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Saša Jakšić**

# **Alergijske reakcije na ortopedske implantate**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## **Popis kratica**

**SAE** – eng. *Society of Automotive Engineers*

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

**Th** – eng. *T-helper*

**IL** – interleukin

**TNF** – eng. *tumor necrosis factor*

**IFN** – interferon

**PEEK** – eng. *polyether ether ketone*

**ASIA** – eng. *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*

**CRP** – C-reaktivni protein

**SE** – sedimentacija eritrocita

**CT** – eng. *computed tomography*

**MARS** – eng. *metal artifact reduction sequence*

**MR** – magnetska rezonanca

**LTT** – eng. *lymphocyte transformation test*

**LAT** – eng. *lymphocyte activation test*

**MELISA** – eng. *memory lymphocyte immunostimulation assay*

## Sadržaj

Sažetak

Summary

Uvod .....	1
Epidemiologija.....	1
Ortopedski implantati .....	2
Patofiziologija .....	7
Klinička slika .....	8
Diferencijalna dijagnoza .....	9
Dijagnoza .....	10
Liječenje .....	18
Prevenција .....	20
Zaključak.....	20
Zahvale .....	23
Literatura.....	24
Životopis .....	29

## Sažetak

### Alergijske reakcije na ortopedске implantate

Saša Jakšić

Alergijske reakcije na ortopedске implantate su rijedak uzrok zatajenja implantata. Pouzdanih epidemioloških podataka iz ovog područja još uvijek nedostaje. Ortopedски implantati koji imaju nikal, kobalt i krom u svojem sastavu najčešće uzrokuju reakcije preosjetljivosti. Patofiziološki mehanizam ovog stanja se odvija po principu odgođene preosjetljivosti, odnosno reakcije preosjetljivosti tipa IV. U kliničkoj slici dominiraju nespecifični simptomi poput boli, otekline i smanjenog opsega pokreta na mjestu implantata, no mogu se pojaviti i lokalizirane ili generalizirane promjene na koži, odgođeno cijeljenje kosti i rana i neki rjeđi simptomi. U dijagnostici se najprije moraju isključiti infekcija i mehaničke nepravilnosti implantata. Zlatni standard za dokazivanje preosjetljivosti na implantate je epikutani test. Osim toga, mogu se koristiti i *in vitro* testovi, od kojih se najčešće upotrebljava test transformacije limfocita. Najučinkovitije liječenje je revizijska operacija s uklanjanjem alergenskog implantata i zamjena s hipoalergenim. Prevencija se sastoji od toga da se kod pacijenta koji u anamnezi navodi prijašnju preosjetljivost na metale preoperativno učini epikutano testiranje na metale. Ako je test pozitivan, pacijentu se ugrađuje hipoalergeni implantat. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se izradile smjernice utemeljene na dokazima za dijagnostiku i liječenje pacijenata s ovim stanjem.

**Ključne riječi:** alergija na implantat, alergija na metale, alergijski kontaktni dermatitis, epikutani test, artroplastika

## Summary

### Hypersensitivity reactions to orthopedic implants

Saša Jakšić

Hypersensitivity reactions to orthopedic implants are a rare cause of implant failure. Epidemiological data regarding this issue is insufficient. Orthopedic implants containing nickel, cobalt, and chromium are the most frequent cause of hypersensitivity reactions. The pathophysiological mechanism of this condition is a type IV hypersensitivity reaction, also known as the delayed hypersensitivity reaction. The most dominant symptoms are non-specific ones like pain, swelling, and limited range of movement at the implant site. Localized or systemic skin changes, as well as delayed bone and wound healing, can also occur, together with some less frequent symptoms. During the diagnostic process, infection and mechanical irregularities must be excluded first. The patch test is the golden standard for diagnosing hypersensitivity reactions to orthopedic implants. *In vitro* tests can also be used, and the lymphocyte transformation test is the most common one. The most effective therapy is revision surgery where the allergenic implant is removed and a hypoallergenic one is implanted instead. As a preventive measure, the patient's history of metal hypersensitivity is obtained. If the patient reports previous metal hypersensitivity, a preoperative patch test is done. If the test turns out to be positive, a hypoallergenic implant is used in the following surgery. Additional scientific studies have to be done in order to create evidence-based diagnostic and therapeutic guidelines.

**Keywords:** implant hypersensitivity, metal hypersensitivity, allergic contact dermatitis, patch test, arthroplasty

## **Uvod**

Alergijske reakcije su rijedak uzrok zatajenja ortopedskih implantata [1,2]. Zbog toga su često zanemarene u diferencijalno dijagnostičkom razmatranju. U slučajevima kada se pomisli na njih, teško ih je prepoznati jer kliničkom slikom nalikuju na druge, mnogo češće uzroke disfunkcije implantata [3]. Također, ne postoje opće prihvaćene smjernice za dijagnostiku i liječenje ovog stanja [1]. Iz svih ovih razloga, pacijenti za koje se sumnja da su razvili preosjetljivost na neku od komponenata implantata potencijalno neće biti optimalno zbrinuti.

Prvi zabilježeni slučaj alergijske reakcije na ortopedski implantat je slučaj iz 1966. godine u kojem je pacijent razvio ekcematozni dermatitis iznad metalne pločice korištene za fiksaciju frakture [4]. Od tada su, osim na ortopedske implantate, opisane i kožne reakcije na metalne implantate drugih vrsta – kardiovaskularne (stentovi, srčani stimulatori, defibrilatori), ginekološke i stomatološke [5]. Zabilježeni su i slučajevi preosjetljivosti na implantate u otorinolaringologiji, kardiorakalnoj kirurgiji i neurokirurgiji [6].

