

# Alergijska reakcija tijekom anestezije

---

Šantek, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Šantek**

**Alergijska reakcija tijekom anestezije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u na Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC Sestre Milosrdnice pod vodstvom dr.sc. Tomislava Radočaja, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA I NJIHOVA OBJAŠNJENJA

AB0- sustav krvnih grupa

Ach- acetilkolin

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

AGEP (engl. *Acute generalised exanthematous pustulosis*)- akutne generalizirane egzantematozne pustuloze

APC (engl. *antigen- presenting cell*) – antigen prezentirajuća stanica

ATP (engl. *adenosine triphosphate*)- adenozin trifosfat

CACNA1S (engl. *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S*)- kalcijev kanal, ovisan o naponu, L tip, alfa 1S podjedinica

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

DIAR (engl. *dextran-induced anaphylactic reactions*)- dekstranom izazvana anafilaktička reakcija

DIK (engl. *Disseminated intravascular coagulation*)- diseminirana intravaskularna koagulacija

DRESS sindrom (engl. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) - teška multisistemska reakcija preosjetljivosti na lijek

DPT- test provokacije lijekom

ECF-A (engl. *eosinophil chemotactic factor*) – eozinofilni kemotaktički faktor A

ETCO<sub>2</sub> (engl. *End-tidal carbon dioxide*) - koncentracija izdahnutog ugljikovog dioksida

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

Fc fragment (engl. *fragment crystallizable region*)- dio protutijela koji određuje njegova biološka svojstva

FDE (engl. *Fixed drug eruptions*)- fiksne erupcije izazvane lijekom

GABA (engl. *gamma- aminobutyric acid*)- gama aminomaslačna kiselina

H (1-4) receptor- histaminski receptor

HES (engl. *hydroxyethyl starch*)- hidroksietil škrob

HLA (engl. *human leukocyte antigens*)- humani leukocitni antigen

IDT- intradermalni test

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

IL- interleukin

MAC (engl. *membrane attack complex*) –kompleks koji napada membranu

MH (engl. *malignant hyperthermia*) – maligna hipertermija  
NMB- neuromuskularni blokatori  
NK stanice (engl. *natural killer cells*)- prirodno ubilačke stanice  
NO- dušikov oksid  
NSAID (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)- nesteroidni protuupalni lijekovi  
PABA (engl. *para-aminobenzoic acid*)- paraaminobenzojeva kiselina  
RAST- radioalergosorbentni test  
Rh faktor (engl. *rhesus factor*)- rezus faktor  
SJS –Stevens- Johnson sindrom  
SPT (engl. *skin-prick test*)- kožni ubodni test  
SSRL (engl. *serum sickness-like reactions*)- bolest nalik serumskoj reakciji  
TEN (engl. *toxic epidermal necrolysis*)- toksična epidermalna nekroliza  
Th stanice (engl. *T helper cells*)- pomoćnički limfociti T  
WHO (engl. *World Health Organization*)- Svjetska zdravstvena organizacija

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. IMUNOLOŠKI PRINCIPI ALERGIJSKIH REAKCIJA .....	2
3. TIPOVI ALERGIJSKIH REAKCIJA.....	4
3.1. Tip I reakcija (anafilaktička ili rana preosjetljivost).....	5
3.1.1. Anafilaktička reakcija.....	6
3.1.2. Anafilaktoidna reakcija .....	8
3.2. Tip II reakcija (citotoksična preosjetljivost) .....	9
3.3. Tip III reakcija (preosjetljivost posredovana imunokompleksima) .....	10
3.4. Tip IV reakcija (kasna preosjetljivost).....	10
4. LIJEKOVI I TVARI KOJI NAJČEŠĆE UZROKUJU ALERGIJSKU REAKCIJU TIJEKOM ANESTEZIJE .....	11
4.1. OPIOIDI.....	11
4.2. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	12
4.2.1. Propofol .....	12
4.2.2. Barbiturati.....	13
4.2.3. Benzodiazepini.....	13
4.2.4. Etomidat.....	14
4.2.5. Ketamin.....	14
4.3. NEUROMUSKLARNI BLOKATORI.....	15
4.4. LOKALNI ANESTETICI .....	18
4.4.1. Tip I reakcije.....	19
4.4.2. Tip IV reakcije .....	19
4.4.3. Neimunološka (pseudoalergijska) anafilaktička reakcija .....	19
4.5. ANTIBIOTICI .....	20
4.5.1. Penicilini.....	20
4.5.2. Cefalosporini .....	21
4.5.3. Sulfonamidi .....	21
4.5.4. Glikopeptidi .....	22
4.5.5. Ostali.....	22
4.6. KOLOIDI.....	22
4.6.1. Želatina .....	23
4.6.2. Dekstrani.....	23
4.6.3. Hidroksietil škrob.....	23

4.6.4. Albumini .....	24
4.7. KRVNI PREPARATI .....	24
4.8 LATEKS.....	26
4.9. FLASTERI .....	28
5. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI .....	29
5.1. „IN VITRO" .....	29
5.1.1. Histamin .....	29
5.1.2. Triptaza .....	29
5.1.3. Specifični IgE .....	30
5.1.4. Testovi aktivacije bazofila.....	30
5.2. „IN VIVO"- KOŽNI TESTOVI.....	30
5.2.1.Skin- prick test (SPT) .....	31
5.2.2.Intradermalni test (ITD) .....	31
5.2.3.Test provokacije lijekom .....	31
6. MALIGNNA HIPERTERMIJA.....	32
7. LIJEČENJE.....	34
8. ZAKLJUČAK .....	36
9. ZAHVALA .....	37
10. LITERATURA .....	38
11. ŽIVOTOPIS.....	43

## **SAŽETAK**

### **ALERGIJSKA REAKCIJA TIJEKOM ANESTEZIJE**

**Marija Šantek**

Alergijske reakcije su pretjerani ili neprikladan imunološki odgovori na antigen ili alergen. Postoje četiri glavne vrste alergijskih reakcija koje uključuju humoralnu ili stanično posredovanu imunost. Reakcije se mogu javiti tijekom prve epizode anestezije, najčešće kod uvoda u opću anesteziju. Iako alergijske reakcije nisu česta pojava, njihov tijek je ozbiljan i opasan po život. Po život opasan oblik alergijske reakcije je anafilaksija. Najčešći simptomi alergijske reakcije su kožni, respiratorni i kardiovaskularni. Neuromuskularni blokatori (NMB) kao što su suksametonij, atrakurij i rokuronij smatraju se skupinom lijekova koji će najvjerojatnije izazvati anafilaksiju. Lateks je drugi najčešći uzrok anafilaksije. Anafilaksija izazvana lateksom može se pojaviti u različitim situacijama, a sve uključuju izravan kontakt s lateksom ili s aerosolom lateks antigena koji se zalijepio za prah rukavica od lateksa. Rizik od alergijske reakcije uvelike varira između različitih antibiotika. Neke skupine, kao što su beta-laktami, mogu izazvati trenutne i odgođene reakcije. Reakcije na opioidne analgetike obično su uzrokovane izravnim otpuštanjem medijatora mastocita, a ne mehanizmima ovisnim o IgE. Intravenski i lokalni anestetici, koloidi i krvni pripravci rjeđi su uzroci alergijskih reakcija. Liječenje anafilaktičkih reakcija koje se javljaju tijekom opće anestezije slično je liječenju anafilaksije u drugim situacijama. Liječenje uključuje prekid davanja lijeka za kojeg sumnjamo da je mogući uzročnik, respiratornu i kardiovaskularnu potporu te primjenu adrenalina, antihistaminika i kortikosteroidnih lijekova. Nedostatak odgovarajuće dijagnoze može dovesti do potencijalno smrtonosnog ponovnog izlaganja istom agensu. Vrlo je važno identificirati i potvrditi lijek koji je mogao izazvati reakciju pomoću „in vitro” ili „in vivo” testova.

Ključne riječi: alergijska reakcija, anafilaksija, neuromuskularni blokatori, alergija na lateks



## **SUMMARY**

### **ALLERGIC REACTION DURING ANESTHESIA**

**Marija Šantek**

Allergic reactions are exaggerated or inappropriate immune responses to an antigen or allergen. There are four main types of allergic reactions which include humoral or cell-mediated immunity. Reactions may occur during the first episode of anesthesia, most frequently in the induction of general anesthesia. Although allergic reactions are not frequent events, their courses are unfortunately serious and life-threatening. The most severe form of an allergic reaction is anaphylaxis. The most prevalent symptoms of an allergic reaction are cutaneous, respiratory, and cardiovascular. Neuromuscular blocking agents (NMBAs) such as suxamethonium, atracurium and rocuronium, are consistently implicated as the group of drugs most likely to cause anaphylaxis. Latex is the second most common cause of anaphylaxis. Latex-induced anaphylaxis may occur in a variety of situations, all involving direct contact with latex, or with aerosolization of latex antigen adherent to the powder of latex gloves. The risk of an allergic reaction varies widely between different antibiotics. Some classes, such as beta-lactams, can cause both immediate and delayed reactions. Reactions to opioid analgesics are usually caused by direct mast cell mediator release, rather than IgE-dependent mechanisms. Intravenous and local anesthetics, colloids and blood products are less common causes of allergic reactions. The management of anaphylactic reactions that occur during general anesthesia is similar to the management of anaphylaxis in other situations. The treatment includes discontinuation of the presumptive drug, respiratory and cardiovascular support and administration of epinephrine, antihistamine and corticosteroids. The lack of an adequate diagnosis could lead to a potentially fatal re-exposure to the same agent. It is very important to identify and confirm the offending drug using „in vitro” or „in vivo” tests.

Key words: allergic reaction, anaphylaxis. neuromuscular blocking agents, latex allergy

## 1. UVOD

Iako je anestezija vrlo sigurna, perioperativno okruženje pruža jedinstvenu situaciju u kojoj je pacijent izložen brojnim stranim tvarima kao što su intravenski anestetici, analgetici, krvni preparati, antibiotici i koloidi. Sve te tvari mogu uzrokovati alergijsku reakciju (1). Alergijske reakcije su pretjeran imunološki odgovor organizma na antigen i prema Gellu i Coombsu se dijele u četiri osnovna tipa. Podjela je ovisna o vrsti antigena i dijelu imunološkog sustava koji sudjeluje u njima (2). Tip I, II i III reakcija preosjetljivosti su posredovane protutijelima, a tip IV je posredovan stanicama (3). Imunološki odgovor organizma varira, pa može biti brzo nastupajuća reakcija koja nastaje odmah ili kroz nekoliko minuta kao što je to anafilaktička reakcija, ali i odgođena reakcija preosjetljivosti koja se može pojaviti tek za par dana (4). Iako anafilaktička i anafilaktoidna reakcija imaju istu kliničku sliku, razlikuju se po tome što je anafilaktička reakcija IgE posredovana reakcija, a anafilaktoidna reakcija uključuje IgE neovisnu degranulaciju mastocita i bazofila. Kliničke manifestacije obuhvaćaju kožni, kardiovaskularni i respiratorni sustav (2). Među brojnim lijekovima i tvarima koje izazivaju alergijsku reakciju tijekom anestezije, reakcija je najčešće zabilježena na NMB, lateks te antibiotike (5).

