

Postupci kod suspektne preosjetljivosti na lokalne anestetike

Petrinović, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:839815>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI

I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Matea Petrinović

**POSTUPCI KOD SUSPEKTNE
PREOSJETLJIVOSTI NA LOKALNE
ANESTETIKE**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI

I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Matea Petrinović

**POSTUPCI KOD SUSPEKTNE
PREOSJETLJIVOSTI NA LOKALNE
ANESTETIKE**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Dijagnostičko-terapijskom odjelu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti.

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med.

Rad ima 33 lista i 15 tablica.

Predgovor

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimica na prihvaćanju mentorstva, svojoj pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, Svjetlani i Berislavu, Mateju i Marku na podršci i razumijevanju pruženim tijekom mojeg školovanja.

Zahvaljujem svim prijateljima koji su mi ovaj period života učinili lakšim i ljepšim.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Lokalni anestetici	1
1.1.1. Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika	1
1.1.2. Kemijska svojstva lokalnih anestetika	2
1.1.3. Vrste lokalnih anestetika	2
1.2. Neželjene reakcije na lokalne anestetike	2
1.2.1. Reakcije preosjetljivosti na lokalne anestetike	3
1.2.2. Posebni problemi vezani uz alergiju na lokalne anestetike.....	3
1.2.3. Sistemska toksičnost lokalnih anestetika	4
1.2.4. Ostale neželjene reakcije na lokalne anestetike	4
1.3. Dijagnosticiranje preosjetljivosti na lokalne anestetike.....	5
1.4. Prevencija i liječenje preosjetljivosti na lokalne anestetike.....	6
2. CILJEVI.....	8
3. ISPITANICI I METODE.....	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici.....	9
3.3. Metode	9
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA	20
5.1. Ograničenje studije	24
6. ZAKLJUČAK	25
7. SAŽETAK	26
8. SUMMARY	27
9. LITERATURA	28
10. ŽIVOTOPIS	33

POPIS KRATICA

DPH – difenhidramin

DPT – test provokacije lijekom (engl. *drug provocation test*)

EAACI – engl. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

ENDA – engl. *The European Network of Drug Allergies*

IDT – intradermalni test

KV – kardiovaskularni

LA – lokalni anestetici

PABA – paraminobenzojeva kiselina (engl. *para-aminobenzoic acid*)

SŽS – središnji živčani sustav

1. UVOD

1.1. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici (LA) skupina su lijekova koji se koriste od druge polovice 19. stoljeća, kada je bečki oftalmolog po imenu Carl Koller, anestezirao rožnicu otopinom kokaina u svrhu operacije glaukoma (1). Trenutno se lokalni anestetici koriste u nizu medicinskih grana poput stomatologije, oftalmologije, ginekologije i opstetricije sa širokim rasponom moguće primjene. Takav porast u broju zahvata u kojima se primjenjuje lokalna anestezija rezultirao je i povećanjem mogućnosti nastanka neželjenih reakcija, uključujući i reakcije preosjetljivosti (1). Dnevno u svijetu lokalnu anesteziju prima oko 6 milijuna ljudi, a neželjene reakcije nisu česte. Reakcije preosjetljivosti na LA čine manje od 1 % svih neželjenih reakcija na ovu skupinu lijekova (2).

1.1.1. Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika

Reverzibilni blok provođenja električnog impulsa duž živčanih vlakana predstavlja temeljni mehanizam djelovanja LA. Farmakološko izazivanje neosjetljivosti željenog područja ostvaruju blokiranjem depolarizacije membrane živca u čiju blizinu se injiciraju, jer priječe protok iona natrija kroz o naponu ovisne natrijske kanale. Mjesto reverzibilnog vezanja LA je alfa podjedinica voltažnog natrijskog kanala (3). Alfa podjedinica lokalizirana je na unutrašnjoj strani kanala te je građena od četiri homologne, ali ne identične domene D1 - D4. Svaka domena sastoji od šest spiralno zavijenih transmembranskih segmenata, označenih kao S1 – S6. Segmenti S1 - S4 u svakoj domeni formiraju senzor napona, dok segmenti S5 i S6 uz P petlju između njih oblikuju poru (4). Pora kanala, odnosno kompleks D4 – S6 predstavlja glavno mjesto vezanja LA. U fazi mirovanja kada su kanali zatvoreni, potencijal membrane je negativan te iznosi -70 mV. Širenjem akcijskog potencijala, mijenja se i potencijal membrane uslijed čega dolazi do povećanja permeabilnosti i utoka natrija u unutarstanični prostor. Kada se dosegne kritična vrijednost potencijala membrane u vrijednosti od +40 mV, zaustavlja se priljev iona natrija u unutarstanični prostor, a kanal ulazi u inaktivnu fazu sve dok repolarizacija membrane nije završena (5). Vezanjem LA na D4 – S6 kompleks nastaju konformacijske promjene u strukturi proteina kojima se sprječava ulazak iona natrija u stanicu. Navedeno je moguće samo ako se kanal nalazi u otvorenom stanju, a LA u ioniziranome obliku (6).

1.1.2. Kemijska svojstva lokalnih anestetika

Molekula LA građena je od tri dijela: aromatske skupine, središnjeg lanca i aminske skupine. Aromatsku skupinu najčešće čini benzenski prsten koji supstanci osigurava liposolubilnost; što je veća liposolubilnost, veća je difuzija kroz neuralnu membranu. To svojstvo direktno je povezano sa potentnošću LA jer omogućuje prodor veće količine lijeka u živčano vlakno (7). Terminalni amin može biti u ioniziranom ili neioniziranom obliku. Ionizirani oblik molekule je onaj koji je kemijski aktivan, ali s obzirom da nije liposolubiln ne može difundirati kroz neuralnu membranu. Anestetik se primjenjuje u svom ioniziranom (hidrosolubilnom) obliku, a vrijeme početka djelovanja ovisi o udjelu molekula koje prelaze u neionizirani (liposolubilni) oblik nakon izlaganja fiziološkom pH čija vrijednost iznosi 7,4 (7, 8). Djelovanje LA ovisi o ionizacijskoj konstanti (pKa) i pH tjelesnih tekućina jer se promjenom njihovih vrijednost mijenja i relativni udio ioniziranog i neioniziranog oblika molekule. Sam pKa definira se kao pH pri kojemu se 50 % molekula nalazi u terciarnom liposolubilnom i 50 % u kvartarnom hidrosolubilnom obliku (9). Radi stabilnosti otopine, pripravci lokalnih anestetika koji se nalaze na tržištu su hidrokloridne soli čiji pH iznosi između 4,0 i 6,0. Obzirom da je ionizacijska konstanta svih lokalnih anestetika veća od fiziološkog pH 7,4, veća proporcija lijeka postoji u hidrosolubilnom obliku prilikom injiciranja u tkivo (7, 10). Središnjim lancem, esterskim ili amidnim, povezani su aromatski dio i amski dio molekule lokalnog anestetika.

1.1.3. Vrste lokalnih anestetika

Obzirom na vrstu središnjeg lanca, LA mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: aminoestersku i aminoamidnu skupinu. Aminoesteri sadrže estersku vezu koja povezuje amski i aromatski dio molekule, dok kod aminoamida iste povezuje amidna veza. Podjela LA na temelju kemijske veze unutar molekule klinički je važna jer utječe na metabolizam i alergijski potencijal anestetika. Metabolizam aminoestera posreduje pseudokolinesteraza koja se nalazi u plazmi te stoga imaju kratko poluvrijeme eliminacije (11). Amidni anestetici metaboliziraju se sporije, posredstvom jetrenih mikrosomalnih enzima (4). Primjeri esterskih LA su prokain, kloroprokain, tetrakain, kokain i benzokain. U aminoamide ubrajamo lidokain, artikain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, etidokain, prilokain, dibukain, tonikain i sameridin (2).