Do danas nije sa sigurnošću utvrđeno je li preosjetljivost uzrok ili rezultat zatajenja implantata [7]. No, poznato je da će u budućnosti rasti potreba za brojem artroplastika (jer populacija sve više stari), a posljedično će rasti i broj osoba alergičnih na implantate [8,9].

## **Epidemiologija**

Prevalencija kožne preosjetljivosti na metale u općoj populaciji iznosi 10-15% [1,10] i viša je u žena nego u muškaraca [7,10,11]. Kod osoba s ugrađenim funkcionalnim metalnim implantatom ona iznosi 25%, a u osoba s implantatom poremećene



funkcije 60% [1,2,10,12]. Smatra se da je prevalencija preosjetljivosti na metale manja kod mlađe populacije [7]. Prevalencija alergijskih simptoma zbog metalnih implantata je manja od 0.1% [13,14].

Kožna reakcija na metale je česta, no reakcije dubokih tkiva na metalne implantate su rijetke. Povezanost između kožne preosjetljivosti i klinički relevantnih reakcija iz dubokih tkiva nije jasna [6].

Još uvijek nedostaje pouzdanih epidemioloških podataka o preosjetljivosti na ortopedске implantate. U Njemačkoj postoji registar za preosjetljivost na implantate u kojem se pohranjuju informacije o karakteristikama pacijenata i dugoročnim rezultatima nakon revizijskih operacija [2].

### **Ortopedski implantati**

Ortopedske implantate prema njihovoj funkciji možemo podijeliti na statičke i dinamičke [5].

Statički implantati su osteosintetski materijali – npr. pločice, vijci, žice [6]. Budući da se oni nalaze u blizini kože, materijal izbora je titan, kojeg se smatra hipoalergenim metalom [2]. No, mogu se koristiti i legure metala slične kao kod dinamičkih implantata. Pločice za ispravljanje pectus excavatum u Nussovoj operaciji su izrađene od nehrđajućeg čelika [5].

Dinamički implantati su endoproteze – najčešće kuka, koljena i ramena [12]. Obično su izrađene od legura metala, no mogu imati i komponente od polietilena. Kod osoba preosjetljivih na metale koriste se keramičke endoproteze [8]. Koštani cement služi kao ispuna za prostor između implantata i kosti. Gotovo se uvijek koristi u artroplastici koljena, rjeđe u artroplastici kuka (nešto češće u revizijskoj artroplastici

kuka), uvijek u reverznoj operaciji ramena, a kod operacija kralježnice samo u nekim slučajevima [3].

Prema materijalu koji se nalazi na konveksnoj i konkavnoj zglobnoj plohi endoproteza, možemo ih podijeliti na „metal na metal“, „metal na polietilen“, „keramika na keramiku“ i „keramika na polietilen“ endoproteze [8]. Reakcije preosjetljivosti se najčešće javljaju kod „metal na metal“ endoproteze kuka i na tom primjeru su najbolje proučene [6]. U Sjedinjenim Američkim Državama najčešće korišteni tip zglobnih endoproteza je „metal na polietilen“ (51%), zatim „metal na metal“ (35%), i na kraju „keramika na keramiku“ (14%) [8]. Prednost „metal na polietilen“ endoproteza je to što se smatra da ne uzrokuju alergiju na metale, ali produkti nastali trošenjem plastike (polietilena) dovode do reakcije stranog tijela u kosti i aseptičke nestabilnosti zgloba. To je jedan od razloga zašto se mlađim osobama češće implantiraju „metal na metal“ endoproteze. „Metal na metal“ endoproteze novijih generacija proizvode manje debrisa trošenjem, uzrokuju manje aseptičke nestabilnosti i imaju manji rizik od dislokacije. Mana im je to što su povezane s više slučajeva preosjetljivosti na metale i da kod korištenja veće femoralne glave češće dolazi do revizijske operacije [8]. Materijali koji se obično koriste u totalnim zamjenama zgloba navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Materijali koji se koriste u totalnim zamjenama zglobova.\*

<b>Metali</b>	<b>Polietilen</b>	<b>Keramičke smjese</b>	<b>Koštani cement</b>
Kobalt, krom, molibden, nikal, volfram, mangan, titan, aluminij, vanadij	-	Niobij, cirkonij	Akrilati (monomerni metil metakrilat), benzoil peroksid, <i>N,N</i> -dimetil- <i>p</i> -toluidin, hidrokinon, antibiotici (gentamicin), klorofil, cirkonij oksid, barij sulfat

\*Modificirano prema referenci [8]

Nikal, kobalt i krom su najčešći metali koji uzrokuju reakciju preosjetljivosti i posljedično zatajenje ortopedskih implantata [3].

Titan, vanadij, tantal, cirkonij oksid i aluminij oksid se smatraju relativno biološki inertnima, no postoje prikazi slučajeva u kojima se opisuju alergije i na neke od navedenih metala - titan, vanadij i tantal [2,6,10,15].

Implantati od cirkonij oksida (Oxinium) su metalna legura s keramičkom površinom [2] koja smanjuje potencijal za koroziju i otpuštanje metalnih iona [1,16]. Oni se koriste u slučaju preosjetljivosti na titan. [6,15].

Jedan od najčešćih alergena iz koštanog cementa je benzoil peroksid [2,17].

U Tablici 2, navedene su još neke od postojećih legura/smjesa od kojih mogu biti izrađeni ortopedski implantati, učestalost kojom izazivaju imunološke reakcije i njihov sastav po elementima.