## 2. IMUNOLOŠKI PRINCIPI ALERGIJSKIH REAKCIJA

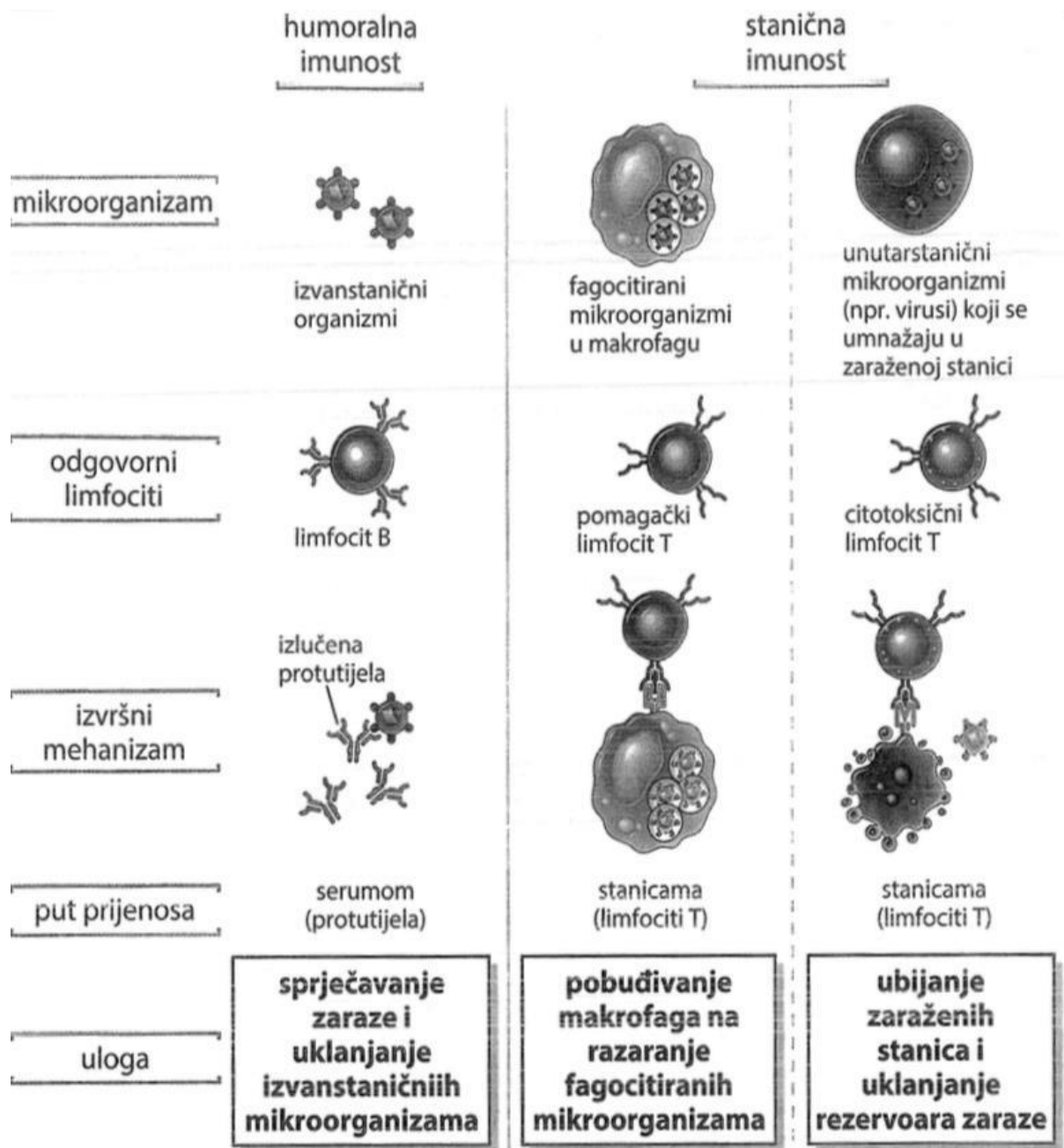
Imunosna obrana tijela sastoji se od dvaju povezanih sustava: urođene i stečene imunosti. Urođena imunost posredovana je stanicama koje su uključene u upalni odgovor, te je nespecifična što znači da se reakcija odvija na isti način neovisno o tome o kojem je antigenu riječ. Da bi do reakcije došlo, nije potreban prethodan dodir organizma s antigenom, no ako on postoji reakcije je intenzivnija.

Stečena imunost je imunospecifična. Za reakcije stečene imunost potrebna je prethodna senzibilizacija na antigen. Nakon ponovnog izlaganja antigenu dolazi do izražene imunoreakcije. Svaka vrsta antigena ima sposobnost poticanja diferencijacije samo jednog klona limfocita, stoga oblik imunoreakcije ovisi o vrsti antigena. Ovisno o tome koje stanice sudjeluju, razlikujemo humoralnu i staničnu imunost. Humoralna imunost uključuje protutijela (3). U imunost posredovanu stanicama uključeni su limfociti T, limfociti B i efektorske stanice (makrofazi i polimorfonuklearne stanice) (4). Također, stečena imunost dovodi do imunološke memorije (6).

Protutijela su specifični proteini, zvani imunoglobulini (Ig). Oni mogu prepoznati i vezati se za specifični antigen. Sastoje se od dva teška i laka lanca koji su povezani disulfidnom vezom. Sadrže Fab fragment koji ima sposobnost vezati antigen i Fc fragment na temelju kojeg se Ig svrstavaju u pet klasa, IgG, IgM, IgA, IgD i IgE. Nakon vezanja antigena dolazi do konformacijskih promjena i aktivacije različitih tipova stanica imunološkog sustava (proliferacije limfocita i diferencijacije u plazma stanice, degranulacije mastocita i aktivacije komplemента) (4).

Limfociti T pomoću receptora vežu strani antigen i dovode do izlučivanja medijatora koji reguliraju imunostni odgovor. Podtipovi limfocita T su pomoćničke, regulacijske i citotoksične T stanice te NK (*engl. natural killer*) stanice. Pomoćničke stanice posreduju u aktivaciji efektorskih stanica, regulacijske sudjeluju u supresiji imunološkog sustava, dok citotoksične stanice uništavaju mikroorganizme. NK stanice za aktivaciju ne trebaju prethodnu stimulaciju. Limfociti B se mogu diferencirati u specifične plazma stanice koje stvaraju protutijela. To se događa pod kontrolom pomoćničkih i regulacijskih limfocita.

Efektorske stanice migriraju u područja upale posredstvom kemotaktičkih faktora (kemokina, citokina i komplemента). Nakon procesa opsonizacije, koji uključuje odlaganja protutijela ili komplemента na površinu stranih stanice, efektorske stanice uništavaju stanice.



**Slika 1. Vrste stečene imunosti** (prema: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. Osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018., Slika 1-2., Vrste adaptivne imunosti; str. 4. (7))

Antigeni su molekule koje stimuliraju imunski odgovor. Potiču proizvodnju protutijela ili stimulaciju limfocita. Mogu biti sastavljeni od proteina i/ili ugljikohidrata. U anesteziji se rabe samo neke molekule koje su kompletni antigeni npr. polipeptidi (protamin) i makromolekule

(dekstrani). Najčešće korišteni lijekovi su male molekule. Kako bi postale imunogene moraju stvoriti stabilne veze s cirkulirajućim proteinima ili tkivnim makromolekulama. Tada nastaje kompletan antigen, kompleks haptena-makromolekula. Haptenu se smatraju tvari male molekularne mase (lijekovi ili njihovi metaboliti) koji se vežu za proteine ili stanične membrane te tako senzibiliziraju pacijenta. Sami po sebi oni nisu antigeni (4).

### 3. TIPOVI ALERGIJSKIH REAKCIJA

Hipersenzitivne, tj. alergijske reakcije su pretjeran i neprikladan odgovor imunološkog sustava na antigen ili alergen (8). Mogu se, prema Coombsu i Gellu, podijeliti na četiri tipa. Mehanizam nastanka svake reakcije je ovisan o antigenu i dijelu imunološkog sustava koji je uključen (4). U tablici 1. prikazana je podjela alergijskih reakcija (6). Prva tri oblika posredovana su protutijelima, dok je četvrti posredovan stanicama (3).

**Tablica 1. Podjela alergijskih reakcija**

Preosjetljivost posredovana protutijelima			Preosjetljivost posredovana stanicama
Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV
Neposredne IgE posredovane reakcije	Humoralni citotoksični imunološki odgovor	Imunološki odgovor posredovan imunim-kompleksima	Odgođene reakcije preosjetljivosti posredovane T stanicama
Alergijski bronhitis Bronhalna astma	Lijekom uzrokovana citopenija	Vaskulitis Egzogeni alergijski alveolitis	Kontaktna alergija Medikamentozni egzantemi

### **3.1. Tip I reakcija (anafilaktička ili rana preosjetljivost)**

Rana preosjetljivost je vrsta alergijske reakcije u kojoj nakon vezanja antigena dolazi do nastanka specifičnih IgE protutijela. Ta protutijela se vežu na Fc receptor na površini mastocita i bazofila. Nakon ponovnog izlaganja antigenu, on se veže za protutijela na površini stanice. Antigen se veže za više od jedne molekule protutijela te stoga nastaje križno povezivanje molekula IgE. To poremeti staničnu membranu te dovodi do otpuštanja primarnih medijatora tj. degranulacije. Sekundarni medijatori nastaju tek nakon aktivacije ove reakcije.

Prije svega, potrebna je senzibilizacija na antigen. Antigeni koji potiču nastanak rane preosjetljivosti nazivaju se alergenima (7). Antigen je obično unesen inhalacijom putem respiratornog sustava, ingestijom gastrointestinalnim sustavom ili putem kože (8). Može biti protein, polipeptid ili mala molekula (2). Nakon ulaska u organizam antigen je obrađen od strane antigen prezentirajućih stanica (APC), kao što su dendritičke stanice, makrofazi ili B-stanice. Te stanice u limfnim čvorovima prezentiraju antigen naivnim pomoćničkim limfocitima T (Th) koji se diferenciraju u podtipove ovisno o antigenu (Th1, Th2, Th17). U ovom slučaju su to Th2 pomoćnički limfociti koji zatim stvaraju interleukine, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Za proizvodnju antigen specifičnih IgE važni su IL-4 i IL-13 koji potiču diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje onda proizvode IgE (8).

Tip I preosjetljivosti se mogu podijeliti na atopijske i neatopijske (2). Atopija je genetska predispozicija za stvaranje IgE protutijela prilikom izloženosti alergenima. Osobe sklone IgE posredovanim reakcijama nazivamo atopičarima (8). U atopijske reakcije ubrajamo atopijski dermatitis, alergijski rinitis i alergijsku astmu, one poglavito zahvaćaju kožu i respiratorni sustav. Neatopijske reakcije obuhvaćaju urtikariju, angioedem i anafilaktičku reakciju. One mogu biti umjerene te zahvatiti samo kožu (urtikarija) ili potkožno tkivo (angioedem), ali i teške, generalizirane, životno ugrožavajuće reakcije kao što je anafilaktička reakcija (2). U tablici 2. prikazani su stupnjevi težine kliničke slike reakcija preosjetljivosti prema Ringu i Messmeru (9).

**Tablica 2. Stupnjevi težine reakcija preosjetljivosti**

Stupanj	Simptomi
I	Kožni simptomi: generalizirani eritem, teška urtikarija sa ili bez angioedema
II	Kožni simptomi, umjerena hipotenzija, tahikardija s ili bez gastrointestinalnim simptomima i bronhospazmom
III	Životno ugrožavajući simptomi: ozbiljna hipotenzija, tahikardija/bradikardija, aritmije, teški bronhospazam ili gastrointestinalni simptomi
IV	Srčani zastoj

### 3.1.1. Anafilaktička reakcija

Anafilaktička reakcija je sustavna imunosna reakcija i najteži oblik alergijske reakcije. Da bi do reakcije došlo potrebna je prethodna izloženost antigenu ili tvari slične strukture. Reakcija je IgE posredovana i nakon vezanja antigena dolazi do otpuštanja primarnih medijatora iz bazofila i mastocita (4). Primarni, već stvoreni medijatori su histamin, peptidni medijatori anafilaksije (eozinofilni kemotaktički čimbenici anafilaksije (ECF-A) i neutrofilni kemotaktički čimbenik), proteaze (triptaza, kimaza), proteoglikani (heparin i hondroitin sulfat) (10). Histamin djeluje na H1 receptore te uzrokuje otpuštanje NO iz endotelnih stanica, vazodilataciju i kontrakciju glatkih mišića i dišnog puta, djeluje i na H2 receptore te uzrokuje gastričnu sekreciju, inhibira mastocite i pridonosi vazodilataciji (4). Triptaza dodatno djeluje na oslobađanje histamina, povećava srčanu frekvenciju i kontrakciju dišnog puta i stvara bradikinin. Ona je dobar marker aktivacije mastocita (8).

Nakon oslobađanja primarnih medijatora sintetiziraju se sekundarni medijatori. Čimbenik aktivacije trombocita djeluje na agregaciju i aktivaciju trombocita i leukocita te otpuštanje upalnih medijatora.

Metaboliti arahidonske kiseline se sintetiziraju kroz put lipooksigenaze i ciklooksigenaze. U putu lipooksigenaze nastaju leukotrieni koji su odgovorni za anafilaksiju C4, D4 i E4. Oni uzrokuju bronhokonstrikciju, povećanu kapilarnu propusnost, vazodilataciju i vazokonstrikciju koronarnih krvnih žila. Prostaglandini su snažni medijatori iz mastocita koji nastaju u putu ciklooksigenaze. Oni uzrokuju bronhospazam, vazodilataciju, plućnu hipertenziju i povećanu

kapilarnu propusnost. Neki od ostalih sekundarnih medijatora su tromboksan B2, interleukini (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6), kinin i čimbenik tumorske nekroze (4,8).

Medijatori zajednički stvaraju učinke vazodilatacije, povećane kapilarne propusnosti, kontrakcije glatkih mišića i mukozne sekrecije (4).

Anafilaktička reakcija može nastupiti odmah, a ponekad nastup može biti odgođen i do 2 sata. Težina simptoma i tijek same reakcije ovise o pojedinom čovjeku. Ona zahvaća više organskih sustava, kardiovaskularni, respiratorni i kožni. U kardiovaskularnom sustavu simptomi nastaju zbog vazodilatacije i povećane kapilarne propusnosti, smanjena perifernog vaskularnog otpora i koronarne hipoperfuzije s hipoksemijom, a prezentiraju se hipotenzijom, tahikardijom i aritmijama. U reakciji može biti zahvaćen i gornji i donji dišni put te zapravo doći do opstrukcije disanja zbog edema. Simptomi i znakovi zahvaćenosti respiratornog sustava su kašalj, hipoksija, bronhospazam, dispneja i plućni edem. Također, u anafilaksiji može biti zahvaćena i koža na kojoj se javljaju urtikarija, pruritus i edem lica (2,4,11). U tablici 4. prikazane su kliničke manifestacije anafilaktičke reakcije (2).