1.2. Neželjene reakcije na lokalne anestetike

Neželjene reakcije na LA mogu se podijeliti na lokalne i sistemske. U lokalne neželjene reakcije ubrajamo lokalne toksične učinke, traumu i kontaktni dermatitis. Sistemske neželjene reakcije

uključuju psihosomatske reakcije (vazovagalna reakcija, anksioznost), toksičnost (kardiovaskularna toksičnost, neurotoksičnost), idiosinkratske reakcije, anafilaktoidna i anafilaktička reakcija (12).

1.2.1. Reakcije preosjetljivosti na lokalne anestetike

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije na LA su rijetke te čine manje od 1% svih neželjenih reakcija (2). Uzrok alergijske reakcije može se pripisati samom LA ili aditivima koji se upotrebljavaju u komercijalnim pripravcima. Dva su tipa reakcija preosjetljivosti koje se povezuju s LA, tip I i tip IV (13). Reakcije preosjetljivosti tip I ili neposredne reakcije, posredovane su IgE protutijelima koji izazivaju degranulaciju mastocita i bazofila. Neposredne reakcije obično se razvijaju unutar nekoliko sekundi ili minuta od primijene lijeka, a klinička slika uključuje nastanak urtikarije, svrbež, angioedem, bronhospazam ili u teškim slučajevima anafilaksija. Degranulacija mastocita može nastati i ne-IgE-posredovanim mehanizmima sa pojavom iste kliničke slike, što se u literaturi opisuje kao anafilaktoidna reakcija (14). Meta-analiza Bholea i suradnika, objavljena 2012. godine, pokazala je da od ukupno 2.978 uključenih pacijenata, između 1950. i 2011. godine, samo 29 pacijenata imalo je pravu alergiju na LA (15). Reakcije preosjetljivosti tip IV ili odgođene reakcije posredovane su T-limfocitima. Antigen najprije obrađuju antigen-prezentirajuće Langerhansove stanice, koje ulaze u interakciju s CD4 T-limfocitima i stimuliraju citotoksične T-limfocite na stvaranje upalnih medijatora. Simptomi se očituju unutar 24 – 48h od izlaganja lijeku. Alergijski kontaktni dermatitis najčešći je oblik odgođene reakcije na LA, a evaluira se epikutanim (*patch*) testom (12). U retrospektivnoj studiji Toa i suradnika, koja je uključivala 1819 pacijenata podvrgnutih *patch* testu, incidencija odgođene reakcije preosjetljivosti na LA iznosila je 2,4 %. Benzokain je proglašen najčešćim LA koji uzrokuje kontaktni dermatitis (45 %), a potom ga slijedi lidokain (32 %) i dibukain (23 %) (16).

1.2.2. Posebni problemi vezani uz alergiju na lokalne anestetike

Alergijski potencijal LA veći je u skupini aminoestera, nego u aminoamidnoj skupini. Aminoesterski LA metaboliziraju se u paraaminobenzojevu kiselinu (PABA), koja ima alergogeni potencijal. S obzirom da je PABA produkt razgradnje mnogih aminoesterskih LA, unutar ove skupine postoji križna preosjetljivost. Križna reaktivnost unutar aminoamidne skupine je rijetka, a križna preosjetljivost između ovih dvaju skupine LA smatra se iznimnom. Drugi mogući uzroci alergijskih reakcija su parabeni, sulfiti, vazokonstriktori i alergija na lateks (12). Parabeni, poput metilparabena, koriste se kao konzervansi u komercijalnim pripravcima

LA zbog svog bakteriostatskog djelovanja. Poput aminoesterskih LA, metilparaben metabolizira se u PABA-u što može izazvati reakciju preosjetljivosti (17). Sulfiti su antioksidansi koji se dodaju pripravcima LA koji sadržavaju vazokonstriktore radi njihove stabilizacije (18). Preosjetljivost na sulfite najčešće je povezana s nastankom astme, ali je opisan i nastanak urtikarije, angioedema i anafilaktičke reakcije (19). Sulfiti se koriste kao antioksidansi i u mnogim namirnicama i pićima, pa pacijenti koji imaju nutritivne alergije mogu imati i križnu reakciju na pripravke LA koji sadržavaju vazokonstriktore (2). Vazokonstriktori poput adrenalina dodaju se otopinama LA kako bi se smanjila sistemska apsorpcija. Time se smanjuje vršna koncentracija lijeka u plazmi, usporava vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije lijeka u tkivu i smanjuje rizik od toksičnosti (10). S druge strane, adrenalin može izazvati nuspojave poput palpitacija, hipertenzije, tahikardije i srčanih aritmija koje mogu biti pogrešno interpretirane kao reakcije preosjetljivosti. U konačnici, alergija na lateks može biti potencijalni uzrok suspektne preosjetljivost na LA. Alergijske reakcije na lateks variraju od stomatitisa do spazma dišnih puteva, a prijavljene su u 3,8 % populacije (20).

1.2.3. Sistemska toksičnost lokalnih anestetika

Sistemska toksičnost LA pojavljuje se u slučaju intravaskularnog injiciranja lijeka, ali i ukoliko se primijeni visoka doza lijeka ili dođe do brze apsorpcije u dobro prokrvljena tkiva (8). Promijenjeni metabolizam uslijed sistemskih bolesti sa smanjenom funkcijom jetre ili ekskrecijskom bubrežnom funkcijom, također povećava rizik od sistemske toksičnosti (21). Toksičnost LA predominantno se odražava na kardiovaskularni (KV) i središnji živčani sustav (SŽS). Inicijalno dolazi do stimulacije SŽS-a pa se u kliničkoj slici pojavljuje vrtoglavica, tinitus, diplopije, parestezije, tremor ili konvulzije. Daljnjim rastom koncentracije lijeka u plazmi dolazi do depresije SŽS-a, osobito medule i viših živčanih centara, što dovodi do pospanosti, poremećaja stanja svijesti, kome, respiratorne depresije i aresta. KV toksičnost obično se događa pri višim plazmatskim koncentracijama, a očituje se nastankom hipotenzije, bradikardije, depresijom kontraktilnosti miokarda i smetnjama provođenja kao što su proširenje QRS kompleksa, atrioventrikularni blok i asistolija (8, 22).

1.2.4. Ostale neželjene reakcije na lokalne anestetike

Psihosomatske reakcije najčešće su neželjene reakcije na LA, a nisu povezane s njihovim djelovanjem. Ekscitacija autonomnog živčanog sustava u uplašeni, anksiozni osoba i onih sa niskim pragom tolerancije za bol može rezultirati vazovagalnom reakcijom. Stimulacijom vagusnih centara nastaje bljedoća, znojenje, bradikardija i hipotenzija zbog vazodilatacije

splanhičnog dijela krvotoka. Zbog hipoksije mozga, može doći do gubitka svijesti kojemu obično prethodi mučnina i zamućenje vida (21). Jača aktivnost simpatikusa uslijed anksioznosti dovodi do porasta tlaka, tahikardije i hiperventilacije.

Idiosinkratske reakcije pojavljuju se u osjetljivih pojedinaca kao neželjena reakcija koja ne ovisi o farmakološkom učinku lijeka. Primjer idiosinkratske reakcije je methemoglobinemija, povezana sa primjenom nekoliko LA, kao što su benzokain, prilokain, artikain i lidokain. Metaboliti ovih anestetika oksidiraju željezo hemoglobina iz fero u feri oblik, pri čemu nastaje methemoglobin koji ne može efektivno prenositi kisik (23).

1.3. Dijagnosticiranje preosjetljivosti na lokalne anestetike

Kod pacijenata sa suspektnom preosjetljivošću na LA, dijagnostički postupak započinje prikupljanjem anamnestičkih podataka. U anamnezi je važno dobiti informacije o simptomima koje je pacijent imao i vremenskom intervalu između primijene lijeka i nastupa simptoma. Na temelju dobivenih anamnestičkih podataka, često je teško razlikovati alergijske od nealergijskih reakcija. Trenutno ne postoji pouzdana metoda identifikacije ili mjerenja specifičnih IgE protutijela na LA, tako da se kliničari u dokazivanju preosjetljivosti oslanjaju na anamnestičke podatke i kožne testove (12). U dijagnosticiranju preosjetljivosti na LA koristi se ubodni („prick“) test, intradermalni test (IDT) i supkutana ekspozicija (test provokacije lijekom).