Tablica 2. Sastav ortopedskih implantata prema legurama/smjesama, elementima koje sadrže i njihova imunogeničnost.\*

<b>Implantatska legura/ smjesa</b>	<b>Imunogeničnost</b>	<b>Sastav po elementima i postotak zastupljenosti</b>
Nehrđajući čelik SAE 316L	Visoka	Fe(40-68%), Ni(8.3-35%), Cr(20%), Mo(2-3%), Mn(2%)
Kobalt-krom-molibden čelik	Srednja	Co(60%), Cr(27-30%) , Mo(5-7%), Ni(<0.5%), Fe(<0.75%), Mn(<1%), W(<0.2%), Al(<0.1%), Ti(<0.1%)
Vitallium	Niska	Co(61%), Cr(32%), Si(0.5%), Mn(0.5%), Mo(5.6%), Fe(ništa)
Titanska legura	Niska	Ti(90%), Al(5.5-6.5%), V(3.5-4.5%), Ni(0.012- 0.034%)
Titan-tantal-niobij	Niska	Ti(53%), Nb(25%), Ta(7%), Zr(5%)
Nitinol	Visoka	Ti(55%), Ni(45%)
Oxinium	Jako niska	Zr-oksidirani(97.5%), Nb(2.5%)

\*Vlastita modifikacija prema referencama [5,6,18]

Legure koje se najčešće koriste u ortopedskim endoprotezama su kobalt-krom, nehrđajući čelik i titan-aluminij-vanadij [7]. U literaturi postoji više prikaza slučajeva s preosjetljivosti na implantate od nehrđajućeg čelika i legure kobalta nego na implantate od legura titana [8,10].

### **Patofiziologija**

Smatra se da preosjetljivost na metale započinje s otpuštanjem metalnih iona iz implantata. To se događa iz tri razloga: zbog mehaničkog trošenja, fiziokemijske korozije prilikom kontakta s biološkim tekućinama ili korozije površine implantata putem osteoklasta [12]. Metalni ioni se mogu zadržati lokalno u periimplantatskim tkivima ili otputovati u periferna tkiva te se izlučivati urinom [5,12]. Oni su hapteni - kada se spoje s proteinima, čine antigene komplekse koji pokreću imunološku reakciju [1,19]. Smatra se da se to događa po principu odgođene preosjetljivosti, tj. reakcije preosjetljivosti tipa IV (imunosti posredovane stanicama) [20]. Lokalne imunološke stanice obrađuju oslobođene metalne ione. Antigen prezentirajuće stanice (makrofagi, dendritičke stanice) prezentiraju procesuirane antigene CD4+ T limfocitima, aktiviraju ih, nakon čega one sazrijevaju u Th1 pomoćničke stanice [16]. One dalje uzrokuju proliferaciju i aktivaciju novih CD4+ T limfocita te makrofaga. Makrofagi luče proinflamatorne citokine (IL-1, IL-2, IL-6, TNF alfa, IFN gama) [19] koji aktiviraju stanice stečene imunosti, a one potom oštećuju tkiva i izazivaju simptome preosjetljivosti na implantat [1,11].

Preosjetljivost na komponente koštanog cementa se također odvija po principu reakcije preosjetljivosti tipa IV [6].

## **Klinička slika**

Simptomi preosjetljivosti na ortopedske implantate se mogu pojaviti u različito vrijeme od implantacije. Akil i suradnici navode da se preosjetljivost na metale može javiti od 2 mjeseca do 2 godine postoperativno [1]. Lohman i suradnici tvrde da se simptomi većinom pojave u prvoj godini nakon primarne implantacije [2]. Prema Pinson i suradnicima, unutar 3 godine od artroplastike mogu se pojaviti bol, izljevi u zglob te dislokacija zgloba [8]. Također navode da periartikularni kronični dermatitis počinje nekoliko tjedana do mjeseci nakon implantacije [8].

Simptome alergijskih reakcija na ortopedske implantate je ponekad teško razlikovati od simptoma drugih, mnogo češćih uzroka zatajenja implantata [3] kao što su infekcije, aseptička nestabilnost, pretjerano trošenje zglobnog implantata i fraktura [1,6,21]. Simptomi koji su im svima zajednički su bol, oteklina, toplina i smanjen opseg pokreta na mjestu implantata. Većina pacijenata s preosjetljivosti na ortopedske implantate se prezentira s tim simptomima [3].

Kožne reakcije su jedan od rjeđih simptoma alergije na implantat [3,7]. One mogu biti lokalizirane iznad mjesta gdje se nalazi implantat ili generalizirane po koži tijela i ekstremiteta. Najčešće se javljaju kao eritem, induracija, papule i vezikule [8,22]; rjeđe kao urtikarija, bulozne promjene i vaskulitis [8,18]. Također se mogu pojaviti kao manifestacije alergijskog kontaktnog dermatitisa - simetrični eritematozni osip uz subjektivni osjećaj svrbeža [10,13]. Opisan je i slučaj u kojem je pacijentica razvila sistemski kontaktni dermatitis s alopecijom [23].

Kod osteosinteza se kao posljedica preosjetljivosti mogu javiti i odgođeno cijeljenje kosti i rana [2,5].

Tvorbe koje se specifično vežu uz „metal na metal“ endoproteze kuka jesu pseudotumori [3,12,24]. Pseudotumori su nemaligne, neinfektivne mase mekog tkiva fizički vezane uz implantat koje nastaju kao reakcija na debris porijeklom iz zglobnih ploha implantata koje se pojačano troše [8]. Simptomi pseudotumora su neugodnost u kuku, spontana dislokacija, pareza živca, vidljiva masa i dermatitis [8,25].

Primjer rijetke preosjetljivosti na ortopedski implantat je pojava svrbeža, eritema, periorbitalnog edema i makroglosije zbog reakcije na polietereeterketon (eng. *polyether ether ketone* - PEEK) iz intravertebralnog kaveza koji se koristi u kirurgiji kralježnice [4,21].