Dva glavna razloga smrti u ovoj reakciji su anafilaktički šok i asfiksija. Do anafilaktičkog šoka može doći zbog značajne hipotenzije uzrokovane sistemskom vazodilatacijom, a do asfiksije zbog nastalog edema dišnog puta (8).

Također, treba kao mogući razlog anafilaktičke reakcije tijekom anestezije razmotriti i neke druge moguće razloge navedene u tablici 3. (12).

**Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza perioperativne anafilaksije**

Predoziranje vazoaktivnom tvar	Tenzijski pneumotoraks
Astma	Sepsa
Aritmija	Nasljedni angioedem
Infarkt miokarda	Mastocitoza
Srčana tamponada	Maligna hipertermija
Plućni edem	Hiperkalijemija
Plućna embolija	Venski embolizam



**Tablica 4. Prikaz kliničkih manifestacija anafilaktičke reakcije**

<b>ORGANSKI SUSTAV</b>	<b>ZNAKOVI I SIMPTOMI</b>
<b>Kardiovaskularni</b>	Hipotenzija, tahikardija, aritmije
<b>Respiratorni</b>	Bronhospazam, dispneja, kašalj, plućni edem, edem larinksa, hipoksija
<b>Kožni</b>	Urtikarija, pruritus, edem lica

**3.1.2. Anafilaktoidna reakcija**

Razlika anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije je u tome što anafilaktoidna reakcija nije IgE posredovana. Anafilaktoidna tj. pseudoalergijska reakcija, uključuje IgE neovisnu degranulaciju mastocita i bazofila. Degranulacija je rezultat direktne aktivacije komplementa ili posredstvom IgG-a. Klinički znakovi u anafilaktoidnoj reakciji su vrlo slični anafilaktičkoj reakciji te su zapravo jednako životno ugrožavajući (2,11).

Najčešći uzroci anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija su prikazani u tablici 5. (2).

**Tablica 5. Najčešći uzroci anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije**

<b>Anafilaktička reakcija na polipeptide</b>	Otrovnice (zmije, meduze, opnokrilci) Alergeni u zraku ( pelud, gljivice) Hrana (kikirikij, jaja, mlijeko, plodovi mora) Enzimi (tripsin, streptokinaza, asparginaza) Lateks Humani proteini (inzulin, kortikotropin, vazopresin, serum)
<b>Anafilaktička reakcija na haptenske nosače</b>	Antibiotici (penicilin, cefalosporini, sulfonamidi) Dezificijensi (etilen oksid, klorheksidin) Lokalni anestetici (prokain)
<b>Anafilaktoidna reakcija</b>	Opioidi (morfin, meperidin) Hipnotici (propofol, tiopental) Mišićni relaksansi (rokuronij, sukcinilkolin, cisatrakurij) Nesteroidni antinflatamorni lijekovi (NSAID)

Incidencija ovih dviju reakcija kreće se od 1:3,500 do 1:13,000 (13,14). Ukupni mortalitet u općoj anesteziji kao rezultat anafilaktičke reakcije je 4,3% (15). Među brojnim lijekovima koji se koriste tijekom anestezija NMB su glavni uzrok anafilaksije s incidencijom od 69,2%. Lateks je drugi vodeći uzrok s 12,1%, dok su antibiotici treći (8%). Zatim slijede koloidi (2,7%) i opiodi (1,4%) (5).

### **3.2. Tip II reakcija (citotoksična preosjetljivost)**

Alergijske reakcije tipa II nazivaju se citotoksične reakcije. Uzrokovane su reakcijom protutijela s endogenim ili egzogenim antigenom na površini stanice. Obično su u ove reakcije uključena protutijela IgG i IgM. Oni imaju sposobnost aktivirati sustav komplementa putem Fc- receptora. U ovu vrstu reakcije antigeni mogu biti uključeni na dva načina. Antigeni mogu biti sastavni dio stanične membrane kao što su antigeni A ili B krvne grupe u reakcijama ABO inkompatibilnosti ili su to hapteni koji se vežu na površinu stanice te tako postaju antigeni koji izazivaju produkciju protutijela, primjer takve reakcije je autoimuna hemolitička anemija (3,4). Patološke promjene tj. stanično oštećenje u ovom tipu alergijske reakcije može biti prouzročeno na tri načina. Aktivacija sustava komplemenata dovodi do izravne lize stanica putem kompleksa koji napada membranu (MAC) C5b-9 ili opsonizacije ciljne stanice zbog stvaranja C3b fragmenta komplementa na površini stanice koji onda olakšava fagocitozu. Iduća reakcija je uzrokovana pojačanom fagocitozom makrofaga. Također, moguća je i stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima, ADCC (*engl. antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity*) reakcija. Ta reakcija se zbiva samo kad je ciljna stanica obložena protutijelima, slobodni IgG u plazmi aktivira efektorske stanice NK, koje potom sintetiziraju i luče citokine (4,7).

Neki od primjera tipa II alergijskih reakcija su transfuzijske reakcije zbog ABO ili Rh inkompatibilnosti (putem kompleksa membranskih napadača unutar nekoliko minuta nakon transfuzije dolazi do neposredne lize eritrocita davatelja), lijekovima posredovana hemolitička anemija (djelovanjem haptenskih protutijela na haptenu makromolekularne komplekse adsorbirane na površini domaćinove stanice), heparinom inducirana trombocitopenija i autoimune bolesti (10).

### **3.3. Tip III reakcija (preosjetljivost posredovana imunokompleksima)**

U tipu III reakcije preosjetljivosti formira se kompleks topljivog antigena i protutijela IgG i IgM u cirkulaciji koji postaju netopljivi imunokompleksi. Takvi netopljivi imunokompleksi se iz cirkulacije uklanjaju pomoću fagocitoze makrofazima u limfnim čvorovima ili slezeni (16). Reakcija nastaje tek kad se kompleksi stvaraju u pretjeranim količinama ili se neučinkovito uklanjaju te se talože u tkivima. Mali kompleksi se češće ne fagocitiraju te stoga imaju veću sklonost nakupljanju. Nakon nakupljanja imunokompleksa, aktivira se komplement i nastaju anafilatoksini C3a i C5a koji djeluju kemotaktički na neutrofile i povećavaju kapilarnu propusnost. Tada se otpuštaju lizosomalni enzimi i slobodni radikali koji uzrokuju oštećenje tkiva (7).

Kliničke manifestacije ove vrste preosjetljivosti ovise o putu izlaganja antigenu. Intravenski unos antigena može dovesti do vaskulitisa, artritisa i glomerulonefritisa. Inhalacijskih unos antigena dovodi do hipersenzitivnog pneumonitisa, dok lokalnom injekcijom antigena može nastati nekrotizirajuća kožna lezija koja se naziva Arthusova reakcija (16).

Primjer ovakve vrste preosjetljivosti je serumska bolest koja nastaje nakon primjene zmijskog ili konjskog antiseruma, Arthusova reakcija, hipersenzitivni pneumonitis, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, poststreptokokni glomerulonefritis i protaminom posredovana plućna vazokonstrikcija (10).

### **3.4. Tip IV reakcija (kasna preosjetljivost)**

Stanicama posredovana imunost ili kasna preosjetljivost je oblik reakcije koja je neovisna o cirkulirajućim protutijelima i komplementu. Nazvana je kasna ili odgođena preosjetljivost zato što se reakcija razvije tek 24-48 sati nakon dodira s antigenom.

Postoje tri podtipa ove vrste reakcije. To su kontaktna, tuberkulinska i granulomatozna preosjetljivost (17).

Kontaktna preosjetljivost nastupa kad antigeni prodiru u kožu i uzrokuju upalnu reakciju. Za prezentaciju antigena na CD4 i CD8 T-staničnim limfocitima odgovorne su dermalne dendritičke stanice i Langerhansove stanice. Antigen se u limfnim čvorovima prerađuje 10-14 dana. Nakon ponovnog izlaganja istom antigenu ti limfociti izlučuju citokine i ostale enzime kako bi potaknuli ostale imunosne stanice na mjesto upale. Glavnu ulogu imaju citotoksični limfociti T, koji liziraju stanice sa specifičnim antigenom. Rezultat svega toga je upala kože uz edem, svrbež i bol. Ova vrsta reakcije je bitna za nastanak alergijske reakcije na lijekove.

Primjeri ovakve reakcije su reakcije odbacivanja tkiva i organa, kontaktni dermatitis (kozmetičkim pripravcima i neki lijekovi) te tuberkulinska imunost (7,17).

#### **4. LIJEKOVI I TVARI KOJI NAJČEŠĆE UZROKUJU ALERGIJSKU REAKCIJU TIJEKOM ANESTEZIJE**

Tijekom anestezije pacijent je izložen raznim lijekovima i tvarima. Svi oni mogu potaknuti alergijsku reakciju. Reakcija se najčešće javlja tijekom uvoda u opću anesteziju. Rizični faktori za pojavu preosjetljivosti su ženski spol (omjer 3:1 za žene), anamneza atopije i nekih postojećih alergija i prethodna izloženost anestetima (1,11).

##### **4.1. OPIOIDI**

Prava alergijska reakcija na opioide je rijetka. Najčešće je to neimunosni odgovor te dolazi do nespecifične aktivacije mastocita (18). Mastociti iz kože su osjetljivi na djelovanje opioida, dok mastociti i bazofili srca, pluća i gastrointestinalnog sustava nisu. Posljedično tome većina reakcija na opioide nije životno ugrožavajuća (19). Simptomi ovise o koncentraciji opioida u mastocitima i očituju se crvenilom, pruritisom, urtikarijom, znojenjem i hipotenzijom (20). Fentanil i njegovi derivati ne uzrokuju aktivaciju mastocita te je zabilježeno nekoliko slučajeva IgE posredovane reakcije.

Nema dokaza križne povezanosti između različitih podskupina opioida: fenantreni, fenilpiperidini i difenilhapteni. Unatoč tome, preporučljivo je promijeniti skupinu opioida u slučaju reakcije zbog toga da ne bi došlo do antigenskog prepoznavanja (19). Morfij može križno reagirati s IgE protutijelima pacijenata alergičnih na NMB zbog toga što obje vrste lijekova sadrže tetra metilamino skupinu (21).

## 4.2. INTRAVENSKI ANESTETICI

Intravenski anestetici se najčešće koriste za uvod u anesteziju zbog toga što imaju brz početak (20 sekundi) (22). Oni su 3. do 5. najčešći uzrok anafilaktičkih reakcija tijekom anestezije (23). Nažalost, danas dostupni intravenski anestetici ne stvaraju samo poželjne učinke kao hipnoza, amnezija, analgezija i imobilizacija, već i neke negativne, a alergijska reakcija je jedna od njih (24).

### 4.2.1. Propofol

Propofol je najčešće primjenjivan lijek za uvod u anesteziju. On je alkilfenol s hipnotičkim svojstvima koji se kemijski razlikuje od drugih intravenskih anestetika. U svom kemijskom sastavu sadrži i dvije izopropilne grupe. Mehanizam njegovog djelovanja se ostvaruje tako da propofol povećava vezanje neurotransmitera GABA na GABA<sub>A</sub> receptore. Taj receptor je vezan za kloridne kanale i aktivacija receptora dovodi do hiperpolarizacije živčane membrane. Njegovo djelovanje se ne može poništiti antagonistom benzodiazepina, flumazenilom (2).

Zbog toga što je netopljiv u vodenim otopinama formuliran je u lipidnoj emulziji koja se sastoji od 10% sojinog ulja, 2,25% glicerola i 1,2% lecitina. Lecitin je glavna komponentna fosfatidne frakcije žumanjka jajeta. Emulzija propofola izgleda mliječno bijele boje, blago je viskozna i njena pH vrijednost je približno 7. Alergijske reakcije na propofol su rijetke. Neki su autori smatrali da anafilaktička reakcija na propofol nastaje zbog lecitina iz jajeta i sojinog ulja te su došli do pretpostavke da bi pacijenti alergični na jaja i soju trebali izbjegavati propofol. Pacijenti s alergijom na jaja obično su alergični na protein iz bjelanjka jajeta, a lecitin koji se nalazi u propofolu je visoko pročišćen protein žumanjka jajeta. Također, sojino ulje koje se koristi u emulziji propofola je rafinirano te su proteinski alergeni izostavljeni iz formulacije. Zbog navedenog danas nema potvrde za povezanost alergije na jaja i sojino ulje i povećane vjerojatnosti za anafilaktičku reakciju na propofol. Neposredne reakcije preosjetljivosti su uzrokovane izopropilnom grupom i fenolom u samom sastavu propofola (24,25). Mogu postojati specifični IgE na propofol, ali većina reakcija na propofol je neimunološka. Također, propofol može izravno potaknuti otpuštanje mastocita, a učinak može biti veći kad se primjenjuje s NMB (23). Reakcije na propofol su zatupljene u manje od 2,5% (12).

Dijagnoza alergije na propofol se može ispitati kožnim testovima, specifičnim IgE i histamin otpuštajućim testovima (25).