Prick testom dijagnosticira se preosjetljivost posredovana IgE protutijelima, dok se IDT koristi u dijagnostici i neposredne i odgođene preosjetljivost. Pripravci LA koji se koriste za testiranje ne bi trebali sadržavati konzervanse i vazokonstriktore, kako bi se reducirali lažno pozitivni rezultati testa. Prema smjernicama ENDA/EAACI skupine za alergije na lijekove, za izvođenje *prick* testa koristi se nerazrijeđena otopina LA (24). Kap otopine nanosi se na volarnu stranu podlatkice ili na leđa, a potom se lancetom ubode koža kako bi alergen ušao u epidermis. *Prick* test izvodi se uz pozitivnu kontrolu histaminom, dok se za negativnu kontrolu koristi fiziološka otopina. Kontrola histaminom treba biti pozitivna kako bi bili sigurni da se testirani alergeni pravilno apliciraju, te kako bi se isključili negativni rezultati testa uslijed interferencije sa drugim lijekovima koje pacijent uzima. U navedenom slučaju osobito su važni antihistaminici, koji se ne smiju uzimati barem 7 dana prije izvođenja testa. Negativna kontrola isključuje prisutnost dermatografizma, koji ukoliko je prisutan otežava interpretaciju rezultata. Rezultati testa očitavaju se nakon dvadeset minuta, a pojava kožne promjene promjera ≥ 3 mm, znak je pozitivnog *prick* testa (25). Ako je *prick* test negativan, slijedi provođenje IDT-a. Pri izvođenju

IDT-a, preporuka je koristiti razrijeđenu otopinu LA s postupno rastućom koncentracijom (1:100, 1:10), kako bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija (1). Rezultati testa također se očitavaju se nakon dvadeset minuta. IDT smatra se pozitivnim ukoliko su papula i okolno crvenilo barem 50 % veličine pozitivne kontrole ili ako je promjer kožne promjene najmanje 5 mm veći od negativne kontrole (26). IDT ima veću osjetljivost, ali manju specifičnost u odnosu na ubodni test te je veći rizik od neželjenih reakcija.

Supkutana ekspozicija ili test provokacije lijekom (DPT) omogućava dijagnosticiranje preosjetljivosti na LA, neovisno o mehanizmu nastanka (1). Ovim testom dijagnosticira se i nealergijska preosjetljivost, ali i potvrđuje tolerancija LA indicirana kožnim testovima. Provodi se ukoliko su *prick* test i IDT negativni i ako postoji jasna korist za pacijenta. DPT treba izbjegavati u bolesnika sa teškom astmom, bolestima srca i u pacijenata koji su doživjeli po život opasnu imunocitotoksičnu reakciju (2). Test se izvodi kao jednostruko slijepi pokus (pacijent ne zna prima li LA ili placebo) kako bi se isključile psihogene reakcije. Test započinje davanjem fiziološke otopine, a zatim 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 i 2,0 mL nerazrijeđenog LA supkutano u ekstenzornu regiju podlaktice, s vremenskim razmacima od trideset minuta (1). Samo jedan specifični LA koristi se u DPT-u kako bi se smanjio rizik od anafilaktičke reakcije (2). Izostanak reakcije preosjetljivosti unutar 30 minuta od injekcije LA tumači se kao negativan rezultat testa.

Epikutani (*patch*) test koristi se za dokazivanje reakcija preosjetljivosti tip IV na kontaktne alergene. Primjenjuje se u pacijenata koji su razvili kontaktni dermatitis nakon ekspozicije topikalnim LA. Epikutani test izvodi se na koži leđa gdje se zalijepe naljepci s alergenima. Test se očitava nakon 48h i 72h. Ukoliko je epikutani test pozitivan na esterski anestetik, amidni LA bez parabena mogu se koristiti u budućnosti bez dodatnih testiranja (2). Kontaktne alergije na amidne LA su rijetke. Ipak, u slučaju pozitivnog epikutanog test na amidni LA, potrebno je učiniti epikutani test i na druge LA te skupine radi moguće križne reaktivnosti (27).

1.4. Prevencija i liječenje preosjetljivosti na lokalne anestetike

S obzirom na veći alergijski potencijal esterskih LA, danas se koriste LA iz amidne skupine. Kako bi se prevenirala alergijska reakcija na parabene, trebalo bi odabrati amidni LA bez dodanih konzervansa. Rosenthal i Minard otkrili su 1939. godine da je difenhidramin (DPH) inducirao lokalnu anesteziju koja je bila ekvivalentna onoj proizvedenoj s 1% prokaina (28). Smatra se da su anestetska svojstva DPH-a posljedica strukturne sličnosti s drugim neuralnim blokatorima. DPH ima duži početak i kraće trajanje djelovanja od lidokaina. Iako su većina

izvještaja o slučajevima koji uključuju učinkovitost DPH stariji od 20 godina, DPH još uvijek može poslužiti kao alternativa za pacijente s pravom alergijom na LA. Novije istraživanje iz 2020. godine provedeno u Koreji, dokazalo je da dodatak manitola 1 % otopini DPH značajno povećava njegov antinociceptivni učinak (29). U pacijenata sa dokazanom preosjetljivosti na LA, opća anestezija, primjerice dušičnim oksidulom kao inhalacijskim anestetikom, također je jedna od opcija (30).

Liječenje preosjetljivost na LA ovisi o težini reakcije. Blaži simptomi obično ne zahtijevaju terapiju, dok se u slučaju pojave težih kožnih promjena ili sistemskih simptoma primjenjuju antihistaminici i kortikosteroidi. Anafilaktička reakcija zbrinjava se u prvoj liniji intramuskularnom primjenom adrenalina uz nadoknadu tekućine kristaloidnim otopinama i primjenu kisika. U drugoj liniji koriste se antihistaminik kloropiramin i kortikosteroidi kao što je metilprednizolon. Lijekovi treće linije jesu bronhodilatatori, poput salbutamola i aminofilina.

Kao antidot u liječenju sistemske toksičnosti primjenjuje se lipidna emulzija. Učinkovitost lipidne emulzije dokazana je u studijama na životinjama i to u liječenju teškog oštećenja srca, mehanizmom hvatanja liposolubilnih lijekova u proširenom lipidnom odjeljku u plazmi. U bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću i/ili kardiovaskularnim kolapsom uzrokovanim liposolubilnim agensima, lipidna emulzija može imati svoje mjesto u postupku reanimacije. Nuspojave liječenja emulzijom uključuju hipertrigliceridemiju, masnu emboliju, infekcije, pankreatitis, poremećaj elektrolita i alergijske reakcije. Prednosti terapije lipidnom emulzijom jesu širok terapijski indeks, relativno niska cijena i jednostavnost primjene (31).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati učestalost pozitivnog nalaza kožnog testiranja preosjetljivosti na lokalne anestetike.
2. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s težinom i karakteristikama alergijske reakcije te vremenskim razmakom od reakcije.
3. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s postojanjem preosjetljivosti na druge alergene.
4. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s dobi, spolom i komorbiditetima.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti koji su bili podvrgnuti testiranju preosjetljivosti na lokalne anestetike kožnim testovima, u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja prosinca 2021. godine. Ukupan broj ispitanika bio je 73.