Wawrzynski i suradnici navode da postoje dokazi da preosjetljivost na metale ima ulogu u uzrokovanju kroničnog sindroma umora, fibromialgije i autoimunog/inflamatornog sindroma induciranog adjuvansima (eng. *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* - ASIA) [7].

U kroničnoj fazi bolesti, kao posljedica svih prethodno navedenih manifestacija, dolazi do osteolize, labavljenja i nestabilnosti implantata i njegovog zatajenja [3].

Klinički je često teško razlikovati zatajenje implantata zbog infekcije od zatajenja implantata zbog preosjetljivosti na metale, stoga klinička slika nije dovoljna za utvrđivanje uzroka zatajenja implantata [3,26,27].

### **Diferencijalna dijagnoza**

Prije nego što se započne s dijagnostičkom obradom alergijske reakcije na ortopedski implantat, potrebno je isključiti sve ostale moguće uzroke zatajenja implantata [1]. To su u prvom redu infekcije, a zatim ostali nealergijski uzroci neuspjele ugradnje implantata - aseptička nestabilnost implantata, recidivirajuća



dislokacija zgloba, pretjerano trošenje zgloba, fraktura i ostale mehaničke nepravilnosti implantata [1,2,9].

Odsutnost infekcije možemo dokazati negativnim nalazima C-reaktivnog proteina (CRP), niskim vrijednostima sedimentacije eritrocita (SE), urednim vrijednostima leukocita iz krvi te negativnim nalazom aspirata zglobne tekućine [1,2,21].

Mehaničke nepravilnosti implantata kao uzrok njegovog zatajenja možemo isključiti radiološkim pretragama [1,3]. Rendgenskim snimkama možemo isključiti malpoziciju zglobnih tijela i frakture. Rendgenskim snimkama, CT-om i scintigrafijom kosti se može uočiti periimplantatska osteoliza. MARS (eng. *metal artifact reduction sequence*) magnetskom rezonancom (MR) se mogu vidjeti pseudotumori, a i bolje se vizualiziraju meka tkiva oko implantata nego s CT-om. MR je korisna za eliminiranje drugih potencijalnih uzroka boli kao što su iliopsoas tendinitis, trohanterni burzitis, iritacija živca i druga lumbosakralna i zdjelična patologija [6].

## **Dijagnoza**

Tek nakon što smo isključili ostale potencijalne uzroke zatajenja implantata kao što su periimplantatska infekcija, dislokacija i fraktura, možemo nastaviti s dijagnostičkom obradom preosjetljivosti na implantat.

Osobe koje u anamnezi nemaju podatak o preosjetljivosti na metale nije potrebno alergološki testirati [5]. Prije ortopedskih zahvata potrebno je testirati osobe koje u anamnezi imaju signifikantne i relevantne podatke o reakciji preosjetljivosti na metale [5]. Poznato je da osobe koje u anamnezi imaju podatak o alergiji na metale imaju značajnije skraćeno vrijeme trajanja ugrađenog implantata [5]. Alergološki je

potrebno testirati bolesnike koji nakon ugradnje implantata imaju bolnost u zglobovima, osip iznad mjesta ugradnje implantata ili generalizirani osip [5].

Schalock i Thyssen su predložili velike i male kriterije za postavljanje dijagnoze postimplantacijske preosjetljivosti na metale [28] (Tablica 3). U velike kriterije se ubrajaju: kožni osip iznad mjesta ugradnje implantata; pozitivni epikutani test na metal koji se koristio u ugrađenom metalnom implantatu; potpuna regresija simptoma nakon uklanjanja implantata; nastanak kožnog osipa tjednima ili mjesecima nakon ugradnje metalnog implantata [28]. U male kriterije se ubrajaju: kožne promjene koje su rezistentne na terapiju; pojava eritema, vezikula, bula, induracije, papula; reaktivacija sistemskog kontaktnog alergijskog dermatitisa; histološki nalaz koji je sukladan s dijagnozom kontaktnog alergijskog dermatitisa; pozitivni *in vitro* test na metale (npr. pozitivni test transformacije limfocita) [28].

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze kontaktnog alergijskog dermatitisa uzrokovanog metalnim implantatom.\*

Veliki kriteriji	Mali kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kožni osip iznad mjesta ugradnje implantata</li> <li>▪ Pozitivni epikutani test na metal koji se koristio u ugrađenom metalnom implantatu</li> <li>▪ Potpuna regresija simptoma nakon uklanjanja implantata</li> <li>▪ Nastanak kožnog osipa tjednima ili mjesecima nakon ugradnje metalnog implantata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kožne promjene koje su rezistentne na terapiju</li> <li>▪ Pojava eritema, vezikula, bula, induracije, papula</li> <li>▪ Reaktivacija sistemskog alergijskog kontaktnog dermatitisa</li> <li>▪ Histološki nalaz koji je sukladan s dijagnozom kontaktnog alergijskog dermatitisa</li> <li>▪ Pozitivni <i>in vitro</i> test na metale (npr. test transformacije limfocita)</li> </ul>

\*Modificirano prema referenci [28]

Epikutani (eng. *patch*) test je *in vivo* test za otkrivanje kasne reakcije preosjetljivosti na kontaktne alergene. On je zlatni standard u dijagnostici alergijskih reakcija na ortopedске implantate [5].

Indikacija za izvođenje epikutanog testa postoperativno je postojanje kliničkih simptoma koji ukazuju na moguću reakciju preosjetljivosti na implantat [5]. Epikutani test se postoperativno nikad ne izvodi kod osobe s funkcionalnim implantatom [9]. Preoperativno, epikutani test se izvodi jedino kod osoba s preosjetljivosti na metale u anamnezi (npr. kontaktni dermatitis na nakit, kopče remena, i sl.) i kod pacijenata

kod kojih postoji sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na neki prijašnji implantat [5,8,20].