#### 4.2.2. Barbiturati

Barbiturati su derivati barbituratne kiseline. Na C5 atomu nalazi se supstitucija dugim ili kratkim lancem te zbog toga spojevi imaju hipnotičko ili antikonvulzivnu aktivnosti. Oni se dijele na različite spojeve, ovisno o vrsti supstitucije. Fenil skupina u fenobarbitalu djeluje antikonvulzivno, dok metilna skupina u metoheksitalu nema taj učinak. Tiobarbiturat nastaje zamjenom kisika na C2 atomu oksibarbiturata sumpornim ionom, na taj način se povećava liposolubilnost. Mehanizam djelovanja je preko GABA<sub>A</sub> receptora, pojačavaju učinak neurotransmitera GABA te produljuju otvorenost specifičnih kloridnih ionskih kanala (2).

Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na barbiturate su rijetke. Tiobarbiturati zbog svoje sulfitne skupine pospješuju degranulaciju mastocita i oslobađanje histamina, dok oksibarbiturati ne (2). Pojavnost reakcija na barbiturate je 1:25 000, a najviše je zabilježenih reakcija na tiopental. Žene imaju tri puta veću vjerojatnost pojave reakcije na tiopental nego muškarci (23). Incidencija preosjetljivosti na tiopental je mala i iznosi manje od 1% (12). Većina reakcija je IgE posredovana, ali postoji i direktna histamin oslobađajuća reakcija (23). Za dijagnostiku su korisni kožni testovi, ali koncentracije anestetika moraju biti dobro prilagođene, manje od onih koji izazivaju iritaciju kože (23).

#### 4.2.3. Benzodiazepini

Benzodiazepini su sedativni hipnotici koji su u upotrebi od 1960. Koriste se za sedaciju, anterogradnu amneziju, anksiolizu, kao i za liječenje epileptičkih napadaja, apstinencije, nesanice i agitacije povezane s drogom (5).

Parenteralni benzodiazepini su diazepam, lorazepam i midazolam (4). Benzodiazepini se vežu na GABA<sub>A</sub> receptore i tako povećavaju učestalost otvaranja kloridnih ionskih kanala. Postoji i antagonist benzodiazepinski receptora flumazenil, koji dovodi do revizija njihovih učinaka na CNS (2). Diazepam i lorazepam su netopljivi u vodi i njihovi pripravci sadrže propilen glikol. Propilen glikol je tkivni iritans i uzrokuje bol na mjesto injiciranja. Diazepam postoji u lipidnoj emulziji te kao takav ne uzrokuje bol ili tromboflebitis, ali je povezan sa slabijom bioraspoloživosti. Midazolam je topljiv u vodi pri niskom pH, ta formulacija proizvodi minimalnu lokalnu iritaciju nakon IV ili intramuskularne injekcije (4).

Reakcija na benzodiazepine su izuzetno rijetke, iako je jedna studija pokazala da su šesti najčešći uzrok anafilaktičkih reakcija. Kožnim ili in vitro testovima nije otkriven specifični IgE. Istraživanja su pokazala da diazepam potiče oslobađanje histamina iz plućnih mastocita, a midazolam otpuštanje iz bazofila i mastocita (23).

Zbog istodobne primjene više lijekova tijekom anesteziološkog postupka te neprovedenih alergoloških testiranja nakon pojavljene preosjetljivosti, ne može se dovoljno zaključiti o benzodiazepinima kao uzročnicima alergijskih reakcija. U nekim slučajevima prikazane su visoke koncentracije triptaze u serumu kao dokaz alergije, no i dalje nije definirano radi li se o anafilaktičkoj ili anafilaktoidnoj reakciji (5).

#### 4.2.4. Etomidat

Etomidat je građen od karboksiliranog imidazolskog prstena i strukturno nije povezan s drugim anestheticima. Svoj učinak ostvaruje vezanjem za GABA<sub>A</sub> receptore. Time povećava njihov afinitet za GABA neurotransmitter (2). Vodena otopina etomidata je nestabilna pri fiziološkom pH pa je formulirana u 0,2% otopini s 35% propilen glikola. To pridonosi velikoj učestalosti boli pri injiciranju. Novija formulacija lipidne emulzije (Etomidate- Lipuro) povezana je s nižom učestalošću nuspojava (4). Dostupan je samo za intravensku primjenu i prvenstveno se koristi za uvod u opću anesteziju (2). Ima minimalne učinke na kardiovaskularni sustav pa je pogodan kod kardiorespiratornih i cerebrovaskularnih bolesti. Također, ne potiče oslobađanje histamina te se može koristiti kod reaktivnog dišnog puta (4).

Anafilaktička reakcija uzrokovana etomidatom je izuzetno rijetka (12,19). Tijekom godina zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija na etomidat, najčešće su to bile anafilaktoidne reakcije koje su se prezentirale hipotenzijom i kožnim eritemom (26).

#### 4.2.5. Ketamin

Ketamin je strukturni analog fenciklidina. Djeluje kao nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora glutamata. Stvara CNS depresiju ovisnu o dozi i dovodi do disocijativne anestezije. Do nje dolazi inhibicijom talamokortikalnih puteva i stimulacijom limbičkog sustava, a karakterizirana je dubokom amnezijom i analgezijom. Tijekom ovog stanja pacijent se čini svjesnim, otvara oči i guta, ali ne može procesuirati informacije. Može

se, osim intravenski, primjenjivati i intramuskularno, stoga je vrlo pogodan za anesteziju nesuradljivih pacijenata i pedijatrijske populacije. Uz to, moguća je i oralna, rektalna, nazalna te epiduralna primjena. Ketamin ima izražene kardiovaskularne stimulirajuće učinke zbog izravne stimulacije simpatičkog živčanog sustava. Jedini je anestetik koji povisuje periferni krvni otpor. Također, povećava srčanu frekvenciju, arterijski krvni tlak i minutni volumen srca. Zbog toga je indiciran za pacijente sa srčanom tamponadom i hipovolemijskim šokom. Isto tako, ima i bronhodilatacijsko djelovanje pa je anestetik izbora pri aktivnom bronhospazmu (2,4).

Anafilaktička reakcija uzrokovana ketaminom je izuzetno rijetka (12,19). Iako rijetko može uzrokovati IgE posredovanu anafilaktičku reakciju, ketamin može i direktno utjecati na otpuštanje upalnih medijatora te tako izazvati anafilaktoidnu reakciju. Tijekom godina, zabilježeno je nekoliko slučajeva anafilaktoidne reakcije na ketamin kod djece (27).

#### **4.3. NEUROMUSKLARNI BLOKATORI**

Neuromuskularni blokatori (NMB) su odgovorni za 62% do 81% reakcija anafilaksije izazvane anestetikom (24). Koriste se kako bi se osigurala dobra relaksacija mišića te olakšala intubacija i mehanička ventilacija ili smanjila potrošnja kisika (28).

NMB su podijeljeni u dvije skupine: depolarizirajući i nedepolarizirajući NMB. Podjela prikazuje razlike u mehanizmu djelovanja i odgovoru na stimulaciju perifernih živaca. U tablici 6. je prikazana podjela NMB-a, njihovi predstavnici i duljina djelovanja. Depolarizirajući NMB djeluju kao agonisti acetilkolinskih (Ach) receptora, dok nedepolarizirajući djeluju kao kompetitivni antagonisti. Svi NMB-i su kvarterni amonijevi spojevi s pozitivno nabijenom dušikovom skupinom te s afinitetom za nikotinske Ach receptore. Većina ih ima dva kvarterna amonijeva atoma, dok nekolicina ima jedan kvarteran amonijski kation i jedan tercijarni amin koji je protoniran po fiziološkom pH (2).

Depolarizirajući miorelaksansi vežu se za alfa podjedinicu Ach receptora te time počinje depolarizacija membrane i mišićna kontrakcija, ostavljajući ionske kanale u depolarizirajućem stanju i refraktorne na Ach (29). Suskametnij (sukcinitilolin) je dimer Ach molekule te se smjesta veže za Ach receptore. Međutim, njega ne metabolizira acetilkolinesteraza i njegova koncentracija u sinaptičkoj pukotini ne pada tako brzo, rezultirajući s prolongiranom



depolarizacijom. Ta depolarizacija dovodi do mišićne relaksacije (2). Također, suksametonij ima brzi nastup i kratko djelovanje zbog čega je dobar u hitnim stanjima za brzo uspostavljanje dišnog puta (npr. laringospazam) (29).

**Tablica 6. Podjela neuromuskularnih blokatora**

Depolarizirajući	Nedepolarizirajući
<u>Kratkodjelujući</u> : suksinilkolin	<u>Kratkodjelujući</u> : mivakurij i gantakurij
	<u>Srednje djelujući</u> : atrakurij, cisatrukurij, vekuronij, rokuronij
	<u>Dugodjelujući</u> : pankuronij

Nedepolarizirajući miorelaksansi se vežu za Ach receptore, ali ne dovode do konformacijske promjene kanala i stvaranja akcijskog potencijala, nego onemogućuju vezanje acetilkolina za receptore (2). Oni su kurare alkaloidi, benzilizokinoloni ili aminosteroidi. U kliničkoj praksi izbor nedepolarizirajućih miorelaksansa se temelji na njihovim nuspojavama, putu eliminacije i duljini djelovanja. Mogu biti podijeljeni po kemijskom sastavu na miorelaksanse sa steroidnom komponentnom kao što su rokuronij, pankuronij, vekuronij i na benzilizokinolone kao što su atrakurij, cisatrukurij i mivakurij. Pankuronij ne uzrokuje oslobađanje histamina niti blokade ganglija, ali može uzrokovati vagusnu tahikardiju. On je dugodjelujući NMB i izlučuje se bubrezima. Također, ni vekuronij ni rokuronij, srednje djelujući NMB, ne uzrokuju izravno oslobađanje histamina niti blokadu ganglija. Atrakurij uzrokuje izravno oslobađanje histamina i hipotenziju. Cisatrukurij je r- cis izomer atrakurija te dijeli s atrakurijem isti farmakokinetički profil, tako da iste doze imaju sličnu duljinu trajanja (29).

Glavni mehanizam nastanka reakcija preosjetljivost na NMB je tip I, a najopasniji oblik je anafilaktička reakcija. S obzirom da u svojoj strukturi posjeduju dva kvaterni amonijeva iona, oni mogu uzrokovati međusobno povezivanje specifičnih IgE receptora te na taj način, bez vezanja ili haptizacije na veće molekule nosača, mogu uzrokovati oslobađanje medijatora iz mastocita ili bazofila. Fleksibilnost lanaca među amonijevim ionima i njihova udaljenost su važni tijekom faza izazivanja anafilaktičke reakcije. Fleksibilna molekula kao što je suksametonij može simulirati senzibilizirane stanice jače nego neke krute molekule npr. pankuronij, te mnogo lakše izazvati alergijsku reakciju (4,29).

Zbog prisutnosti kvaternih amonijevih iona u strukturi svih NMB postoji križna povezanost tako da alergijska reakcija na jedan NMB često znači i preosjetljivost na još jedan ili više NMB. To je češće prisutno kod aminosteroida (29). Također, anafilaksija nakon prvog izlaganja NMB može biti zbog prethodnog kontakta s kozmetikom ili sapunima koji isto sadržavaju kvaterne amonijeve skupine (24). Naime, velike razlike između Norveške i Švedske u incidenciji anafilaktičke reakcije tijekom anestezije potaknuli su znanstvenike na istraživanje uzroka. Testirali su spojeve koje sadrže amonijeve ione, a kojima su ljudi svakodnevno izloženi kao npr. sredstva za njegu kože i kose, paste za zube, sredstva za čišćenje, sirup protiv kašlja. Jedina razlika je bila u proizvodima koji sadrže fokoldin. Ti proizvodi su povučeni iz Švedske 80-ih godina prošlog stoljeća. Fokoldin je derivat morfija te se koristi kao antitusik. On je haptens s dvije nezavisne determinante koje nisu križno povezane, jedna je specifična za morfij i fokoldin, dok je druga kvarterni ili tercijarni amonijev ion. Također, on je potentni stimulator produkcije IgE. Norveška studija je pokazala da kod pojedinaca koji su nesvjesno senzibilizirani na kvarterni amonijev epitop kroz izlaganje fokoldinu, a podvrgnuti su općoj anesteziji sa suksametonijem, vjerojatnost za pojavu IgE posredovane anafilaktičke reakcije je 200 do 300 puta veća. Isto tako, ako se prekine izloženost fokoldinu, IgE senzibilizacija i anafilaktička reakcija na NMB padaju (30,31).

Samo nekoliko slučajeva se odnosi na odgođenu preosjetljivost posredovanu limfocitima T. Opisana je odgođena reakcija preosjetljivosti na suksametonij posredovana T pomoćničkim limfocitima.

Reakcija neovina o IgE protutijelima najčešće nastaje izravnim oslobađanjem histamina nakon degranulacije mastocita. Nastale reakcije izravnog oslobađanja histamina su obično manje ozbiljne od prave reakcije posredovane IgE-om. Ova reakcija se obično vidi pri uporabi benzilkinolona, d-tubokurarina, atrakurija, mivakurija i aminosteroida rapakuronija. NMB mogu unakrsno reagirati s nikotinskim i muskarinskim receptorima te zbog toga uzrokovati periferne autonomne i ganglijske učinke. Smatra se da težak bronhospazam pri primjeni rapakuronija u djece nastaje zbog većeg afiniteta rapakuronija za M2 receptore nego M3. Zbog toga je rapakuronij povučen s tržišta (29).