3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije za svakog pojedinog bolesnika. Bilježili su se: demografski podaci o bolesniku (dob, spol), komorbiditeti (hipertenzija, diabetes mellitus, autoimune bolesti), postojanje alergija na druge skupine lijekova (kožne promjene, angioedem, anafilaksija) i druge alergene (inhalacijski, nutritivni i kontakti alergeni) te pozitivan epikutani test na benzokain u anamnezi. Bilježio se i točan opis reakcije na primijenjeni lokalni anestetik: hipotenzija, gubitak svijest, kožne promjene, angioedem/otok mekih česti, spazam dišnih puteva, anafilaksija te ostalo (osjećaj topline, palpitacije). Nadalje, evidentirao se vremenski razmak od reakcije na primijenjeni lokalni anestetik do testiranja, na koje je sve lokalne anestetike provedeno kožno testiranje, metoda testiranja preosjetljivosti (vrsta kožnog testa) i rezultati kožnih testova.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su zbog odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena

3. ISPITANICI I METODE

je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 20.014* (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 73 ispitanika, od kojih je 64 (88 %) žena i 9 (12 %) muškaraca. Medijan dobi ispitanika je 48 godina (interkvartilnog raspona od 38 do 59) u rasponu od najmanje 20 do najviše 77 godina. Najučestaliji komorbiditet je arterijska hipertenzija kod 25 (34 %) ispitanika, dok su dijabetes melitus i autoimune bolesti prisutne kod manjeg broja ispitanika. Preosjetljivost na inhalacijske alergene bilježi se kod 23 (32 %) ispitanika, a kod manjeg broja na nutritivne i kontaktne alergene. Najučestaliji oblik reakcije preosjetljivosti na druge lijekove su kožne promjene, koje su zabilježene u 26 (36 %) ispitanika. Pozitivan epikutani test na benzokain (anamnestički) imalo je 7 (10 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
M	9 (12)
Ž	64 (88)
Komorbiditeti	
Hipertenzija	25 (34)
Dijabetes melitus	9 (12)
Autoimune bolesti	2 (3)
Preosjetljivost na inhalacijske alergene	23 (32)
Preosjetljivost na nutritivne alergene	6 (8)
Preosjetljivost na kontaktne alergene	7 (10)
Preosjetljivost na druge lijekove	
Kožne promjene	26 (36)
Angioedem	16 (22)
Anafilaksija	4 (6)
Pozitivan epikutani test na benzokain (anamnestički)	7 (10)

Od ukupno 66 ispitanika kojima je lokalni anestetik ispitivan *prick* testom, samo je jedan ispitanik (2 %) imao granično pozitivan test (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika s granično pozitivnim/pozitivnim *prick* testom na određeni lokalni anestetik

Lokalni anestetik ispitivan <i>prick</i> testom	Broj (%) ispitanika s granično pozitivnim kožnim testom	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom
Lidokain	1 (2)	0
Artikain + adrenalin	0	0
Mepivakain	0	0
Levobupivakain	0	0
Bupivakain	0	0

S obzirom na rezultate intradermalnog testa na određeni lokalni anestetik, najviše je reakcija bilo na artikain + adrenalin, četiri (6 %) ispitanika je imalo granično pozitivan test, a jedan (2 %) pozitivan. Kod lidokaina, jedan (2 %) ispitanik je imao granično pozitivan test, a pozitivan test na levobupivakain također samo jedan (3 %) ispitanik (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika s granično pozitivnim/pozitivnim intradermalnim testom na određeni lokalni anestetik

Lokalni anestetik ispitivan intradermalnim testom	Broj (%) ispitanika s granično pozitivnim kožnim testom	Broj ispitanika (%) s pozitivnim kožnim testom
Lidokain	1 (2)	0
Artikain+adrenalin	4 (6)	1 (2)
Mepivakain	0	0
Levobupivakain	0	1 (3)
Bupivakain	0	0

Supkutana ekspozicija lidokainom rađena je u 25 (34 %) ispitanika, a artikainom + adrenalinom u 38 (52 %) ispitanika te su u svim slučajevima rezultati testa bili negativni. U manjeg broja ispitanika rađena je supkutana ekspozicija mepivakainom, levobupivakainom i bupivakainom. Rezultati testa bili su negativni za sva tri lokalna anestetika.

Neurotoksičnost lidokaina zabilježena je u četiri (6 %) ispitanika. Od četiri ispitanika, jedan je imao granično pozitivan intradermalni test, i to na artikain + adrenalin. Rezultati ostalih testova (*prick*, IDT, supkutana ekspozicija) bili su negativni u sva četiri ispitanika.

Vrijeme proteklo od reakcije do testiranja je kod 36 (50 %) ispitanika manje od 5 godina. Kod 20 (27 %) ispitanika se radilo testiranje iako je izostala reakcija na lokalni anestetik (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika obzirom na vremenski period od prethodne neželjene reakcije na lokalni anestetik

	Broj (%) ispitanika
Vremenski period od reakcije do testiranja	
Manje od 5 godina	36 (50)
Više od 5 godina	17 (23)
Testirani unatoč izostanku reakcije na lokalni anestetik	20 (27)
Ukupno	73 (100)

Nije uočena značajna razlika u dobi ispitanika s obzirom na negativan ili pozitivan kožni test (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u dobi u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi prema kožnom testu		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Negativan test	Pozitivan test			
	<i>Prick</i> test lidokain	63 (n = 1)			
ID test lidokain	53 (n = 1)	58 (40 - 59)	-	-	-
ID test artikain + adrenalin	29 (27 - 52)	48 (38 - 58)	14	-	0,21
ID test levobupivakain	77 (n = 1)	49 (42 - 59)	-	-	-

*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima kožnih testova s obzirom na spol (Tablica 6).

Tablica 6. Rezultati kožnih testova obzirom na spol

	Broj (%) prema spolu			P*
	Žene	Muškarci	Ukupno	
Prick test lidokain				
Negativan	59 (100)	6/7	65 (98)	0,11
Granično pozitivan	0	1/7	1 (2)	
ID test lidokain				
Negativan	52 (98)	6/6	58 (98)	> 0,99
Granično pozitivan	1 (2)	0	1 (2)	
ID test artikain				
Negativan	52 (93)	7/8	59 (92)	0,50
Granično pozitivan	3 (5)	1/8	4 (6)	
Pozitivan	1 (2)	0/8	1 (2)	
ID test levobupivakain				
Negativan	33 (97)	2/2	35 (97)	> 0,99
Pozitivan	1 (3)	0	1 (3)	

*Fisherov egzakti test

Nema značajnih razlika u rezultatima *prick* testa na lidokain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 7), kao niti u rezultatima intradermalnog testa na lidokain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 8).

Tablica 7. Rezultati *prick* testa na lidokain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

	Broj (%) prema <i>prick</i> testu na lidokain			P*
	0	1	Ukupno	
Komorbiditeti				
Hipertenzija	24 (96)	1 (4)	25 (38)	0,38
Diabetes mellitus	9	0	9 (14)	> 0,99
Autoimune bolesti	2	0	2 (3)	> 0,99
Preosjetljivost na druge alergene				
Inhalacijski alergeni	20	0	20 (31)	> 0,99
Nutritivni alergeni	4	0	4 (6)	> 0,99
Kontaktne alergene	6/7	1/7	7 (11)	0,11
Alergijske reakcije na druge lijekove				
Kožne promjene	23	0	23 (35)	> 0,99
Angioedem	16	0	16 (24)	> 0,99
Anafilaksija	3	0	3 (5)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Tablica 8. Rezultati intradermalnog testa na lidokain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

	Broj (%) prema ID testu na lidokain			<i>P</i> *
	0	1	Ukupno	
Komorbiditeti				
Hipertenzija	22 (96)	1 (4)	23 (39)	0,39
Diabetes mellitus	8/9	1/9	9 (15)	0,15
Autoimune bolesti	2	0	2 (3)	> 0,99
Preosjetljivost na druge alergene				
Inhalacijski alergeni	19	0	19 (33)	> 0,99
Nutritivni alergeni	4	0	4 (7)	> 0,99
Kontaktne alergeni	5	0	5 (9)	> 0,99
Alergijske reakcije na druge lijekove				
Kožne promjene	18 (95)	1 (5)	19 (32)	0,32
Angioedem	13 (93)	1 (7)	14 (24)	0,24
Anafilaksija	3	0	3 (5)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na artikain + adrenalin obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 9), kao niti u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na levobupivakain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 10).

