

# Ishodi testiranja preosjetljivosti na intravenske anestetike i neuromuskularne blokatore

---

Vestić, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:152:915711>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



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

Tihana Vestić

ISHODI TESTIRANJA PREOSJETLJIVOSTI  
NA INTRAVENSKJE ANESTETIKE I  
NEUROMUSKULARNE BLOKATORE

Diplomski rad

Osijek, 2021.



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

Tihana Vestić

ISHODI TESTIRANJA PREOSJETLJIVOSTI  
NA INTRAVENSKJE ANESTETIKE I  
NEUROMUSKULARNE BLOKATORE

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u: Dnevna bolnica za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC  
Osijek

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

Rad ima 32 lista i 13 tablica.

## **Predgovor**

Prije svega želim zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović, dr. med., na svim savjetima, konstruktivnim kritikama i strpljenju. Hvala Vam što ste na svaki moj upit odgovorili u najkraćem mogućem roku i što ste uvijek našli vrijeme da mi pomognete.

Hvala mojim roditeljima Verici i Mariju i sestrama Vedrani i Barbari na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i ljubavi tijekom cijelog života, pa tako i tijekom studiranja. Hvala i svim prijateljima koji su studiranje učinili ljepšim.

I za kraj, beskrajno hvala mom suprugu, najboljem prijatelju i najvećem osloncu Ivanu i našoj kćerkici Iskri. Hvala vam što je uz vas sve lakše i ljepše.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Perioperativne reakcije preosjetljivosti .....	1
1.2. Čimbenici rizika za perioperativne reakcije preosjetljivosti .....	2
1.3. Postupci u slučaju sumnje na perioperativnu reakciju preosjetljivosti.....	3
1.4. Kožno testiranje na perioperativno primijenjene lijekove.....	4
1.5. Pouzdanost kožnih testova na neuromuskularne blokatore i intravenske anestetike	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici .....	8
3.3. Metode .....	8
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI .....	9
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK.....	23
7. SAŽETAK .....	24
8. SUMMARY.....	25
9. LITERATURA .....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	32

## 1. UVOD

### 1.1. Perioperativne reakcije preosjetljivosti

Perioperativne reakcije preosjetljivosti su rijetki, nepredvidivi događaji uzrokovani nekim od lijekova koji su korišteni u premedikaciji tijekom prijeoperacijske pripreme ili u tijeku operativnog zahvata, a posljedice variraju od vrlo blagih do životno ugrožavajućih (1). Zbog heterogenosti kliničkih manifestacija i patofiziološkog mehanizma nastanka, predstavljaju izazov i u kliničkom i dijagnostičkom smislu (2). Patofiziološki mehanizam nastanka perioperativne reakcije preosjetljivosti može biti alergijskog i pseudoalergijskog tipa (3). Većina perioperativnih reakcija preosjetljivosti (60 %) je alergijskog tipa, posredovana IgE protutijelima (3). Takvoj reakciji prethodi faza senzitivacije, u kojoj se aktivira Th2 imunološki odgovor i limfociti B te se proizvode specifična IgE protutijela koja se vežu na površinu mastocita i bazofila. Th2 imunološki odgovor, nasuprot Th1 imunološkom odgovoru, djeluje protuupalno i potiče nastanak alergijskih reakcija stimulirajući preosjetljivost posredovanu IgE protutijelima i eozinofilima (4). Pri sljedećem kontaktu sa spornim antigenom dolazi do njegovog vezanja na IgE protutijelo s posljedičnim otpuštanjem vazoaktivnih tvari iz mastocita i bazofila i nastankom alergijske reakcije (3). S druge strane, za nastanak pseudoalergijske reakcije nije potreban prethodni susret s antigenom niti aktivacija imunološkog sustava. Primarni uzrok nastanka reakcije takvog tipa jest izravna stimulacija degranulacije mastocita i bazofila te posljedično oslobađanje vazoaktivnih tvari (3, 5, 6).

Perioperativne reakcije preosjetljivosti uglavnom se javljaju nakon intravenske aplikacije lijeka u fazi indukcije anestezije, najčešće antibiotika, intravenskog anestetika ili neuromuskularnog blokatora (3).

Najčešći klinički znakovi perioperativne reakcije preosjetljivosti manifestiraju se na koži, kardiovaskularnom i dišnom sustavu. Pri evaluaciji simptoma perioperativne reakcije preosjetljivosti, svakako treba uzeti u obzir specifične uvjete u kojima se pacijent u toj situaciji nalazi. Obzirom na to da je pacijent u besvjesnom stanju i da je prekriven kirurškim plahtama, inicijalni simptomi reakcije preosjetljivosti poput subjektivnog osjećaja nelagode izostaju, a kožne se promjene lako mogu previdjeti. Anesteziolog uglavnom prvo detektira znakove poput hipotenzije, pada saturacije kisikom i otežane mehaničke ventilacije (3). Ukoliko se na vrijeme ne prepozna, stanje može progredirati u anafilaktičku reakciju s mogućim fatalnim ishodom. Dodatan je problem i to što blaže perioperativne reakcije, zbog ranije spomenutih razloga, često prođu potpuno nezapažene, a svakim sljedećim izlaganjem suspektom lijeku pacijent je u većoj opasnosti za nastanak teške perioperativne reakcije preosjetljivosti (3).