Sugamadeks je modificirani gama-ciklodekstrin koji se koristi za poništavanje steroidnih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora, rokuronija i vekuronija. Sugamadeks poništava neuromuskularnu blokadu inkapsulacijom slobodnog NMB u plazmi. To smanjuje

koncentraciju slobodnog NMB u plazmi, što stvara koncentracijski gradijent između odjeljka mišićnog tkiva i plazme. Posljedično, slobodni NMB prelazi iz odjeljka mišićnog tkiva u plazmu. Tada dolazi do brzog smanjenja koncentracije NMB na nikotinskom acetilkolinskom receptoru unutar neuromuskularnog spoja te se nastavlja neuromuskularna aktivnosti (32).

#### **4.4. LOKALNI ANESTETICI**

Lokalni anestetici su u širokoj uporabi u kliničkoj praksi. Koriste se u svim kliničkim specijalizacijama u širokom rasponu intervencija od malih biopsija do velikih kirurških intervencija i liječenja boli. Tijekom kirurških zahvata se koriste za lokalnu anesteziju u obliku površinske, infiltracijske, neuroaksijalne anestezije i blokade perifernih živaca. Po građi imaju istu osnovnu molekularnu strukturu. Ona se sastoji od hidrofobnog aromatskog prstena i hidrofilnog tercijarnog amina. Ta dva dijela su međusobno povezana amidnom ili esterskom vezom. Na temelju te veze lokalni anestetici se klasificiraju u dvije skupine: estersku i amidnu. Lokalni anestetici reverzibilno blokiraju natrijeve kanale što dovodi do poništavanja depolarizacije i nocicepcije te se na taj način postiže anestezija (33). Primjer esterskih lokalnih anestetika su: tetrakain, prokain, benzokain, kokain, a amidnih su: lidokain, pilokain, mepivakain, ropivakain, bupivakain (34).

Prava alergija na lokalne anestetike je rijetka, a obično su to reakcije preosjetljivosti tip I i tip IV. Češće se javlja kod esterskih lokalnih anestetika (35). Razlog tome je metabolit esterskih lokalnih anestetika p-aminobenzojeva kiselina (PABA), koja je imunogena. PABA nastaje hidrolizom esterskog lokalnog anestetika kolinesterazom (36). Unatoč tome moguća je i alergijska reakcija na amidne lokalne anestetike i to zbog konzervansa koji se nalaze u preparatima lokalnih anestetika. Najčešće upotrebljavani konzervansi su metilparaben i propilparaben. Njihovim metabolizmom nastaju raspadni produkti koji imaju sličnu kemijsku strukturu kao PABA. Taj problem može biti riješen uporabom lokalnih anestetika bez konzervansa (34,35). Drugi potencijalni alergeni su dodatni antioksidansi u preparatima koji sadrže adrenalin i lokalne anestetike, metabisulfit i natrijev bisulfit (35).

Tijekom pretraga zbog alergije na lokalne anestetike, nađeno je oko 1% slučajeva alergije tipa I i 2-4% slučajeva alergije tipa IV (33). Ukupna prevalencija alergija na lokalne anestetike varira između 0% do 4,3%, dok se nuspojave ukupno javljaju između 2,5% do 10% (37). U tablici 7. su prikazane razne nuspojave na lokalne anestetike (38).

**Tablica 7. Nuspojave na lokalne anestetike**

<b>NUSPOJAVE NA LOKALNE ANESTETIKE</b>
Toksičnost (kardiovaskularna, CNS)
Alergija tipa I (IgE)
Alergija tipa IV (kontaktna alergija)
Pseudoalergijska reakcija (neimuna anafilaksija)
Preosjetljivost na druge sastojke (npr. lateks, konzervansi)
Farmakološki učinak drugih sastojaka (npr. adrenalin)

Većina reakcija počinje otprilike trideset minuta nakon injekcije lokalnog anestetika, u 20% pacijenata reakcija se može pojaviti i nakon dva sata. Klinički simptomi koji se javljaju su: urtikarija, angioedem, dispneja, povraćanje, mučnina, tahikardija, aritmije, gubitak svijesti, glavobolja, vrtoglavica i ostali subjektivni simptomi (38).

#### 4.4.1. Tip I reakcije

Prave IgE reakcije su vrlo rijetke, u jednoj studiji incidencija prave IgE alergije na lokalne anestetike je pokazana 0,97%. U 75% dokazanih slučajeva to je bila alergija na amidne lokalne anestetike, vjerojatno zbog toga što trenutno u primjeni imaju veću prednost nad esterskim lokalnim anesticima (39).

#### 4.4.2. Tip IV reakcije

Ovaj tip reakcije se češće javlja i to u obliku kontaktne alergije na topikalno primjenjene lokalne anestetike mastima, kremama i supozitorijima. Na mjestu primjene obično se pojavljuje crvenilo i pruritus koji se mogu proširiti i dovesti do papulovezikularnih erupcija. Može se razviti i sistemska kontaktna alergijska reakcija (hematogeni kontaktni dermatitis), no ta pojava je rijetkost (38).

#### 4.4.3. Neimunološka (pseudoalergijska) anafilaktička reakcija

Većina neposrednih reakcija na lokalne anestetike odvija se neimunološkim putem. Mehanizam izravnog oslobađanja medijatora (histamin, leukotrien) kao patomehanizam ovih

reakcija u literaturi gotovo i ne postoji. Izravno djelovanje na živac bi moglo izazvat kaskadu refleksa preko CNS-a te dovesti do simptoma (38).

Pri ispitivanju reakcije na lokalne anestetike „skin prick” testom rezultat je obično negativan, stoga se pristupa intradermalnom testu. Intradermalni test se izvodi s 1:10 razrjeđenjem lokalnog anestetika. Nerazrijeđena primjena može dovesti do lažno pozitivnih reakcija. Kad su ta dva testa negativna prelazi se na supkutani provokacijski test. Koristi se 0.1mL nerazrijeđenog lokalnog anestetika, nakon toga slijedi primjena 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 mL otopine lokalnog anestetika u ekstenzornu stranu pacijentove nadlaktice u razmaku od trideset minuta. U većine pacijenata se može na taj način pronaći anestetik na kojeg nema alergijske reakcije te se može primijeniti u budućnosti (38).

#### **4.5. ANTIBIOTICI**

Antibiotici su treći uzrok anafilaksije tijekom anestezije.  $\beta$ -laktamski antibiotici, koji uključuju peniciline, cefalosporine, karbapeneme i monobaktame, su najčešće korišteni antibiotici tijekom perioperativnog razdoblja. U općoj populaciji penicilin je najčešći uzrok anafilaksije. 70% anafilaktičkih reakcija uzrokovanih antibioticima tijekom anestezije je uzrokovano penicilinom i cefalosporinima. Do 2% populacije je alergično na penicilin, ali samo 0,01% razvije anafilaktičku reakciju pri administraciji antibiotika tijekom anestezije (11,40).

##### **4.5.1. Penicilini**

Svi  $\beta$ -laktami dijele četveročlani  $\beta$ -laktamski prsten. Kod penicilina prsten se veže za peteročlani tiazolidinski prsten te imaju jedan bočni lanac (R) (41).

Penicilini su male molekule koje se kovalentno vežu za proteine u plazmi i stvaraju kompleks hapten-nosač. Kad se  $\beta$ -laktamski prsten od kojeg je građen penicilin veže za ostatke lizina u serumskim proteinima i kad se veže za polilizinski matriks nastaje kompleks peniciloil-polilizin. Peniciloil-polilizin je glavna antigenska determinantna. Manje determinantne nastaju haptencijom od kovalentnog vezanja za karboksilne ili tiolne skupine. Ovaj model hapten-prohapten povezan je s neposrednim ili protutijelima posredovanim reakcijama preosjetljivosti. Odgođene reakcije su udružene s modelima koje uključuju nekovalentno vezanje kao što je model farmakološke interakcije i promjena specifičnosti prezentacije HLA peptida. Uobičajen fenotip alergije na penicilin uključuje reakcije unutar 1 do 6 sati nakon izlaganja, u obliku urtikarije ili anafilaksije. Uz to i reakcije koje se javljaju nakon više od 6 sati nakon primjene

jedne doze ili višestrukih doza kao npr. makulopapularni egzantem. T-stanicama posredovane odgođene reakcije koje uzrokuju sustavni odgovor te uzrokuju teške kožne reakcije su Stevens-Johnson sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN), teška multisistemska reakcija preosjetljivosti na lijekove (DRESS sindrom) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (42).

#### 4.5.2. Cefalosporini

Cefalosporini se razlikuju od penicilina u građi jer imaju šesteročlan dihidrotiazanski prsten i prisutnu R2 skupinu. Za razliku od stabilnih determinantni kod penicilina, cefalosporini imaju determinantne koje nisu pouzdano definirane. Također, brzina i učinkovitost kojom cefalosporini tvore konjugate haptent-protein je lošija nego kod penicilina. Neka istraživanja potvrđuju da otvaranje  $\beta$ -laktamskog prstena uništava bočni R2 lanac i dovodi do nestabilnih determinantni cefalosporina. Cefalosporini, kao i penicilini, uzrokuju neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti (43). U skupini cefalosporina, cefazolin najčešće uzrokuje perioperativnu anafilaktičku reakciju, pogotovo u razvijenijim zemljama gdje se češće koristi i lakše je dostupan (40). Od odgođenih reakcije, najčešći je makulopapularni egzantem. Reakcije slične serumskoj bolesti (SSLR) mogu se pojaviti kod mnogih cefalosporina, ali cefaklor ima najveći rizik. Mogući razlog je to što cefaklor stvara toksične metabolite. Također, čini se da djeca alergična na cefaklor podnose druge cefalosporine (43).

Ranije retrospektivne studije su pokazale da je križna povezanost penicilina i cefalosporina čak 40%. Novije studije pokazuju da je križna povezanost manja od 5%, odnosno manja od 1% (44).

#### 4.5.3. Sulfonamidi

Sulfonamide karakterizira sulfonamidni ( $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ) dio vezan za benzenski prsten s nesupstituiranim aminom na položaju N4. Reakcije preosjetljivosti javljaju se u 2% do 4% slučajeva. Javljaju se češće u bolesnika s AIDS-om, koje pogađa 50% do 60% (45). Neposredne IgE posredovane reakcije na sulfonamide variraju od samo urtikarije do anafilaksije, javljaju se, ali su zapravo češće odgođene reakcije preosjetljivosti (46). Neka od odgođenih reakcija koje izazivaju su makulopapularni osip, fiksne erupcije izazvane lijekom (FDE), SJS/TEN i DRESS sindrom (45).

#### 4.5.4. Glikopeptidi

Vankomicin je glikopeptid koji je povezan s anafilaktoidnom reakcijom neimunološkim mehanizmom. Reakcija se naziva „red-man“ sindrom i očituje se sa simptomima pruritusa i eritema gornjih dijelova tijela (glava i vrat). Također, mogu se pojaviti i teški simptomi kao što su nedostatak zraka i arterijska hipotenzija, no to je rijetkost. Reakcija se može razviti kad se vankomicin daje brzom infuzijom (1g ili veće doze u infuziji kroz manje od 60 minuta). Mehanizam ove reakcije je izravna stimulacija degranulacije mastocita (44). To može biti izbjegnuto primjenjivanjem vankomicina kao razrijeđene otopine u 200mL i infuzijom tijekom dva sata (11).

#### 4.5.5. Ostali

Kod kinolona glavne neposredne reakcije su urtikarija, angioedem i anafilaksija, osobito u bolesnika sa cističnom fibrozom. Također, prisutne su i neimunološke reakcije u vidu makulopapularnog osipa, FDE, AGEP i SJS/TEN (45).

Ostali antibiotici koji mogu uzrokovati anafilaktičku reakciju su klindamicin, gentamicin i metronidazol. Klindamicin obično uzrokuje kontaktni dermatitis. U toj alergijskoj reakciji nisu pronađeni specifični IgE, te su „skin prick“ i intradermalni testovi negativni. IgE posredovana preosjetljivost je tijekom uporabe gentamicina i metronidazola vrlo rijetka (11).

### 4.6. KOLOIDI

Koloidi su tvari velike molekularne težine. Važni su u dinamici kapilarne tekućine kao jedini sastojci učinkoviti u vršenju osmotske sile preko stijenke kapilare. S obzirom da su velike molekule ne difundiraju kroz polupropusnu membranu. Oni sadrže vodu i elektrolite. Također, uključuju prirodne (albumin) i sintetske (dekstrani, želatina i škrob) tvari (47).

Najvažniji predstavnici su želatina, hidroksietil škrob (HES), dekstrani i albumini. Alergijska reakcija je tri puta češća kod pacijenata s alergijom na lijekove u anamnezi i kod muškaraca (48). Incidencija alergijskih reakcija na koloide tijekom anestezije je oko 3-4%, pri čemu je najčešća reakcija na želatinu (47).