Tablica 9. Rezultati intradermalnog testa na artikain + adrenalin obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

	Broj (%) prema ID testu na artikain + adrenalin			P*	
	0	1	2		Ukupno
Komorbiditeti					
Hipertenzija	22 (96)	1 (4)	0	23 (36)	0,67
Diabetes mellitus	7	0	0	7 (11)	0,71
Autoimune bolesti	2	0	0	2 (3)	0,92
Preosjetljivost na druge alergene					
Inhalacijski alergeni	16 (89)	1 (6)	1 (6)	18 (29)	0,28
Nutritivni alergeni	3	0	0	3 (5)	0,87
Kontaktne alergeni	6	0	0	6 (10)	0,75
Alergijske reakcije na druge lijekove					
Kožne promjene	20 (95)	1 (5)	0	21 (33)	0,73
Angioedem	13 (87)	2 (13)	0	15 (23)	0,38
Anafilaksija	3	0	0	3 (5)	0,88

*Fisherov egzakti test

Tablica 10. Rezultati intradermalnog testa na levobupivakain obzirom na komorbiditete, preosjetljivost na druge alergene i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

	Broj (%) prema ID testu na levobupivakain			P*
	0	2	Ukupno	
Komorbiditeti				
Hipertenzija	13 (93)	1 (7)	14 (35)	0,35
Diabetes mellitus	7	0	7 (18)	> 0,99
Autoimune bolesti	1/2	1/2	2 (5)	0,05
Preosjetljivost na druge alergene				
Inhalacijski alergeni	10	0	10 (26)	> 0,99
Nutritivni alergeni	2	0	2 (5)	> 0,99
Kontaktne alergeni	2	0	2 (5)	> 0,99
Alergijske reakcije na druge lijekove				
Kožne promjene	12 (92)	1 (8)	13 (33)	0,33
Angioedem	6	0	6 (20)	> 0,99
Anafilaksija	2	0	2 (5)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Među onima koji su imali opisanu prethodnu neželjenu reakciju na primjenu lokalnih anestetika, najčešće zabilježena reakcija bila je u obliku kožnih promjena u 34 (48 %) ispitanika.

Druga reakcija po učestalosti je angioedem/otok mekih česti, koji je zabilježen u 12 (17 %) ispitanika. Ostale reakcije, poput osjećaja topline i palpitacija, bilježe se u 11 (16 %) ispitanika. Manji broj imao je spazam dišnih puteva, gubitak svijesti i hipotenziju. Anafilaksija se ne bilježi niti kod jednog ispitanika (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela pojedinih prethodnih neželjenih reakcija na lokalne anestetike

	Broj (%) ispitanika
Hipotenzija	1 (1)
Gubitak svijesti	6 (9)
Kožne promjene	34 (48)
Angioedem/otok mekih česti	12 (17)
Spazam dišnih puteva	7 (10)
Anafilaksija	0
Ostalo (osjećaj topline, palpitacije)	11 (16)

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema rezultatima *prick* testa na lidokain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike (Tablica 12), kao niti u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na lidokain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike (Tablica 13).

Tablica 12. Rezultati *prick* testa na lidokain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike

	Broj (%) prema <i>prick</i> testu na lidokain			<i>P</i> *
	0	1	Ukupno	
Hipotenzija	1	0	1 (2)	> 0,99
Gubitak svijesti	5	0	5 (8)	> 0,99
Kožne promjene	31	0	31 (48)	> 0,99
Angioedem/otok mekih česti	11	0	11 (17)	> 0,99
Spazam dišnih puteva	6/7	1/7	7 (11)	0,11
Anafilaksija	0	0	0	-
Ostalo (osjećaj topline, palpitacije)	10	0	10 (16)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Tablica 13. Rezultati intradermalnog testa na lidokain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike

	Broj (%) prema ID testu na lidokain			<i>P</i> *
	0	1	Ukupno	
Hipotenzija	1	0	1 (2)	> 0,99
Gubitak svijesti	4	0	4 (7)	> 0,99
Kožne promjene	28 (97)	1 (3)	29 (50)	> 0,99
Angioedem/otok mekih česti	10 (91)	1 (9)	11 (19)	0,19
Spazam dišnih puteva	5	0	5 (9)	>0,99
Anafilaksija	0	0	0	-
Ostalo (osjećaj topline, palpitacije)	8	0	8 (14)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Od ukupno 29 (47 %) ispitanika koji imaju prethodnu neželjenu reakciju na lokalni anestetik u obliku kožne promjene, značajnije više, 25 (86 %) imaju negativan nalaz ID test na artikain + adrenalin, u odnosu na ispitanike s ostalim rezultatima ID testa (Fisherov egzakti test, $P = 0,04$) (Tablica 14).

Tablica 14. Rezultati intradermalnog testa na artikain + adrenalin obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike

	Broj (%) prema ID testu na artikain + adrenalin			<i>P</i> *	
	0	1	2		
Hipotenzija	1	0	0	1 (2)	0,97
Gubitak svijesti	4/5	1/5	0/5	5 (8)	0,25
Kožne promjene	25 (86)	3 (10)	1 (3)	29 (47)	0,04
Angioedem/otok mekih česti	9 (82)	2 (18)	0	11 (18)	0,07
Spazam dišnih puteva	7	0	0	7 (11)	0,76
Anafilaksija	0	0	0	0	-
Ostalo	9	0	0	9 (12)	0,70

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na levobupivakain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike (Tablica 15).

Tablica 15. Rezultati intradermalnog testa na levobupivakain obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike

	Broj (%) prema ID testu na levobupivakain			P*
	0	2	Ukupno	
Hipotenzija	1	0	1 (3)	> 0,99
Gubitak svijesti	2	0	2 (5)	> 0,99
Kožne promjene	17	0	17 (43)	0,39
Angioedem/otok mekih česti	8	0	8 (20)	> 0,99
Spazam dišnih puteva	3/4	1/4	4 (10)	> 0,99
Anafilaksija	0	0	0	-
Ostalo (osjećaj topline, palpitacije)	5	0	5 (13)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Neželjene reakcije na lokalne anestetike zahtijevaju obradu pacijenata kako bi se razlučilo radi li se o reakciji preosjetljivosti ili nekom drugom obliku neželjene reakcije. U ovoj presječnoj studiji sudjelovalo je 73 ispitanika koji su u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju, u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja prosinca 2021. godine, bili podvrgnuti kožnim testovima na lokalne anestetike. Većina ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju doživjela je neki oblik neželjene reakcije na LA te su zbog toga podvrgnuti testiranju. Manji broj ispitanika upućen je na testiranje iako nisu imali prethodnu neželjenu reakciju na LA, uglavnom zbog utvrđene preosjetljivosti, odnosno teže reakcije na druge lijekove ili se radilo o pacijentima s dokumentiranim pozitivnim epikutanim testom na benzokain.

Od ukupno 73 ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju, šest ispitanika imalo je granično pozitivne rezultate kožnih testova, a dvoje ispitanika pozitivni rezultat kožnih testova na LA. Rezultati pokazuju da je rizik od prave alergije na LA vrlo nizak, što je u skladu sa zaključcima meta-analize iz 2012. godine (15).