Test se izvodi na koži leđa (eventualno na nadlaktici ili na bedru) gdje se lijepe flasteri s alergenima. Alergeni se skidaju nakon 2 dana. Očitavanje testa se savjetuje drugog, trećeg ili četvrtog dana i sedmog dana [29]. Nakon toga se evaluira jačina kožne reakcije prema kriterijima za očitavanje epikutanog testa: makularni eritem, slaba, jaka ili ekstremna reakcija [29]. Osim eritema, promatra se i pojava edema, papula i vezikula [1,30]. Za procjenu preosjetljivosti kasnog tipa na metale značajno je učiniti očitavanje testa sedmi dan nakon aplikacije alergena jer se u protivnom test može proglasiti lažno negativnim (u oko 2-5% slučajeva) [29].

Pozitivne strane ovog testa su: može se testirati mnogo alergena odjednom, dostupnost testa, lako je upotrebljiv [5]. Negativne strane su: subjektivnost u očitavanju rezultata, mogućnost senzibilizacije pacijenta na testirani metal [1], lažno pozitivni i lažno negativni nalazi [5]. Ovim testom se dokazuje kožna reaktivnost [5], ali se ne prikazuje vjerodostojno stanje u dubokim tkivima oko implantata ili u sluznicama. Antigen prezentirajuće stanice u dubokim tkivima su makrofagi i dendritičke stanice, dok u koži tu ulogu imaju Langerhansove stanice, koje imunološki obrađuju antigene drukčijim mehanizmom [1,2,6,10]. Epikutani test ima osjetljivost 77%, a specifičnost 71% [1,31].

Alergeni koji se koriste u epikutanom testu kod procjene preosjetljivosti na neku od komponenata ortopedskog implantata su podijeljeni u tri serije – osnovnu seriju, seriju metala i seriju koštanog cementa [5]. Osnovna serija alergena sadrži veliki broj alergena (metale, gume, mirise, konzervanse itd.) Njih je potrebno testirati jer je moguće da postoji više uzroka dermatitisa [5]. U seriji metala, testira se samo na one

metale za koje je poznato da se nalaze u ortopedskim implantatima (Tablica 4). Također je moguće nabaviti test-uzorak točno određenog implantata za epikutano testiranje tako da se kontaktira proizvođača implantata [5]. U seriji koštanog cementa nalaze se i neke tvari koje nisu njegov sastavni dio, ali mogu biti sastavni dio ortopedskog implantata, kao npr. polietilen (Tablica 4).

Tablica 4. Dodatni alergeni za testiranje u epikutanom testu kod sumnje na preosjetljivost na ortopedске implantate.\*

<b>Metali</b>	<b>Koštani cement</b>
Aluminij	Metil metakrilat
Krom	n-Butil metakrilat
Kobalt	Polimetilmetakrilat
Željezo	Benzoil peroksid
Mangan	<i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -toluidin
Molibden	Hidrokinon
Nikal	Gentamicin
Niobij	Tobramicin
Fosfor	Vankomicin
Silicij	Barij sulfat
Tantal	Cirkonij klorid
Titan	Cirkonij oksid
Volfram	Polietilen
Vanadij	
Cirkonij	
Uzorak specifičnog implantata	

\*Vlastita modifikacija prema referenci [5]

Postoje i već gotovi paneli namijenjeni za testiranje na ortopedске implantate [3,5].

Pacheco preporučuje korištenje panela specifičnih za ortopedске implantate [3].

Potreban je oprez kod interpretacije epikutanog testa jer se metalna koreaktivnost javlja kao česti fenomen kod pacijenata s dermatitisom [2,32]. Može se pojaviti kao križna senzibilizacija (što se najčešće vidi između nikla i kobalta) i kao konkomitantna senzibilizacija [2,32]. Križna senzibilizacija je zamijećena kod osoba izloženih dentalnom metakrilatu koje kasnije u životu mogu imati pozitivnu reakciju u epikutanom testu na koštani cement [3]. Zbog toga se preporučuje dodati metakrilat koji se koristi u dentalnoj seriji alergena u seriju alergena za identifikaciju preosjetljivosti na zglobne implantate [3].

*In vitro* testovi su test transformacije limfocita (eng. *lymphocyte transformation test* - LTT), test inhibicije migracije leukocita, test aktivacije limfocita (eng. *lymphocyte activation test* - LAT). Oni se ne rade rutinski jer su skupi i potrebni su specijalizirani laboratoriji za njihovo provođenje [2,7,8,20].

Od nabrojanih, najčešće se koristi test transformacije limfocita. On se izvodi u slučajevima kada je rezultat epikutanog testa dvojbena [2,5]. Postupak je sljedeći: uzorku pacijentove periferne krvi se dodaju potencijalni alergeni i inkubiraju se 7 dana. Nakon toga se mjeri proliferacija limfocita, što se bilježi kao stimulacijski indeks (SI) [1,5].

Prednosti testa transformacije limfocita u odnosu na epikutani test su: objektivniji je zbog kvantitativnog očitavanja rezultata, nema rizika za senzibilizaciju budući da nije *in vivo* test, osjetljiviji je (osjetljivost 55-95%) [1,33], bolje reflektira imunološke reakcije u tijelu i u tkivima oko implantata [5,6]. Također, važan je u slučajevima kada pacijent ima simptome vezane uz implantat, a epikutani test je negativan [13]. To se može prikazati na primjeru istraživanja u kojem je 56 pacijenata s titanskim implantatima imalo sistemne simptome, negativan epikutani test, ali pozitivan test

transformacije limfocita na titan [34]. U 54 od 56 pacijenata bili su uklonjeni implantati i kod ta 54 pacijenta simptomi su nestali u potpunosti [34]. Mane testa transformacije limfocita su: specifičnost mu je manja nego kod epikutanog testa [1], broj alergena koji se mogu testirati odjednom je manji [1], broj alergena za koje je dostupan test je vrlo limitiran (testirati se može svega nekoliko metala) [5,7], ograničena je dostupnost testa [5], potreban je brzi transport uzorka zbog brzog raspada T limfocita [5]. Test transformacije limfocita je komercijalno dostupan kao MELISA (eng. *memory lymphocyte immunostimulation assay*) [5].