#### 4.6.1. Želatina

Želatina nastaje iz goveđeg ili svinjskog kolagena. Postoje tri vrste: sukcinilirane ili modificirane tekuće želatine, želatine umrežene ureom i oksipoliželatine. S obzirom da se želatina nalazi u hrani, cjepivima, lijekovima i kozmetici, pacijenti s poznatom preosjetljivosti na te tvari imaju veći rizik od razvitka anafilaktičke reakcije (47). Kliničke reakcije na želatinu uključuju anafilaksiju, kihanje, bronhospazam i urtikariju. Mehanizam alergijske reakcije posredovan je IgE i ne-IgE protutijelima. Dijagnoza se bazira na kožnim testovima. Za „skin prick“ testove se koriste nerazrijeđene otopine, dok se za intradermalne testove koriste razrijeđene (49).

#### 4.6.2. Dekstrani

Dekstrani su visoko razgranate polisaharidne molekule. Najčešće korišteni su: Dextran 70 6% otopina i Dextran 40 10% otopina. Dextran 40 se koristi u mikrovaskularnoj kirurgiji jer poboljšava mikrocirkulacijski protok i u profilaksi postoperativne i posttraumatske tromboembolije. Dekstranom izazvane anafilaktičke reakcije (DIAR) su opisane prije više od 60 godina. Reakcije mogu biti blage s neimunološkim mehanizmima, ali i ozbiljne posredovane imunim kompleksima s anti-dekstran IgE protutijelima. DIAR karakterizira bronhospazam, ozbiljan hipotenzija i kardiorespiratorni arest. Ta reakcija može biti inhibirana uporabom haptena (Dextran 1), koji se spaja s protutijelima i tako sprječava stvaranje velikih imunoloških kompleksa. Unatoč tome, ipak su zabilježeni slučajevi anafilaktičke reakcije prilikom primjene dextransa 1 (19,47).

Visoki rizik za reakciju na dekstrane su atopijske reakcije i visoke razina anti-dekstran protutijela. U „skin prick“ testovima se koristi nerazrijeđeni dekstran, a u intradermalnim razrijeđeni (49).

#### 4.6.3. Hidroksietil škrob

Hidroksietil škrob (HES) je spoj sintetskih koloida dobivenih iz amilopeptida. Njihov alergeni potencijal ovisi o težini te se mogu podijeliti na lake, srednje teške i teške preparate, a molarna masa im se kreće između 70 000 do 450 000 daltona (19,47).



Klinički simptomi koje HES može izazvati su: anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, eritem, urtikariju i pruritus. Pruritus se javlja između 10% i 40% te je često refraktoran na standardnu terapiju. Za „skin prick” test koriste se nerazrijeđene otopine ili razrijeđene do 1:100, a za intradermalne se koriste nerazrijeđene (49).

#### 4.6.4. Albumini

Albumini je prirodan koloid, a sastoji se od jednog polipeptidnog lanca. Njegova molekularna težina je oko 69 000 Daltona. Stvara se u jetri. Za razliku od drugih koloida povezan je s manjom učestalošću anafilaktičkih reakcija (47). Alergijska reakcija je izuzetno rijetka. Ukoliko je poznata alergija na jaja, nema kontraindikacija za primjenu albumina (19). Također, kad se radi o mogućoj anafilaktičkoj reakciji treba uzeti u obzir da ja albumini sastavni dio drugih proizvoda (npr. koncentrat fibrinogena, koncentrat eritrocita) (47).

### 4.7. KRVNI PREPARATI

U transfuzijskoj medicini koriste se razni pripravci kao nadomjesna terapija, međutim četiri od njih se koriste češće. To su : koncentrat eritrocita, svježa smrznuta plazma, koncentrat trombocita i krioprecipitat (50). Transfuzijske reakcije su brojne, variraju u težini od manjih do životno ugrožavajućih. Mogu se pojaviti tijekom transfuzije te su to onda akutne transfuzijske reakcije, ali i danima ili tjednima nakon transfuzije te se tad nazivaju odgođene transfuzijske reakcije. U tablici 8. prikazana je podjela transfuzijskih reakcija. U akutne transfuzijske reakcije spadaju alergijske i anafilaktičke reakcije (51).

Alergijske reakcije na transfuziju su česte s učestalošću od 1 do 3 slučaja na 100 transfuzija. Nasuprot tome anafilaktičke reakcije su rijetke. Javljaju se s incidencijom od 1,7 do 4,3 na 100 000 transfuzija koncentrata eritrocita i plazme te s 62,6 na 100 000 transfuzija koncentrata trombocita (52).

1968. je prvi put opisana anafilaktička reakcija na krvni preparat, a bila je povezana s protutijelima na imunoglobulin A ( anti-IgA). Tijekom godina pojavilo se još mnogo slučajeva povezanih s IgA. (52) Pretpostavljeni mehanizam reakcije je izlaganje IgA-u pacijenata koji imaju nedostatak IgA te anti-IgA posredovana anafilaksija pri naknadnoj izloženosti. S druge strane, izolirani manjak IgA je vrlo čest s prevalencijom između 1 na 500 i 1 na 200, iako je stopa anafilaksije u ovoj grupi ljudi veća, ipak je značajno manja od same prevalencije izoliranog manjka IgA (53). To sve ukazuje na to da je IgA jedan od mnogih uzročnika

anafilaktičkih reakcija. Neki od drugih uzroka transfuzijskih anafilaktičkih reakcija je infuzija alergena (hrana i lijekovi koju su unijeli donori), polimorfni oblici serumskih proteina (npr. haptoglobin, C3/4, transferin, albumin) na koje je pacijent bio ranije senzibiliziran i pasivan prijenos IgE protutijela na uobičajene antigene iz okoliša (52).

Moguće je kod pacijentima s anti-IgA primijeniti krvne preparate od donora s nedostatkom IgA, ali oni nisu uvijek dostupni te se primjenjuju za elektivne transfuzije i operacije. Pacijentima s potvrđenim IgA manjkom treba dati standardne krvne preparate s obzirom na to da je rizik od anafilaktičke reakcije izuzetno mali (53).

**Tablica 8. Akutne i odgođene transfuzijske reakcije**

<b>Akutne transfuzijske reakcije</b>	<b>Odgođene transfuzijske reakcije</b>
Blaga alergijska reakcija	Odgođena hemolitička transfuzijska reakcija
Anafilaktička reakcija	Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja
Sepsa	
Akutna hemolitička reakcija	
Febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije	
Transfuzijom izazvana akutna ozljeda pluća	
Transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije	

#### 4.8 LATEKS

Lateks nastaje od soka drveta kaučkovca, *lat. Hevea brasiliensis*, a koristi se za izradu mnogih proizvoda. U medicini je lateks u širokoj uporabi te je prisutan u kateterima, balonima i rukavicama (54). Zbog svog nepropusnog svojstva važan je materijal za izradu zaštitnih i sterilnih rukavica (55). Prirodni proteini u gumi povezani su s asimptomatskom preosjetljivošću, ali i s preosjetljivošću tipa I. Lateks može uzrokovati i preosjetljivost tip IV zbog toga što se tijekom obrade lateksa dodaju razni antioksidansi koji mogu potaknuti ovu vrstu reakcije. Najčešći uzrok kontaktne urtikarije je upravo lateks te drugi najčešći uzrok intraoperativne anafilaksije, nakon mišićnih relaksansa (54).

Ova vrsta alergije je prvi put prepoznata 1979. g. kad je Nutter prijavio slučaj urtikarije nakon kontakta s rukavicama. Paralelno s povećanom uporabom lateks predmeta tijekom osamdesetih i devedesetih godina 20. stoljeća rastao je broj slučajeva preosjetljivosti na lateks (56).

Prosječna prevalencija alergije na lateks je 3,4%, a prema istraživanjima ona je učestalija među zdravstvenim djelatnicima te iznosi između 9,7% i 12,4.% (56). Više slučajeva je zabilježeno u razvijenim zemljama zbog šire uporabe proizvoda s lateksom. Određene populacije pacijenata imaju veću mogućnost razvoja alergija na lateks. Tako djeca sa spiniom bifidom imaju prevalenciju lateks alergije 20% do 60%. Ta povećana preosjetljivost je najvjerojatnije povezana s izloženošću lateksu tijekom brojnih korektivnih zahvata i operacija. Također, djeca s nekim drugim kongenitalnim anomalijama kao što su ezofagealna atrezija, gastroshiza, omfalokela i s neurološkim poremećajima kao što je cerebralna paraliza imaju veću prevalenciju lateks alergije. Isto tako, pacijenti s urološkim abnormalnostima imaju povećani rizik zbog ponovljenih kateterizacija, ali isto tako i pacijenti s više od 5 obavljenih operacija (54,57).

40% pacijenata s lateks alergijom ima križnu povezanost s voćem, najviše avokadom, bananom, kestenom i kivijem. Zato jer *Hevea brasiliensis* nije jedini izvor lateks proteina. Naime, on je pronađen u 10% biljaka koje su označene kao biljke koje izlučuju lateks te je zbog toga Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) stavila na popis 15 alergena iz lateksa (57).

U općoj populaciji prevalencija atopije je 15-20% te je ona jedan od visokorizičnih faktora za razvoj alergije na lateks. Pozitivni kožni testovi na lateks su 4.4 puta učestaliji u atopijskih

pacijenata (55). U tablici 9. su prikazane rizične skupine za preosjetljivost i alergiju na lateks (57).

Lateks ima više načina ulaska u tijelo: direktnim kontaktom s kožom, preko mukozne membrane ili intravenski te inhalacijom lateks čestica kroz pluća (54).

**Tablica 9. Rizične skupine za preosjetljivost i alergiju na lateks**

<b>Zanimanja i druge situacije s čestim kontaktom s lateksom</b>	<b>Medicinska stanja s povećanom vjerojatnosti preosjetljivosti na lateks</b>
Liječnici i drugi zdravstveni radnici	Spina bifida
Radnici u restoranima	Urogenitalne abnormalnosti
Frizeri	Anorektalne malformacije
Radnici u industriji gume	Traheoezofagealna fistula
Korisnici kondoma	Multiple kongenitalne anomalije
Cvjećari	Nedonoščad
Građevinski radnici	Cerebralna paraliza
Vatrogasci i policijski službenici	Kvadriplegija
Slikari	Atopija

Kliničke manifestacije alergije na lateks posredovane preosjetljivošću tipa I variraju ovisno o putu izlaganja, količini alergena i individualnim faktorima (57). Najčešća pojava je kontaktna urtikarija te ona može biti jedini simptom, ali može prethoditi drugim respiratornim ili sistemskim manifestacijama. Kako bi se olakšalo nošenje lateks rukavica, u njima se nalazi puder. Pomoću tog pudera, lateks čestice se adsorbiraju i lakše inhaliraju te je to glavni razlog respiratornih manifestacija alergije na lateks. Neki od simptoma su rinitis, konjunktivitis, kašalj i astma. Anafilaktička reakcija se pojavljuje tijekom kirurških operacija, ginekoloških procedura i stomatoloških pregleda. Uzrokovana je apsorpcijom lateks proteina iz rukavica, katetera ili instrumenata parenteralnim putem (57). Reakcija se očituje bronhospazmom, hipotenzijom, kardiorespiratornim kolapsom i šokom (56).

Tip IV preosjetljivosti se razviju 24 do 48 sati nakon izlaganja i prezentiraju se kao ekcematozni dermatitis na mjestu dodira. Ta vrsta reakcije nije životno ugrožavajuća (56). Na početku se pacijent prezentira suhoćom, pruritisom, fisurama i pucanjem kože te se kroz

nekoliko sati stvara otekline i crvenilo s krustama. Kronična izloženost lateksu u ovom slučaju može dovesti do ljuštenja, hiperpigmentacija i lihenifikacija (58).

Dijagnoza lateks alergije se temelji na kožnim testovima i određivanju specifičnog IgE. Također, provokacijski testovi se koriste kad pozitivna anamneza te kožni i serološki testovi nisu u skladu (57).

#### **4.9. FLASTERI**

Tipičan flaster se sastoji od 4 glavna dijela: podloga koja je često izrađena od plastike, ljepljivi dio koji je također plastičan, ali može biti i lateks, ljepilo je akrilat, uključujući metakrilat i epoksi dikrilat, a upijajući jastučić je od pamuka. Alergije se obično razvijaju na ljepljivi dio i ljepilo (59).

Akrilati i metaakrilati su monomeri koji sadrže akrilnu skupinu i dobiveni su od akrilne i metakrilne kiseline. Pronalaze se u vrlo širokoj svakodnevnoj uporabi kao u umjetnim noktima, u stomatologiji, plastici, tekstilu i flasterima. Sve više su prepoznati kao uzroci alergijskog kontaktnog dermatitisa (60).

Iako su parabeni slabi senzibilizatori, alergijski kontakti dermatitis je zabilježen nakon dulje ponovljene uporabe flastera. Iako su u širokoj uporabi u kozmetici, alergijski kontakti dermatitis na parabene je zabilježen tijekom uporabe flastera.

Također, postoji paraben paradoks. Naime, radi se o tome da pacijenti s oštećenom kožom ne podnose parabene, dok oni s neoštećenom kožom nemaju nikakvih problema (61).