Od svih lijekova koji su ispitivani *prick* testom, pozitivan rezultat testa bilježi se samo na lidokain. Negativan *prick* test uobičajen je nalaz pri testiranju preosjetljivosti na LA, kako je izvjestio Germishuys. U kohorti od 104 pacijenta, od kojih je 12 imalo pozitivan IDT, nije bilo pozitivnih rezultata *prick* testa (32). Broj pozitivnih intradermalnih testova na ispitivane lokalne anestetike je veći; najviše je pozitivnih testova na artikain + adrenalin, a slijedi ih pozitivan test na lidokain i levobupivakain. Razlika u broju pozitivnih *prick* testova i pozitivnih intradermalnih testova govori u prilog većoj osjetljivosti IDT-a. S druge strane, IDT je manje specifičan, odnosno veća je učestalost lažno pozitivnog rezultata. Iako su prijavljeni slučajevi lažno pozitivnih kožnih testova, većina pacijenata koji naknadno toleriraju LA imaju negativan kožni test na taj anestetik (33). Lažno pozitivan rezultat testa pripisuje se iritirajućem učinku visoke koncentracije LA, te se stoga može minimalizirati koristeći fiziološku otopinu kao negativnu kontrolu i dilutirani LA u provođenju IDT-a (12). Wasserfallen i Frei u svome su istraživanju primijenili test provokacije lijekom u pacijenata s pozitivnim kožnim testovima. Utvrdili su da su svi pacijenti bili u stanju podnijeti testirani amidni LA, stoga su autori predložili izostavljanje ispitivanja nerazrijeđenim lokalnim anestetikom u IDT-u (12, 34). Smatra se da pozitivnu prediktivnu vrijednost ima samo pozitivan test na visoko dilutirani LA (35). Test provokacije lijekom ostaje zlatni standard u dijagnostici preosjetljivosti na LA. Kada

su i *prick* test i IDT pozitivni, ne preporuča se činiti supkutanu ekspoziciju. U takvim slučajevima siguran način djelovanja bio bi učiniti kožno testiranje s drugim amidnim anestetikom. Na taj način identificira se odgovarajući alternativni lijek kojeg pacijent može tolerirati, što se radilo i u ovom istraživanju (36). U istraživanju Nettisa i suradnika provedenom u Italiji, među 105 pacijenata koji su imali zabilježenu prethodnu neželjenu reakciju na točno određeni LA, test provokacije alternativnim anestetikom bez adrenalina i konzervansa pokazao se uspješnim te se mogao provesti u svih 105 ispitanika (37).

Kada se u obzir uzmu pozitivni rezultati testiranja, bez granično pozitivnih, preosjetljivost je dokazana u 3 % ispitanika. Fuzier i suradnici izvijestili su da među 286 ispitanika u kojih je postavljena sumnja na neposrednu preosjetljivost na amidne LA, ista je prema kliničkim značajkama i kožnim testovima potvrđena u tri slučaja (38). Navedeno ukazuje na činjenicu da su alergijske reakcije neposrednog tipa na LA vrlo rijetke.

Odgodene reakcije preosjetljivosti predominantno se vežu uz estersku grupu LA, a klinički se najčešće prezentira kontaktnim dermatitisom nakon topikalne primjene lijeka. Kontaktna alergija na amidne anestetike nije česta; prema Kleinu i Gallu iz 1991. godine, prijavljeno je samo 18 slučajeva otkako su se ti lijekovi počeli koristiti 1940-ih (39). S druge strane, u literaturi je opisano više slučajeva odgođene reakcije preosjetljivosti na lidokain. Curley i suradnici opisali su slučaj pacijenta kod kojeg je došlo do otoka mekih tkiva 48 sati nakon injekcije lidokaina (40). Whalen je opisao bolesnika s vezikulobuloznim osipom na dorzumu šake 12 sati nakon injekcije lidokaina. Epikutani test potvrdio je ovaj tip preosjetljivosti (41). Klein i suradnici izvijestili su o pacijentu koji je imao reakciju odgođenog tipa na mepivakain. Rezultati epikutanog testa bili su pozitivni na lidokain i mepivakain, a lidokainski naljepak izazvao je još bujniju reakciju (42). Navedeno pokazuje da je preosjetljivost odgođenog tipa na lidokain češća nego što se ranije mislilo, a uslijed njegove česte uporabe u kliničkoj praksi, može postati još raširenija. Torres i suradnici prvi su opisali slučaj tzv. *fixed drug eruption*, koji je bio induciran mepivakainom (39).

Obzirom na opisanu nisku učestalost preosjetljivosti na LA, pri evaluaciji suspektne preosjetljivosti u obzir treba uzeti čimbenike koji mogu dovesti do reakcije nalik alergijskoj. Ispitivanje provedeno u Klinici za alergije u Danskoj sugerira da su reakcije nakon primjene LA u većini slučajeva uzrokovane nealergijskim mehanizmima (43). Najčešće su to toksičnost uslijed predoziranja, vazovagalna reakcija, netočna primjena lijeka i utjecaj adrenalina (44). Sve navedeno moglo bi se krivo interpretirati kao alergijska reakcija na LA. Međutim, nijedna od gore navedenih reakcija klinički se ne manifestira kožnom simptomatologijom. Drugim

riječima, ako nuspojave na LA uključuju kožne promjene, osobito u kombinaciji s kardiovaskularnim i/ili respiratornim simptomima, postoji veći rizik od prave alergije (45). Nadalje, identificiranje druge simultane izloženosti važan je dio evaluacije pacijenata sa suspektom preosjetljivosti na LA (46). Drugi lijekovi i tvari koje se koriste u postupcima lokalne anestezije, kao što su dodatni konzervansi, antibiotici ili lateks vjerojatnije će uzrokovati alergijske reakcije (2, 43). Ograničenje ovog istraživanja je nedostatak evaluacije tih agenasa, na primjer metabisulfita, parabena i lateksa.

U istraživanju Wildsmitha i suradnika, među 25 pacijenata kojima je tijekom stomatološkog zahvata postavljena sumnja na alergiju na LA, u njih šest dijagnosticirana je anksioznost, fobija i panični poremećaj, kod jednog pacijenta došlo je do intravaskularne injekcije lijeka, jedan pacijent bio je alergičan na metabisulfit, a u tri pacijenta potvrđena je alergija na lateks (47). Prema istraživanju provedenom u Izraelu, 22 % pacijenata koji su primljeni u zdravstvenu ustanovu razvija autonomnu reakciju pri očekivanju injekcije (48).

Dio ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju, podvrgnuti su kožnim testovima zbog anamnestičkog podatka o pozitivnom epikutanom testu na benzokain. Križna reaktivnost česta je unutar esterske skupine, ali između esterske i amidne skupine smatra se iznimno rijetkom zbog različitih metaboličkih puteva, što potkrjepljuju i rezultati ovog istraživanja; niti jedan ispitanik sa anamnezom pozitivnog epikutanog testa na benzokain, nije imao pozitivan rezultat pri testiranju preosjetljivosti na amidne LA. Križna reaktivnost rjeđa je među amidnim LA, a specifičan obrazac nije identificiran. Aromatični prsten metaksilen, sadržan u većini LA (mepivakain, lidokain i bupivakain), ali ne u artikainu koji sadrži derivat tiofena, identificiran je kao moguća antigenska determinanta (49). Bircher i suradnici opisali su slučaj reakcije na amidni LA s naknadno pozitivnim *prick* testom na lidokain, mepivakain i prilokain, ali negativnim na artikain (39). Također, Lopes i suradnici prikazuju slučaj pacijenta koji je razvio anafilaksiju na intranazalnu primjenu lidokaina, s naknadno pozitivnim *prick* testom na lidokain i mepivakain, dok je rezultat testa na artikain bio negativan, kao i supkutana ekspozicija (50). S druge strane, nekoliko prikaza slučajeva pokazalo je da pacijenti koji su alergični na artikain, mogu podnijeti lidokain (51). Budući da nije zabilježeno mnogo slučajeva korištenja artikaina kao alternative kod alergije na lidokain, ne može se pretpostaviti da je to jedina alternativa kod alergije na lidokain. Potrebno je opisati dodatne slučajeve kako bi se bolje razumio ovaj fenomen. Sigurne alternative pronađene su za sve ispitanike s pozitivnim testom na LA. To upućuje na činjenicu da se križne reakcije ne moraju pojaviti među LA amidne

skupine, odnosno da alergijske reakcije mogu biti povezane s različitim antigenskim epitopima (26).

Višestruka alergija na druge lijekove smatra se rizičnim čimbenikom za preosjetljivost na LA. Ipak, nekoliko studija sugerira da se samo prethodna pojava neočekivanih nuspojava nakon primjene LA smatra čimbenikom rizika ili čak teža reakcija nakon daljnjeg izlaganja istom agensu (26). U ovom istraživanju, manji broj ispitanika s pozitivnim kožnim testovima ima dokumentiranu alergiju na druge lijekove. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, pacijenti sa anamnezom preosjetljivosti na druge lijekove često su upućivani na testiranje na LA i prije samog postupka lokalne anestezije. Za rizične bolesnike, odnosno one koji mogu imati ozbiljne nuspojave tijekom anestezije, testiranje se čini kako bi se traženi lokalni anestetici mogli sigurno koristiti u budućnosti. Da bi se utvrdilo je li višestruka alergija na druge lijekove doista čimbenik rizika, potrebna je veća kohorta ispitanika.