Za razliku od epikutanog testa, koji se koristi za procjenu kožnih reakcija, test transformacije limfocita procjenjuje reakcije na cirkulirajuće limfocite [5].

Test aktivacije limfocita je *in vitro* test u kojem se mononukleari iz periferne krvi dodaju u kulturu s metalnim ionima, nakon čega se protočnom citometrijom detektira ekspresija CD69 antigena na CD3-T limfocitima [8]. Granchi i suradnici preporučuju ovu metodu jer je jednostavna i pouzdana u praćenju pacijenata s metalnim endoprotezama [35].

Test inhibicije migracije leukocita mjeri migracijsku aktivnost leukocita miješane populacije [8]. U prisutnosti senzibilizirajućeg antigena, oni migriraju sporije jer gube sposobnost prepoznavanja kemoatraktanata te su migracijski inhibirani [8,10]. Budući da ovaj test ima malu osjetljivost, ne preporučuje se koristiti ga kao jedinu metodu u ispitivanju preosjetljivosti tipa IV [1,10].

Uloga dermatovenerologa je da prema anamnestičkim podacima odabere potrebne alergene za alergološko testiranje, kako bi se moglo identificirati postojanje eventualnih alergena, dok je zadaća kirurga da odabere implantat koji je najbolji



mogući prema funkcionalnosti i izdržljivosti, a da pritom sadrži što je manje moguće alergeni materijala [3,8,14].

## **Liječenje**

Potrebno je razlikovati kontaktnu alergiju (npr. pozitivni epikutani test) od relevantnog kontaktnog alergijskog dermatitisa. Pozitivni epikutani test na metale nije dovoljan razlog da se pristupi liječenju asimptomatskog bolesnika [5]. Potrebno je liječiti samo one bolesnike koje imaju klinički relevantne simptome [5]. Na primjer, ako je pacijentu koji ima funkcionalni implantat i ne prijavljuje bol u anamnezi učinjen epikutani test (što nije indicirano [9]) i pozitivan je, ta osoba nema indikaciju za zamjenu implantata [4,17].

Budući da ne postoje opće prihvaćene smjernice, o liječenju se odlučuje zasebno za svaki individualni slučaj [2].

Za simptomatsko liječenje boli mogu se koristiti nesteroidni protuupalni lijekovi, a u obzir dolazi i fizikalna terapija [1,8].

Topička terapija kortikosteroidima koja se primjenjuje 21 dan se pokazala korisnom kod nekih pacijenata s lokaliziranim kožnim reakcijama [7,36]. Uz lokalne kortikosteroide, preporučuje se i primjena topičkih inhibitora kalcineurina, a u težim slučajevima i sistemski kortikosteroidi [8].

Jedina terapija koja je učinkovita za potpuno uklanjanje svih simptoma je revizijska operacija [1,8,17,21]. Ako je osteosinteza koja uzrokuje preosjetljivost izvršila svoju zadaću, ona se uklanja i ne zamjenjuje se novom [13]. Kod osteosinteze koja nije izvršila svoju zadaću i kod zglobnih endoproteza na koje je utvrđena preosjetljivost, implantat se uklanja i zamjenjuje se novim, manje alergenim [1,7,13]. Kod

preosjetljivosti na implantate za unutrašnju fiksaciju izrađenih od nehrđajućeg čelika ili kobalt-krom smjese, alternativa su titanski implantati [11,13]. Kod preosjetljivosti na zglobne endoproteze, kao imunološki tolerabilnije alternative koriste se titanske, keramičke endoproteze, te endoproteze od cirkonij oksida [2,13]. Također se u tom slučaju mogu koristiti konvencionalne endoproteze (od npr. kobalt-krom legura) presvučene s materijalom koji smanjuje oslobađanje metalnih iona (npr. politetrafluoretilenom) [1,2,7]. Prikazi slučajeva u kojima su pacijenti s preosjetljivosti na metale u revizijskoj operaciji dobili hipoalergene implantate (od cirkonij oksida, titanske ili cirkonijske legure, kobalt-krom endoproteze presvučene cirkonij nitridom ili titan nitridom) pokazuju da su se simptomi preosjetljivosti povukli unutar 2 mjeseca od operacije [1,11,37–39]. Objavljeni su obećavajući rezultati korištenja hipoalergenih endoproteza, no nedostaje dugoročnog iskustva i većih istraživanja koja bi pokazala koliki je dugoročni vijek takvih implantata [2]. Potrebno je još napomenuti da ako je implantat koji je izazvao reakciju preosjetljivosti bio tipa „metal na metal“, preporučuje se zamijeniti ga implantatom tipa „metal na polietilen“ ili „keramika na polietilen“ [7]. Kod alergije na koštani cement, koriste se zamjenske endoproteze bez cementa ako je to moguće. Ako je tijekom operativnog zahvata potrebno koristiti cement, koristi se onaj koji nema alergenu komponentu ili se alergena komponenta zamjenjuje drugom [2].

Kao buduće potencijalno liječenje preosjetljivosti na metale istražuje se desenzibilizacija [8]. Bonamonte i suradnici su pacijentima alergičnima na nikal davali nikal u kapsulama oralnim putem svaki dan kroz 3 mjeseca te je nakon toga uočeno olakšanje simptoma kontaktnog dermatitisa [40]. No, na kontrolnom pregledu nakon godinu dana 50% pacijenata je imalo recidive na mjestima izloženosti niklu [40].