Flasteri mogu uzrokovati dvije vrste dermatitisa, specifični i nespecifični. Specifični ima manju sklonost edemu, vezikulama i deskvamaciji. Nespecifični tip je kraćeg trajanja i učinci nestanu za nekoliko dana. Također, u uzroku nespecifičnog tipa postoji međudjelovanje nekih mehaničkih čimbenika poput napetosti, trenja, maceracije, infekcije i pucanja kože (62).

## 5. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Dijagnoza alergijskih reakcija tijekom anestezije se temelji na pacijentovoj povijesti bolesti i fizikalnom pregledu. Treba tragati za rizičnim čimbenicima kao što su alergijska reakcija tijekom prethodne anestezije, postavljena dijagnoza alergija na lijekove, ponovljena izloženost lateksu i alergijska reakcija na hranu koja ima križnu povezanost s lateksom. Otkrivanje uzročnika alergijskih reakcija i potvrda kliničke sumnje provodi se „in vitro“ i „in vivo“ testovima (5).

### 5.1. „IN VITRO“

#### 5.1.1. Histamin

Histamin je jedan od važnih medijatora u ranom početku anafilaktičke reakcije, inače je prisutan u mastocitima i bazofilima. U plazmi počinje rasti unutar 5 minuta od početka reakcije, porast traje samo 30 do 60 minuta, te je zbog toga teško dokazati njegovu prisutnost više od jednog sata nakon početka reakcije. Zbog kratkog poluživota nije pouzdani marker alergijske reakcije. Također, na razinu histamina može utjecat unos hrane, lijekova ili oboje te su metode mjerenja skupe i imaju specifične zahtjeve. Unatoč tome, prema francuskim smjernicama preporuča se unutar 30 minuta od početka reakcije izmjeriti razinu histamina (63).

#### 5.1.2. Triptaza

Od svih upalnih medijatora koji se oslobađaju tijekom anafilaktičke reakcije, triptaza se najčešće procjenjuje kako bi se potvrdila anafilaktička reakcija. Razlog toga je to što triptaza ima dulji poluživot, njene razina dosežu vrhunac 1 do 2 sata nakon početka reakcija, a povratak na početne vrijednosti se događa kroz nekoliko sati. Razina triptaze prisutne u bazofilima je manja od 1% u odnosu na one u mastocitima. Stoga, porast koncentracije triptaze ukazuje na aktivaciju mastocita. Kako bi se postavila točna dijagnoza triptaze preporuča se uporaba omjera vršne i bazalne koncentracije triptaze. Osjetljivost ovog testa nije apsolutna i u slučaju da se pacijent očituje sa simptomima anafilaktičke reakcije, a koncentracija triptaze u serumu nije povećana, nužno je provesti ostale dijagnostičke testove (63).

### 5.1.3. Specifični IgE

Određivanje specifičnog IgE za pojedini lijek s IgE imunotestovima oslanja se na detekciju kompleksa lijek-nosač-protutijelo. Kompleks je spojen na čvrstu fazu koja se inkubira sa serumom pacijenta. Količina specifičnog vezanog IgE se naknadno detektira zajedno sa sekundarnim antihumanim IgE protutijelom obilježenim radioizotopom u starijim, uglavnom napuštenim radioimunoesejima (RAST) ili s enzimom. U novije vrijeme je obilježen enzimima s kolorimetrijskim čitačem u imunoenzimskim testovima ili s fluorescentnim čitačem u fluorescentnim enzimskim imunotestovima (63).

### 5.1.4. Testovi aktivacije bazofila

Iako bazofili predstavljaju mali udio lekuocita u perifernoj krvi, mogu se koristiti u specifičnim testovima za alergiju (64). Tradicionalni testovi aktivacije bazofila oslanjaju se na protočnu citometrijsku analizu aktivacijskih i degranulacijskih markera na površini membrana bazofila. Te se promjene mogu otkriti i kvantificirati na razini jedne stanice korištenjem specifičnih monoklonskih protutijela konjugiranih s različitim fluorokromima. Obično se karakteriziraju prema prisutnosti membranskih IgE i CD203c. Aktivacija se mjeri kroz pojavu CD63, pojačanu regulaciju CD203c i smanjenje intracelularnog sadržaja histamina (63). Ovi testovi imaju visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost te trenutno nisu u širokoj uporabi (64).

## 5.2. „IN VIVO“- KOŽNI TESTOVI

Kožni testovi su standard za određivanje patofiziološkog mehanizma reakcije, identificiranja uzročnika, procjene križne povezanosti među tvarima te otkrivanje alternativnih opcija (5). Skin- prick test (SPT) i intradermalni test (ITD) trebali bi se izvoditi bar 4 do 6 tjedana nakon alergijske reakcije kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati (64). Rutinsko kožno testiranje svih pacijenata koji se podvrgavaju anesteziji te nemaju pozitivnu anamnezu se ne preporučuje zbog moguće subkliničke IgE senzibilizacije. Također, 9,3% ljudi u općoj populaciji ima pozitivan kožni test na specifične IgE kvaterne amonijeve ione, kao kod NMB, čak i u odsutnosti kliničkih simptoma (5).

### 5.2.1.Skin- prick test (SPT)

SPT se izvodi tako da se alergen nanese na kožu podlaktice te se lancetom napravi ubod. Prisutna je negativna kontrola u obliku fiziološke otopine te pozitivna histamin. Kontrole su bitne za očitavanje rezultata. Taj test pokreće površinske dermalne mastocite. Reakcija bi se trebala očitati 15 do 20 minuta nakon nanošenja alergena. U slučaju negativne reakcije prelazi se na ITD (5,64).

### 5.2.2.Intradermalni test (ITD)

ITD je više osjetljiv od SPT-a, a uključuje ubrizgavanje malih količina alergena ispod površine kože te se nakon 15-20 minuta utvrđuje prisutnost reakcije. Svaki lijek ima najveću dozvoljenu koncentraciju primjene pri kojoj nema reakcije (5,64).

### 5.2.3.Test provokacije lijekom

Provokacijski testovi su zlatni standard dijagnostičkog testiranja alergija. Njih je potrebno koristiti u slučaju negativnih ili dvosmislenih rezultata laboratorijskih i kožnih testova, kako bi se utvrdila podnošljivost lijeka. Međutim, neke tvari kao što su intravenski anestetici i NMB nisu podložni provokacijskom testiranju zbog svog profila farmakološkog djelovanja. S obzirom da postoji mogućnost razvijanja teških reakcija preosjetljivosti ti se testovi moraju izvoditi samo u specijaliziranim ustanovama s mogućnošću hitnog liječenja (65). Trenutna literatura o provokacijskim testovima na NMB ograničena je na sažetak iz Danskog anesteziološkog- alergijskog centra. Tamo se sugerira da je provokacija s niskim dozama NMB kod negativnih ili sumnjivih kožnih testova sigurna, ali bi se svejedno postupak trebao smatrati visokorizičnim te se treba provoditi u specijaliziranim centrima (66). Ovi testovi su korisni u dokazivanju alergija na antibiotike, lokalne anestetike i opioide (64).



## 6. MALIGNA HIPERTERMIJA

Jedna od diferencijalnih dijagnoza anafilaktičke reakcije tijekom anestezije je maligna hipertermija (MH) (12). MH je rijedak, ali potencijalno smrtonosni poremećaj. To je autosomno dominantna bolest s varijabilnom penetracijom. Većina osoba ima defekt u genu rijanodinski receptor 1 na kromosomu 19. Taj gen regulira sintezu proteina rijanodinskog receptora 1. Postoji više od 400 mutacija povezanih s tim genom, od kojih su 34 povezane s MH. Također, pronađena je i povezanost s mutacijom u CACNA1S (engl. Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S) genu. Defekti u tim genima uzrokuju abnormalnu spregu ekscitacije i kontrakcije (67,68).

Incidencija MH pri uporabi suksametonija i volatilnih anestetika je između 1:10 000 i 1:250 000. Većina slučajeva MH se pojavi nakon trećeg izlaganja anestheticima, ali moguće je i nakon prvog. Pojavljuje se češće u muškaraca nego kod žena s omjerom 2:1. Veća prevalencija je u mlađoj skupini ljudi te je prosjek godina 18,3. Reakcija se može javiti tijekom anestezije ili u ranom postoperativnom periodu (67). Neovisno o stvarnoj incidenciji MH, vidljiv je pad MH zbog smanjena učestalosti uporabe suksametonija. Broj slučajeva u posljednjih 40 godina koji se javljaju pri uporabi volatilnih anestetika bez suksametonija ostao je konstantan. To odražava potencijal bilo kojeg volatilnog anestetika za razvoj MH (69).

MH se može pojaviti tijekom anestezije ili u ranom postoperativnom razdoblju. Inicijalna manifestacija MH je tahikardija, porast koncentracije izdahnutog ugljikovog dioksida (EtCO<sub>2</sub>), unatoč povećanju minutne ventilacije. Uz to, karakterističan znak MH je hipertermija, s porastom tjelesne temperature za 1-2 °C svakih pet minuta. U slučaju teške hipertermije s temperaturom višom od 44 °C može doći do značajne povećanja potrošnje kisika, stvaranja CO<sub>2</sub>, disfunkcije vitalnih organa i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Nekontroliran hipermetabolizam dovodi do respiratorne i metaboličke acidoze. Ako se stanje ne liječi, može doći do rhabdomiolize koja može imati ozbiljne posljedice u vidu hiperkalijemije, mioglobiniurije te to može dovesti i do akutnog bubrežnog zatajenja. Također, može doći i do kongestivnog zatajenja srca, ishemije crijeva i kompartment sindroma udova, to sve povećava rizik za smrtnost od MH (67).

Iza ove kliničke slike krije se patofiziologija koja je povezana s nekontroliranim otpuštanjem intracelularnog kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma skeletnih mišića. To otpuštanje kalcija dovodi do porasta mioplazmatskog kalcija koji dovodi do miofibrilanih kontrakcija i održane

kontrakcije mišića. Kontrakcije dovode do smanjenja zaliha adenzin trifosfata (ATP), što dalje dovodi do oštećenja mišićnih stanica i rhabdomiolize. Smanjena zaliha ATP-a rezultira prekomjernom potrošnjom kisika, povećanjem metabolizma glukoze, stvaranjem CO<sub>2</sub> i prekomjernom proizvodnje topline.

Ključ u postavljanju pravovremene dijagnoze je računati na to da prilikom korištenja trigerirajućih tvari postoji mogućnost nastanka MH. U tablici 10. su prikazana dijagnostička obilježja MH (69).

**Tablica 10. Obilježja maligne hipertermije**

<b>DIJAGNOSTIČKA OBILJEŽJA MALIGNNE HIPERTERMIJE</b>
Neobjašnjivo, neočekivano povećanje EtCO <sub>2</sub>
Neobjašnjivo, neočekivano povećanje brzine otkucaja srca
Neobjašnjiv, neočekivan porast tjelesne temperature

EtCO<sub>2</sub> (end-tidal carbon dioxide) - koncentracija izdahnutog ugljikovog dioksida

Liječenje MH se temelji na što ranijem započinjanju preokretanja procesa MH. Postoje tri pristupa. Prvi je eliminirati anestetik koji je izazvao reakciju, primijeniti 100% kisik i 2-3 puta povećati minutnu ventilaciju. Dostupni su i filtri s aktivnim ugljenom koji mogu apsorbirati inhalacijski anestetik. Drugi pristup je primjena antidota za MH, to je dantrolen natrij. On inhibira prekomjerno otpuštanje kalcija u mišićnu stanicu. Treći pristup je aktivno hlađenje tijela, što je važno jer povišena tjelesna temperatura povećava otpuštanje kalcija te na taj način uzrokuje mišićnu rigidnost i ugrožava perfuziju i isporuku dantrolena. Sekundarni pristup zbrinjavanju MH je tretiranje posljedica reakcije. U tom razdoblju se treba pratiti i zbrinjavati acidoza, hiperkalijemija, aritmije, mioglobinurija, DIK i kompartment sindrom.

## 7. LIJEČENJE

Iako se anafilaktička reakcija treba brzo prepoznati, kako bi se liječenje što prije započelo, ponekad to može biti teško. Naime, tijekom anestezije kožne promjene mogu biti prekrivene sterilnim prekrivačima, a s obzirom na to da su pacijenti sedirani ili anestezirani ne mogu opisati svoje simptome. Dodatan razlog je to što primjena anestetika, koji dovode do simpatičke blokade, može uzrokovati pad krvnog tlaka i maskirati simptome anafilaksije. Uz to kožni simptomi se javljaju u više od 90% anafilaktičkih reakcija, no tijekom anestezije to može biti rjeđe što je dodatan razlog za teže prepoznavanje anafilaksije. Navedeni razlozi su djelomično odgovorni za visoku smrtnost anafilaktičkih reakcija koja iznosi 3% do 9%. Najvažniji morbiditet je sekundarna ozljeda mozga koja se javlja u 2% slučajeva (9).

Dva glavna uzroka smrti tijekom anafilaktičke reakcije su laringealni angioedem i kardiocirkulatorni kolaps. Pacijenti pod anestezijom neće pokazati dodatne simptome teške reakcije kao što su promuklost, disfagija, ošamućenost i zamagljen vid.