Studija Kalkana i suradnika otkrila je da su samo već postojeće neželjene reakcije inducirane lokalnim anestheticima čimbenik rizika za pozitivan kožni/provokacijski test. Anamneza alergija na druge lijekove, atopijska diateza, astma, kronična urtikarija kao i druge alergijske bolesti nisu se pokazale kao čimbenik rizika (52). U skladu s tim, Haddi i suradnici ranije su dokazali da rizik od preosjetljivosti na lijekove nije veći u pacijenata sa atopijom (53). Analizom slučajeva sa anamnezom preosjetljivosti na LA u Kalkanovoj studiji zaključeno je da su generalizirani kožni simptomi i hipotenzija kao reakcija na LA neovisni prediktori pozitivnog testa. Nikakve druge kliničke ili demografske karakteristike nisu utvrđene kao čimbenik rizika (52). Među 402 pacijenta sa suspektnom preosjetljivosti na LA, Trautmann i suradnici su u samo dvoje pacijenata dijagnosticirali pravu alergiju. Prema anamnestičkim podacima, oba pacijenta su nakon injekcije lokalnog anestetika razvili generaliziranu urtikariju praćenu padom tlaka i tahikardijom (54). Harboe i suradnici primijetili su značajno preklapanje u kliničkoj slici između skupina s pozitivnim testom i skupina s negativnim testom, iako su svrbež, generalizirana urtikarija i hipotenzija češće prijavljivani u skupini s pozitivnim testovima (55).

Na temelju tih saznanja predloženo je da se pacijente s anamnezom generaliziranih kožnih simptoma i hipotenzijom kao reakcijom na LA identificira kao pojedince s određenim stupnjem rizika za alergije na LA. No, hipotenziju također treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vazovagalne reakcije, a urtikariju u diferencijalnoj dijagnozi akutne urtikarije, budući da je njezina prevalencija tijekom života otprilike 20 % (56).

5.1. Ograničenje studije

Postoji nekoliko ograničenja ove studije. Prije svega to je njezin retrospektivni dizajn. Veliki broj pacijenata nije mogao pouzdano opisati prethodnu neželjenu reakciju na lokalne anestetike te je nedostajala identifikacija specifičnog lokalnog anestetika na primjenu kojega su razvili reakciju. Ukoliko je suspektan lokalni anestetik bio poznat, nije se provodio provokacijski test tim anestetikom. Iako je važnije pronaći alternativni lokalni anestetik jer se time omogućava sigurno liječenje, izbjegavanje provođenja provokacijskog testa suspektnim anestetikom vodi u mogućnost podcjenjivanja prave učestalosti preosjetljivosti na LA. Također, pri izvođenju *prick* testa i IDT-a rezultat se interpretirao ne samo kao negativan ili pozitivan, nego i granično pozitivan. Za pacijente s granično pozitivnim kožnim testovima, još uvijek je otvoreno pitanje jesu li oni zaista alergični na lokalne anestetike.

Kao što je ranije navedeno, jedno od ograničenja ove studije je i nedostatak evaluacije drugih lijekova i tvari, odnosno preosjetljivosti na iste, kojima se pacijenti izlažu u sklopu postupka lokalne anestezije. Dakle, istraživanja poput ovoga, koja procjenjuju učestalost alergijskih reakcija na LA i njihove uzroke, ograničena su činjenicom da je glavni odgovorni agens često nepoznat.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Učestalost pozitivnog nalaza kožnog testiranja preosjetljivosti na lokalne anestetike je niska.
2. Zabilježen je veći postotak pozitivnih intradermalnih testova na lokalne anestetike u odnosu na *prick* test. Najveći postotak pozitivnih intradermalnih testova zabilježen je na artikain + adrenalin.
3. Nije zapažena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i demografskih karakteristika (dob, spol) ispitanika.
4. Nije zamijećena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i komorbiditeta.
5. Nije zapažena povezanost između rezultata kožnih testova na lokalne anestetike i vremenskog razmaka od prethodne neželjene reakcije na lokalne anestetike do testiranja.
6. Osim zamijećene značajne povezanosti između prethodne neželjene reakcije na lokalni anestetik u obliku kožne promjene i negativnog intradermalnog testa na artikain + adrenalin, ne uočava se značajna povezanost rezultata kožnih testova sa težinom i karakteristikama prethodne neželjene reakcije na lokalne anestetike.
7. Nije zamijećena značajna povezanost između ishoda kožnih testova i postojanja preosjetljivosti na inhalacijske, kontaktne i nutritivne alergene, odnosno druge skupine lijekova.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je ispitati učestalost pozitivnog rezultata kožnog testiranja preosjetljivosti na lokalne anestetike te povezanost rezultata s težinom i karakteristikama prethodne neželjene reakcije, vremenskim razmakom od reakcije do testiranja, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene, dobi, spolom i komorbiditetima.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su pacijenti testirani na preosjetljivost na lokalne anestetike u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek u razdoblju od listopada 2016. godine do prosinca 2021. godine. Ukupan broj ispitanika je 73, a podatci prikupljeni iz medicinske dokumentacije (demografski podatci, komorbiditeti, preosjetljivost na druge alergene, pozitivan epikutani test na benzokain u anamnezi, opis prethodne neželjene reakcije na lokalni anestetik, vremenski razmak od reakcije do testiranja te ishodi kožnih testova) analizirani su u odnosu na rezultat kožnog testiranja.

Rezultati: Iako je postotak pozitivnih testova vrlo nizak (3 %), bilježi se veći postotak pozitivnih intradermalnih testova u odnosu na *prick* test, a najviše je pozitivnih intradermalnih testova na artikain + adrenalin. Subkutana ekspozicija negativna je u svih ispitanika. Neželjene reakcije na lokalne anestetike najčešće su se manifestirale u obliku kožnih promjena. Uočena je značajna povezanost između prethodne neželjene reakcije na lokalni anestetik u obliku kožne promjene i negativnog intradermalnog testa na artikain + adrenalin. Nije zamijećena značajna povezanost drugih varijabli u odnosu na ishod testiranja.

Zaključak: Ovom presječnom studijom potvrđeno je da je učestalost pozitivnog rezultata kožnog testiranja preosjetljivosti na lokalne anestetike niska, odnosno da su prave reakcije preosjetljivosti na lokalne anestetike iznimno rijetke.

Ključne riječi: kožni testovi; lokalni anestetici; preosjetljivost

8. SUMMARY

Procedures at suspected hypersensitivity to local anesthetics

Objectives: The aim of the study was to examine the frequency of positive skin test results for hypersensitivity to local anesthetics and to analyze the relationship between the results and severity and characteristics of previous adverse reactions, time interval from reaction to testing, presence of hypersensitivity to other allergens and other drugs, demographic characteristics and existing comorbidities.

Study design: The study was conducted as a cross-sectional study.

Subjects and methods: The study included patients who were tested for hypersensitivity to local anesthetics in Clinical Pharmacology outpatient clinic at the Clinic for Internal Diseases as a part of University Hospital Center Osijek, in the period from October 2016 to the end of December 2020. The total number of subjects was 73, and data collected from medical records for each patients included demographic data with comorbidities, data on hypersensitivity to other allergens and other groups of drugs, positive epicutaneous test for benzocaine in the anamnesis, description of previous adverse reaction to local anesthetic, time interval from reaction to testing and outcomes of skin prick tests, intradermal tests and subcutaneous exposure. The collected data were analyzed in relation to the outcome of skin testing.

Results: Although the percentage of positive tests is very low (3 %), a higher percentage of positive intradermal tests is recorded compared to the prick tests, with the highest number of positive intradermal tests for artikain + adrenaline. Subcutaneous exposure was negative in all subjects. Adverse reactions to local anesthetics were most often manifested in the form of skin changes. A significant association was observed between a previous adverse reaction to local anesthetics in the form of a skin change and a negative intradermal test for artikain + adrenaline. No significant association of other variables in relation to skin test outcomes was observed.