## **Prevenција**

Epikutani test se radi preoperativno samo pacijentima koji u anamnezi spominju prijašnju kožnu reakciju na metale ili zatajenje prijašnje ortopedске endoproteze [1,8,20]. Time se provjerava postoji li preosjetljivost na metale koji su sastavni dio implantata koji se planira upotrijebiti. Ako pacijent pokaže pozitivnu reakciju, dobiti će hipoalergenu protezu [1,20]

Neki autori smatraju da se epikutani test preoperativno uopće ne bi trebao raditi, nego preporučuju da se svim pacijentima koji prijave alergiju na metale ugradi implantat od titanske legure samo na temelju anamnestičkih podataka [9,41].

## **Zaključak**

Alergijske reakcije na ortopedске implantate su rijedak uzrok zatajenja implantata. Bitno se informirati o njima jer se u budućnosti očekuje porast njihove učestalosti i jer su izlječiva i potencijalno sprječiva komplikacija ortopedskih kirurških zahvata.

Prije nego što se pacijenta uputi na ortopedski kirurški zahvat u kojem će se postaviti implantat, potrebno je prikupiti anamnestički podatak o prošlim reakcijama preosjetljivosti na metale kao što su kožna promjena (izazvana npr. nakitom, kopčom remena, i sl.) ili simptomi preosjetljivosti na prijašnji implantat. Ako pacijent navodi simptome kontaktne alergije, postoji indikacija za preoperativni epikutani test u kojem se provjerava preosjetljivost na komponente implantata koji se planira postaviti. Ako je test pozitivan, pacijentu se postavlja hipoalergeni implantat kojeg odabere kirurg u skladu s nalazima epikutanog testa. Ako je test negativan, postavlja se standardni implantat kojeg se prvobitno namjeravalo koristiti.

Pacijent koji se u razdoblju do tri godine nakon implantacije javlja s nespecifičnim simptomima poput boli, otekline, ograničenosti pokreta, zatim lokaliziranih ili generaliziranih kožnih promjena i odgođenim cijeljenjem rana i kosti, može imati razne poremećaje postavljenog implantata, a između ostalog i reakciju preosjetljivosti na neku od njegovih komponenti. Prvi korak u daljnjem postupanju je isključenje infekcije i mehaničkih nepravilnosti implantata. Ako se isključe infekcije i mehaničke nepravilnosti, nastavlja se s obradom preosjetljivosti na implantat. Ona se dijagnosticira epikutanom testom, a možemo koristiti i test transformacije limfocita ako su rezultati epikutanog testa dvojbeni. Ako su rezultati testa negativni, možemo razmišljati i o nekim drugim etiologijama kožnih promjena, no ako su pozitivni, kreće se s liječenjem pacijenta. Kortikosteroidi se mogu koristiti za liječenje kožnih reakcija, što je u nekim slučajevima uspješno i tada kirurški zahvat možda neće biti potreban. Ako su kožni ili neki od ostalih simptoma stalno prisutni, potrebno je pacijenta uputiti na revizijsku operaciju, gdje se uklanja alergeni implantat i nadomješta se hipoalergenim, koji ne sadrži komponente na koje je pacijent bio pozitivan u epikutanom testu. Hipoalergeni implantati su najčešće titanski i keramički ili implantat sastavljen od standardne legure (npr. kobalt-krom) koji je presvučen sa zaštitnim slojem (npr. politetrafluoretilenom). Kad se preosjetljivost razvije na „metal na metal“ tip endoproteze, potrebno ju je u revizijskoj operaciji zamijeniti sa „metal na polietilen“ ili „keramika na polietilen“ tipom endoproteze. Ako je koštani cement bio uzrok reakcije preosjetljivosti na implantat, nova endoproteza bi trebala biti, ako je moguće, bescementna ili je potrebno koristiti cement koji ne sadrži komponentu koja je izazvala preosjetljivost ili se alergena komponenta cementa treba zamijeniti nealergenom.

Opisani postupnik je utemeljen na prikazima slučajeva i manjim istraživanjima opisanima u literaturi. U budućnosti bi trebalo provesti veća istraživanja kako bi se napravile smjernice za dijagnostiku i liječenje utemeljene na dokazima. Hipoalergeni implantati su se zasad pokazali korisnima, no i njih je potrebno bolje ispitati da se utvrdi njihova čvrstoća i izdržljivost kroz vrijeme.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na zanimljivoj predloženoj temi i na pomoći oko pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima koji su me podržali da upišem ovaj studij i nastavili mi biti podrška tijekom cijelog studija.

## Literatura

- [1] Akil S, Newman JM, Shah N V., Ahmed N, Deshmukh AJ, Maheshwari A V. Metal hypersensitivity in total hip and knee arthroplasty: Current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 2018;9:3–6.
- [2] Lohmann CH, Hameister R, Singh G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103:S75–81.
- [3] Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:683–95.
- [4] Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966;52:220–5.
- [5] Schalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C i sur. Hypersensitivity reactions to metallic implants - Diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2012;66:4–19.
- [6] Roberts TT, Haines CM, Uhl RL. Allergic or Hypersensitivity Reactions to Orthopaedic Implants. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25:693–702.
- [7] Wawrzynski J, Gil JA, Goodman AD, Waryasz GR. Hypersensitivity to Orthopedic Implants: A Review of the Literature. *Rheumatol Ther* 2017;4:45–56.
- [8] Pinson ML, Coop CA, Webb CN. Metal hypersensitivity in total joint arthroplasty. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2014;113:131–6.
- [9] Teo WZW, Schalock PC. Metal Hypersensitivity Reactions to Orthopedic Implants. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:53–64.