Perioperativna anafilaksija se manifestira kožnim simptomima (crvenilo, urtikarija), gastrointestinalnim (povraćanje, mučnina, proljev), respiratornim (rinokonjunktivitis, bronhospazam), tahikardijom i hipotenzijom (9). Simptomi koje će anesteziolog obično prve primijetiti su gubitak pulsa, pad arterijskog tlaka, otežana ventilacija pluća i crvenilo (70). Nakon što se reakcija prepozna, važno je što prije prekinuti administraciju lijekova za koje sumnjamo da su izazvali reakciju, prekinut anesteziju ako je to moguće, ovisno o stanju pacijenta staviti u Trendelenburgov položaj i zatražiti pomoć.

Osnovni i najvažniji terapijski postupci uključuju nadoknadu volumena, adrenalin i održavanje dišnog puta (9). U slučaju da dišni put još nije osiguran važno ga je osigurati radi mogućeg razvoja edema dišnih puteva i primijeniti 100% kisik. S obzirom da 15 minuta od nastupa anafilaktičke reakcije 73% volumena krvi može otići u ekstravaskularni prostor, važno je što prije nadoknađivati volumen (71). Apliciraju se kristaloidne ili koloidne otopine u količini od 2 do 4L kod odraslih. U slučaju da hipotenzija perzistira treba dodatno primijeniti 25 mL/kg do 50 ml/kg (4). Prema internacionalnim smjernicama kristaloidi su prva linija nadoknade volumena. Primaran cilj je održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 60 mmHg, kako bi se očuvala koronarna i cerebralna perfuzija. Adrenalin je prva linija liječenja (9). Djeluje pomoću alfa adrenergičke receptora vazokonstriktorski, a beta-2 receptori izazivaju bronhodilataciju i inhibiraju otpuštanje medijatora pomoću porasta cAMP-a u mastocitima i bazofilima (4). Treba

ga primijeniti intravenski 100 do 200 µg i ovisno o odgovoru ponavljati svakih 1 do 2 minute (9). Ako intravenski put nije dostupan, može se primijeniti i intramuskularno u dozi od 0,5 mg i ponavljati svakih 5 minuta. U pacijenata koji zahtijevaju ponovljene bolus doze, treba započeti kontinuiranu infuziju adrenalina koncentracije 0,05-0,1 µg/kg/min i titrirati dozu (71). U slučaju refraktorne hipotenzije treba razmotriti i primjenu drugih lijekova kao što su glukagon, noradrenalin i vazopresin. Noradrenalin se primjenjuje u rasponu od 0,05 ili 0,1 µg/kg/min do 0,1 ili 0,5 µg/kg/min (9). U slučaju da nema odgovora može se primijeniti glukagon intravenski u dozi 1-2 mg svakih 5 minuta i vazopresin intravenski 2-10 IU (71). Kod perzistentnog bronhospazma mogu se primijeniti beta-2 selektivni agonisti, terbutanil ili salbutamol (9).

Kao sekundarna terapija primjenjuju se kortikosteroidi i antihistaminici. Kortikosteroidi se primjenjuju zbog bifazične anafilaktičke reakcije. Preporučena je doza od 200 mg hidrokortizona intravenski. S obzirom da antihistaminici mogu uzrokovati hipotenziju i pospanost ne preporučuju se za inicijalno liječenje (71). Korisni su za olakšavanje simptoma kao što su urtikarija, angioedem i pruritus (9).

U slučaju da se zna da je reakciju izazvao rokuronij može se primijeniti sugamadeks u dozi od 16 mg/kg intravenski. U slučaju srčanog zastoja pristupa se reanimaciji (71).

Kod donošenja odluke hoće li se nakon alergijske reakcije nastaviti operacija ili ne, važno je razmotriti nekoliko stvari. U obzir treba uzeti potrebu za operacijom, ozbiljnost stanja, odgovor pacijenta na terapiju i postojeće bolesti (9). Isto tako, važno je nakon reakcije pacijenta držati pod 24-satnim nadzorom zbog moguće pojave bifazične anafilaktičke reakcije (71). Naime, bifazična reakcija se pojavljuje bez ponovne izloženosti alergenu i ima sličnu simptomatologiju kao i prva reakcija (72).

## 8. ZAKLJUČAK

Tijekom anestezije može se pojaviti bilo koji od četiri tipa reakcija preosjetljivosti. One su posredovane staničnim i humoralnim imunološkim odgovorom, ali mogu biti posredovane i neimunološkim odgovorom, tj. direktnom aktivacijom mastocita. Sve tvari korištene tijekom anestezije mogu izazvati alergijsku reakciju čak i pri prvoj primjeni. NMB i lateks su najčešći uzročnici. Iako su alergijske reakcije tijekom anestezije dosta rijetke, važno ih je prepoznati na vrijeme, pogotovo životno ugrožavajuću anafilaktičku reakciju. Potrebno je što prije prekinuti administraciju lijekova, brzo nadoknaditi volumen, osigurati dišni put, primijeniti kisik i intravenski primijeniti adrenalin. Kortikosteroidi, antihistaminici i katekolamini u kontinuiranoj infuziji slijede kao druga linija liječenja.

S obzirom da širok spektar tvari može uzrokovati alergijsku reakciju, potrebno je utvrditi uzrok. To se provodi „in vivo” i „in vitro” dijagnostičkim testovima. Dokazivanje potencijalnog antigena je od iznimne važnosti kako bi se daljnje alergijske reakcije prevenirale prije nastupa.

## **9. ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentoru ovog diplomskog rada, dr.sc. Tomislavu Radočaju, na svim savjetima i uputama prilikom pisanja istog. Također, hvala mojim roditeljima, Ivanki i Ivi te sestri Ivani, na bezuvjetnoj potpori u svim izazovnim trenucima. Zahvaljujem se i svojim prijateljicama i bliskim osobama na pruženoj podršci tijekom studija.

## 10. LITERATURA

1. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):361–8.
2. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 7th edition. McGraw-Hill Education; 2022.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Peto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
4. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. Clinical Anesthesia. Seventh edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
5. Haybarger E, Young AS, Giovannitti JA. Benzodiazepine Allergy With Anesthesia Administration: A Review of Current Literature. *Anesth Prog*. 2016;63(3):160–7.
6. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2007 Nov;5(11):1015–28.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. Osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
8. Immediate Hypersensitivity Reactions: Background, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/136217-overview#a6>
9. Admass BA, Hassen AE, Agegnehu AF, Temesgen MM, Gebeyehu NA, Ferede YA, et al. Management of perioperative anaphylaxis: Systematic review. *Int J Surg Open*. 2023 Mar 1;52:100595.
10. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
11. Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Essays Res*. 2012;6(2):124–33.
12. Moneret-Vautrin A, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:180–9.
13. Vervloet D, Magnan A, Birnbaum J, Pradal M. Allergic emergencies seen in surgical suites. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17(4):459–67.
14. Laxenaire MC. [Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996)]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999 Aug;18(7):796–809.
15. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3 Suppl 2):S483-523.
16. Usman N, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/>

17. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/>
18. Zöllner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):31–63.
19. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007 May;62(5):471–87.
20. California MS PharmD, PhD Department of Pharmacy, Alta Bates Summit Medical Center, Berkeley. Opioids: Allergy vs. Pseudoallergy [Internet]. [cited 2023 May 24]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/opioids-allergy-vs-pseudoallergy>
21. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am*. 2010 Jul;94(4):761–89, xi.
22. Capey S. Intravenous Anesthetics. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [cited 2023 May 30]. p. 1–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323610098>
23. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):213–30, vi.
24. Pardo MC, Miller RD. *Basics of Anesthesia*. 8th edition. Elsevier; 2022.
25. Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Aug;14(8):452.
26. Moorthy SS, Laurent B, Pandya P, Fry V. Anaphylactoid reaction to etomidate: report of a case. *J Clin Anesth*. 2001 Dec;13(8):582–4.
27. Bylund W, Delahanty L, Cooper M. The Case of Ketamine Allergy. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017 Oct 3;1(4):323–5.
28. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):7–16.
29. Peroni DG, Sansotta N, Bernardini R, Crisafulli G, Franceschini F, Caffarelli C, et al. Muscle relaxants allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(3 Suppl):S35-46.
30. Dumančić J, Stipičić Marković A. POVEZANOST FOLKODINA I PERIOPERATIVNE ANAFILAKSIJE. *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrv*. 2012;66(2):111–3.
31. Florvaag E, Johansson S. The pholcodine Case. Cough Medicines, IgE-Sensitization, and Anaphylaxis: A Devious Connection. *World Allergy Organ J*. 2012 Jul 15;5(7):73–8.
32. Chandrasekhar K, Togioka BM, Jeffers JL. Sugammadex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470263/>
33. Al-Hayder S, Hody SM, Birk-Sørensen L, Juel J. [Local anaesthetics]. *Ugeskr Laeger*. 2019 Oct 21;181(43):V02190121.
34. Hemmings, Jr. HC, Egan TD. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. Second Edition. Elsevier; 2019.
35. Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics--update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis*. 2008 Aug;59(2):69–78.



36. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog*. 2018;65(2):119–23.
37. Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, et al. Identification of Risk Factors and Cross-Reactivity of Local Anesthetics Hypersensitivity: Analysis of 14-Years' Experience. *J Asthma Allergy*. 2021 Jan 22;14:47–58.
38. Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:190–200.
39. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012 Jun;108(6):903–11.
40. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet Lond Engl*. 2019 Jan 12;393(10167):183–98.
41. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A.  $\beta$ -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021;14:31–46.
42. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338–51.
43. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2105–14.
44. Maker JH, Stroup CM, Huang V, James SF. Antibiotic Hypersensitivity Mechanisms. *Pharm J Pharm Educ Pract*. 2019 Aug 27;7(3):122.
45. Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Aug;34(3):489–506, vii.
46. Dorn JM, Alpern M, McNulty C, Volcheck GW. Sulfonamide Drug Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Jun 6;18(7):38.
47. Hanžek I, Tonković D, Margaretić Piljek N, Palian M, Mihaljević D, Penavić A, et al. Allergic reactions to colloid fluids in anesthesia. *Psychiatr Danub*. 2020 Nov;32(Suppl 4):429–31.
48. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2003 Nov;97(5):1381–95.
49. Baldo BA, Pham NH. *Drug Allergy: Clinical Aspect, Diagnosis, Mechanisms, Structure Activity Relationships*. Sydney: Springer Cham; 2013.
50. Marik PE. Transfusion of Blood and Blood Products. *Evid-Based Crit Care*. 2014 Aug 19;585–619.
51. Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482202/>
52. Sandler SG, Vassallo RR. Anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion (Paris)*. 2011 Nov;51(11):2265–6.
53. Webb C, Norris A, Hands K. An acute transfusion reaction. *Clin Med Lond Engl*. 2018 Feb;18(1):95–7.

54. Nguyen K, Kohli A. Latex Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545164/>
55. Kam PCA, Lee MSM, Thompson JF. Latex allergy: an emerging clinical and occupational health problem. *Anaesthesia*. 1997;52(6):570–5.
56. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:385–98.
57. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021 Aug;14(8):100569.
58. Charous BL, Hamilton RG, Yunginger JW. Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jul;94(1):12–8.
59. Punyanitya S, Khantawa B, Thiansem S, Koonawoot R, Chankachang P, Suchaitanawanit S. Clinical Trial of a Novel Starch-Based Adhesive Bandages for Medical Dressing. *Mater Sci Forum*. 2020;990:96–100.
60. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. *Contact Dermatitis*. 2016 Sep;75(3):157–64.
61. Assier H, Wolkenstein P, Chosidow O. Very late sensitization to parabens induced by repeated applications of an anaesthetic therapeutic plaster to non-damaged skin. *Contact Dermatitis*. 2018 Sep;79(3):194–5.
62. Grolnick M. Studies in contact dermatitis: II. Adhesive plaster dermatitis: Clinical and immunologic observations on patients sensitive to adhesive plaster. *J Allergy*. 1936 Sep 1;7(6):556–72.
63. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. *Br J Anaesth*. 2019 Jul 1;123(1):e117–25.
64. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):647–58.
65. Pfützner W, Brockow K. Perioperative drug reactions – practical recommendations for allergy testing and patient management. *Allergo J Int*. 2018;27(4):126–9.
66. Misbah SA, Krishna MT. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *Front Immunol*. 2019 May 29;10:1117.
67. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. *Mo Med*. 2019;116(2):154–9.
68. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin*. 2020 Mar;38(1):165–81.
69. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021 May;76(5):655–64.
70. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12(2):97–104.
71. Berrío Valencia MI. Perioperative anaphylaxis. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2015;65(4):292–7.

72. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):281–7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Zovem se Marija Šantek. Rođena sam 28.11.1997. u Sisku. Završila sam Osnovnu i Srednju školu Glina s odličnim uspjehom te sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovala sam na brojnim predavanjima i radionicama studentskih sekcija. Također, sudjelovala sam na nekoliko kongresa, među kojima je i 7. Kongres hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem. Tijekom šeste godine fakulteta volontirala sam na Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije. U slobodno vrijeme bavim se plesom. Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim jezikom u govoru i pisanju. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.