Conclusion: This cross-sectional study confirmed that the frequency of positive skin test results for hypersensitivity to local anesthetics is low, i.e. that true hypersensitivity to local anesthetics is extremely rare.

Keywords: hypersensitivity; local anaesthetics; skin tests

9. LITERATURA

1. Grzanka A, Wasilewska I, Śliwczyńska M, Misiólek H. Hypersensitivity to local anesthetics. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(2):128-34.
2. Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics--update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008;59(2):69-78.
3. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Educ.* 2020;20(2):34-41.
4. Catterall WA, Wisedchaisri G, Zheng N. The conformational cycle of a prototypical voltage-gated sodium channel. *Nat Chem Biol.* 2020;16(12):1314-1320.
5. Wisedchaisri G, Tonggu L, McCord E, Gamal El-Din TM, Wang L, Zheng N, i sur. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell.* 2019;178(4):993-1003.
6. Kekez L. Mehanizam djelovanja i klinički značaj lokalnih anestetika [Završni rad]. Zadar: Sveučilište u Zadru; 2021. Dostupno na adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:162:730120>. Datum pristupa: 15.05.2022.
7. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia Progress.* 2006;53(3):98-108.
8. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol.* 2020;95(1):82-90.
9. Drasner K. Local anesthetics. U: Katzung BG, urednik. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14. izd. McGraw Hill; 2017. Dostupno na adresi: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2249§ionid=175219500>. Datum pristupa: 29.03.2022.
10. Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2): 90–102.
11. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia.* 1986;58(7):717-731.
12. Phillips JF, Yates AB, Deshazo RD. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am J Med Sci.* 2007;334(3):190-6.

13. Canfield DW, Gage TW. A guideline to local anesthetic allergy testing. *Anesth Prog.* 1987;34(5):157-63.
14. Xu Y, Guo N, Dou D, Ran X, Liu C. Metabolomics analysis of anaphylactoid reaction reveals its mechanism in a rat model. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017;35(4):224-232.
15. 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;108:903-11.
16. To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatol Surg.* 2014;40:1367-72.
17. Silva GH, Bottoli CB, Groppo FC, Volpato MC, Ranali J, Ramacciato JC, Motta RH. Methylparaben concentration in commercial Brazilian local anesthetics solutions. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(4):444-8.
18. Schwartz HJ, Sher TH. Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:525-7.
19. Vally H, Neil LA, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(1):16-23.
20. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):ZE04-9.
21. Tijanić M, Stojanović S, Burić K, Todorović K, Spasić M. SISTEMSKE NEŽELJENE REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE. *Acta Stomatologica Naissi.* 2019;35(80):1990-2001.
22. Sekimoto K, Tobe M, Saito S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg.* 2017;4(2):152-160.
23. Barash M, Reich KA, Rademaker D. Lidocaine-induced methemoglobinemia: a clinical reminder. *J Am Osteopath Assoc.* 2015;115(2):94-8.
24. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, i sur. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702-712.
25. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, i sur. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3.
26. Yilmaz I, Özdemir SK, Aydın Ö, Çelik GE. Local anesthetics allergy: who should be tested? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(2):66-71.

27. Duque S, Fernández L. Delayed-type hypersensitivity to amide local anesthetics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(4):233-4.
28. Rosenthal SR, Minard D. Experiments on histamine as the chemical mediator for cutaneous pain. *J Exp Med*. 1939;70:415–425.
29. Son JY, Lim JS, Park JH, Park JH, Kim MS, Park JH, i sur. Mannitol Enhances the Antinociceptive Effects of Diphenhydramine as an Alternative Local Anesthetic. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7934164.
30. Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):782.
31. Karcioğlu O. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Med J*. 2017;38(10):985-993.
32. Allen G, Chan D, Gue S. Investigation and diagnosis of an immediate allergy to amide local anaesthetic in a paediatric dental patient. *Aust Dent J*. 2017;62(2):241-245.
33. Schatz M. Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:606-16.
34. Wasserfallen JB, Frei PC. Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetics. *Allergy*. 1995;50(2):162-5.
35. Fisher MM, Pennington JC. Allergy to local anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1982;54(8):893-4.
36. Rosa Duque JS, Chong PC, Lau YL, Ho MH. Cross-reactivity pattern of a rare presentation of generalized delayed-type hypersensitivity to local anaesthetics. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019;37(3):179-182.
37. Nettis E, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91(4):402-5.
38. Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Katoh N. Immediate-type allergic reactions to local anesthetics. *Allergol Int*. 2018;67(1):160-161.
39. Jenerowicz D, Polańska A, Glińska O, Czarnecka-Operacz M, Schwartz RA. Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(3):134-8.
40. Curley RK, Macfarlane AW, King CM. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaine, and mepivacaine: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1986;122(8):924-6.

41. Whalen JD. Delayed-type hypersensitivity after subcutaneous administration of amide anesthetic. *Arch Dermatol.* 1996;132:1256-1257.
42. Mackley CL, Marks JG Jr, Anderson BE. Delayed-Type Hypersensitivity to Lidocaine. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):343-6.
43. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated—results from 5 years of provocation testing in a danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1217–1223.
44. Janas-Naze A, Osica P. The incidence of lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(3):333-339.
45. Zuo J, Gong R, Liu X, Zhao J. Risk of True Allergy to Local Anesthetics: 10-Year Experience from an Anesthesia Allergy Clinic in China. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1297-1303.
46. Saff RR. Immediate local anesthetic reactions: too quick to point the finger? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1224–1225.
47. Wildsmith JA. Hypersensitivity to local anaesthetics: a direct challenge test with lignocaine for definitive diagnosis. *Br Med J.* 1982;284:1708.
48. Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(3):341-4.
49. Ing Lorenzini K, Gay-Crosier Chabry F, Piguet C, Desmeules J. Meta-xylene: identification of a new antigenic entity in hypersensitivity reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):162–164.
50. Barradas Lopes J, Reis Ferreira A, Sousa MJ, Cadinha S. Anaphylactic Shock to Lidocaine: A Rare Case With Evaluation of Cross-Reactivity Between Local Anesthetic. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(5):449-450.
51. Dey M, Mishra BP, Awasthi D, Sahoo A. Articaine as an alternative in lidocaine allergy: Case report of a seventy year old male patient. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:941-943.
52. Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, i sur. Identification of Risk Factors and Cross-Reactivity of Local Anesthetics Hypersensitivity: Analysis of 14-Years' Experience. *J Asthma Allergy.* 2021;14:47-58.
53. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, i sur. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy.* 1990;45(3):236–9.

54. Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years' experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: genuine allergy is rare. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):2051–2058.
55. Harboe T, Guttormsen AB, Aarebrot S, Dybendal T, Irgens A, Florvaag E. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(5):536–542.
56. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, i sur. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Matea Petrinović

Datum i mjesto rođenja: 29. srpnja 1998., Vinkovci

Adresa: Ćirila i Metoda 59, 32100 Vinkovci

E-mail: mateapetrinovic@gmail.com

Mobilni telefon: 0998687305

OBRAZOVANJE

2016. – trenutno: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2012. – 2016. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2004. – 2012. Osnovna škola Josipa Lovrečića, Otok

AKTIVNOSTI

2016. – 2022. – članica studentske udruge CROMSIC

2019. – volonter u Centru za autizam, Osijek

2020. – 2021. – 2022. – aktivni sudionik na studentskom kongresu OSCON u Osijeku

2021. – dobitnica Dekanove nagrade za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2019./2020.

2022. – dobitnica Dekanove nagrade za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2020./2021.

2022. – dobitnica godišnje nagrade *Lions cluba Osijek* za najbolje studente Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku

2022. – volonter na simpoziju „Organizirajmo zdravstvo“ u Osijeku

2022. – dobitnica Rektorove nagrade Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku za postignut izniman uspjeh na studiju s prosječkom ocjena 5,0