- [10] Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Jt Surg - Ser A* 2001;83:428–36.
- [11] Mitchelson AJ, Wilson CJ, Mihalko WM, Grupp TM, Manning BT, Dennis DA i sur. Biomaterial hypersensitivity: Is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–10.
- [12] Teo ZWW, Schalock PC. Hypersensitivity reactions to implanted metal devices: Facts and fictions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:279–94.
- [13] Christensen TJ, Samant SA, Shin AY. Making Sense of Metal Allergy and Hypersensitivity to Metallic Implants in Relation to Hand Surgery. *J Hand Surg Am* 2017;42:737–46.
- [14] Mesinkovska NA, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W i sur. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol* 2012;148:687–93.
- [15] Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: Diagnosis and management. *Contact Dermatitis* 2015;26:7–25.
- [16] Kitagawa A, Chin T, Tsumura N, Iguchi T. Metal sensitivity in patients before and after total knee arthroplasty (TKA): comparison between ceramic surfaced oxidized zirconium and cobalt-chromium implants. *Hypersensitivity* 2013;1:3.
- [17] Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K. Allergic complications from orthopaedic joint implants: The role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 2012;66:20–6.



- [18] Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermat contact, atopic, Occup drug* 2011;22:65–79.
- [19] Münch HJ, Jacobsen SS, Olesen JT, Menné T, Soballe K, Johansen JD i sur. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision. *Acta Orthop* 2015;86:378–83.
- [20] Granchi D, Cenni E, Giunti A, Baldini N. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement: A systematic review. *Bone Joint J* 2012;94–B:1126–34.
- [21] Lachiewicz PF, Watters TS, Jacobs JJ. Metal hypersensitivity and total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2016;24:106–12.
- [22] Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011;164:473–8.
- [23] Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Metal Sensitivity After TKA Presenting With Systemic Dermatitis and Hair Loss. *Orthopedics* 2013;36:e525–8.
- [24] Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties: Relation to implant failure and pseudotumor formation. *Acta Orthop* 2009;80:653–9.
- [25] Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CLM i sur. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J*

- Bone Jt Surg - Br Vol 2008;90–B:847–51.
- [26] Biant LC, Bruce WJM, van der Wall H, Walsh WR. Infection or Allergy in the Painful Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty? *J Arthroplasty* 2010;25:334.e11-6.
- [27] Anand A, McGlynn F, Jiranek W. Metal Hypersensitivity. Can It Mimic Infection? *J Arthroplasty* 2009;24:826.e25-8.
- [28] Schalock PC, Thyssen JP. Patch testers' opinions regarding diagnostic criteria for metal hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis* 2013;24:183–5.
- [29] Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M i sur. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195–221.
- [30] Drake LA, Dorner W, Goltz RW, Graham GF, Lewis CW, Pariser DW i sur. Guidelines of care for contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:109–13.
- [31] Dickel H, Altmeyer P, Brasch J. “New” techniques for more sensitive patch testing? *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2011;9:889–96.
- [32] Kranke B, Aberer W. Multiple sensitivities to metals. *Contact Dermatitis* 1996;34:225.
- [33] Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.
- [34] Müller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: Clinical and laboratory

- evidence. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:31–5.
- [35] Granchi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N. Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* 2006;77:257–64.
- [36] Gao X, He R xin, Yan S gui, Wu L dong. Dermatitis Associated With Chromium Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011;26:665.e13-6.
- [37] Thomsen M, Rozak M, Thomas P. Pain in a chromium-allergic patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface-coated TKA--a case report. *Acta Orthop* 2011;82:386–8.
- [38] Ajwani SH, Charalambous CP. Availability of Total Knee Arthroplasty Implants for Metal Hypersensitivity Patients. *Knee Surg Relat Res* 2016;28:312–8.
- [39] Thakur RR, Ast MP, McGraw M, Bostrom MP, Rodriguez JA, Parks ML. Severe Persistent Synovitis After Cobalt-chromium Total Knee Arthroplasty Requiring Revision. *Orthopedics* 2013;36:e520–4.
- [40] Bonamonte D, Cristaudo A, Nasorri F, Carbone T, De Pità O, Angelini G i sur. Efficacy of oral hyposensitization in allergic contact dermatitis caused by nickel. *Contact Dermatitis* 2011;65:293–301.
- [41] Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. Orthopädisch-chirurgische implantate und allergien. Gemeinsame stellungnahme des arbeitskreises implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deu. Hautarzt 2008;59:220–9.

## **Životopis**

Rođena sam 9.7.1991. u Varaždinu. Završila sam srednjoškolsko obrazovanje u Prvoj gimnaziji Varaždin 2010. godine (smjer jezična gimnazija). Posjedujem EAQUALS standardiziranu diplomu iz engleskog jezika (C1 stupanj) od 2008. godine.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisala 2011. godine. Za vrijeme studiranja pohađala sam brojna predavanja i radionice studentskih sekcija i udruga. Istaknuti ću sudjelovanje na sljedećim događajima:

14.-15.6.2014. – edukacija iz prve pomoći, reanimacije i osnovnog zbrinjavanja ozlijeđene osobe udruge StEPP

23.-26.4.2015. – projekt „Ruralno zdravlje“ udruge CroMSIC

13.12.2016. – napredni tečaj kirurškog šivanja Studentske sekcije za kirurgiju

2.2.2018. – radionica FAST ultrazvuka Studentske sekcije za anesteziologiju

Pasivno sam sudjelovala na dva studentska kongresa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci:

10.-12.6.2016. – 7. studentski kongres s međunarodnim sudjelovanjem „Prehrana i klinička dijetoterapija“

21.-23.4.2017. – 7. studentski kongres neuroznanosti „NeuRi“ s međunarodnim sudjelovanjem