Klinički fenotipovi perioperativnih reakcija preosjetljivosti, prema Ringu i Messmeru, podijeljeni su u četiri stupnja. Stupnjevi I i II nisu životno ugrožavajući i po tipu su uglavnom pseudoalergijske reakcije (7). U stupanj I svrstane su izolirane mukokutane reakcije poput generaliziranog eritema, opsežne urtikarije s angioedemom ili bez angioedema (7, 8). Stupanj II karakteriziran je multiorganskim znakovima umjerenog intenziteta uključujući mukokutane znakove, umjerenu hipotenziju, umjerenu tahikardiju s bronhospazmom i gastrointestinalnim simptomima ili bez njih (3, 8). Stupnjevi III i IV su životno ugrožavajuće anafilaktičke reakcije, najčešće posredovane IgE protutijelima (8). Glavna značajka stupnja III jest iznenadna značajna hipotenzija uzrokovana sustavnom vazodilatacijom i hipovolemijom, često udružena s kožnim promjenama (7). Stupanj IV je srčani zastoj karakteriziran *PEA* srčanim ritmom i izostankom kožnih promjena (8). *PEA* je stanje u kojem je električna aktivnost srca prisutna, ali ne dovodi do kontrakcija miokarda dovoljno jakih da bi proizvele palpabilan puls, a u perioperativnom razdoblju je najčešće uzrokovana teškom hipovolemijom i/ili hipoksijom (9, 10). U diferencijalnoj dijagnostici, na anafilaksiju treba posumnjati u slučaju iznenadne pojave srčanog zastoja ili ako perioperativna hipotenzija i/ili bronhospazam ne reagiraju na standardnu terapiju (8).

Neuromuskularni blokatori su, uz antibiotike, najčešći uzročnici perioperativnih reakcija preosjetljivosti (7, 11). Iako su svi lijekovi iz te skupine potentni pokretači reakcija preosjetljivosti, alergijskog ili pseudoalergijskog tipa, rizik je najveći uz rokuronij i sukcinilkolin (12). U usporedbi s neuromuskularnim blokatorima, intravenski anestetici nose manji rizik od pojave perioperativnih reakcija preosjetljivosti. Reakcije preosjetljivosti na propofol, najčešće korišteni intravenski anestetik, smatraju se rijetkima; a reakcije na druge lijekove iz te skupine, uključujući etomidat, midazolam i ketamin okarakterizirane su kao izrazito rijetke (12).

## **1.2. Čimbenici rizika za perioperativne reakcije preosjetljivosti**

Iako se perioperativna reakcija preosjetljivosti može javiti i u pacijenata bez evidentne predispozicije, vjerojatnost da će osoba podlijeći perioperativnoj reakciji preosjetljivosti veća je uz određene rizične čimbenike. Čimbenici visokog rizika za pojavu perioperativne reakcije preosjetljivosti uključuju dokazanu alergiju na neki od lijekova koji se koriste u anesteziji te anamnestički podatak o teškoj perioperativnoj reakciji preosjetljivosti u prošlosti (13). Osim toga, postoje specifični rizični faktori za pojavu reakcije preosjetljivosti na pojedine lijekove korištene u anesteziji. Primjerice, zbog fenomena ukrižene reaktivnosti, alergijska reakcija na pojedini lijek iz skupine neuromuskularnih blokatora povećava rizik za alergijsku reakciju i na

svaki drugi lijek iz te skupine koji će biti korišten u budućnosti (14). "Folkodin hipoteza" pretpostavlja da, zbog ukrižene reaktivnosti neuromuskularnih blokatora i amonijevih iona, koji su prisutni u folkodinu, prethodna izloženost folkodinu dovodi do senzitivizacije i povećava rizik od nastanka alergijske reakcije na neuromuskularne blokatore (15). Povećana incidencija preosjetljivosti na neuromuskularne blokatore u žena u nekim se studijama objašnjava povećanom izloženosti amonijevim spojevima prisutnim u kozmetičkim preparatima (13, 16). Povećan rizik za reakcije preosjetljivosti na tiopental imaju osobe prethodno izložene lijekovima iz skupine barbiturata, dok je kod pacijenata atopičara utvrđen povećan rizik za reakcije preosjetljivosti na propofol i ketamin (13). Najnovija istraživanja odbacuju prijašnje tvrdnje o povezanosti između preosjetljivosti na propofol i preosjetljivosti na nutritivne alergene (jaja, soja, kikiriki) (17).

### **1.3. Postupci u slučaju sumnje na perioperativnu reakciju preosjetljivosti**

U slučaju sumnje na pojavu perioperativne reakcije preosjetljivosti, važno je u kratkom roku postaviti dijagnozu iste i započeti mjere kojima se sprječava napredovanje reakcije do potencijalno fatalnog ishoda, a odluka o načinu postupanja ovisi o težini uočene reakcije (8). Potrebno je obustaviti primjenu suspektnog lijeka, održavati dišni put otvorenim i nastaviti s primjenom kisika, po potrebi započeti mjere reanimacije i odlučiti o daljnjim postupcima zbrinjavanja, koji će prvenstveno ovisiti o težini kliničke slike reakcije preosjetljivosti (3). Primjenu adrenalina treba ograničiti na stadije II – IV uz doziranje ovisno o težini reakcije i povećanje doze u slučaju neadekvatnog učinka (3). Nadoknadu intravaskularnog volumena valja prilagoditi osnovnom zdravstvenom stanju pacijenta i težini reakcije preosjetljivosti. U slučaju perzistentne životno ugrožavajuće hipotenzije potrebno je razmotriti primjenu dodatnih vazopresora, primjenu glukagona u pacijenata na terapiji  $\beta$ -blokatorima te mjere ekstrakorporalnog održavanja života (8).

Mastocitna triptaza je, u mastocitima, najzastupljeniji upalni medijator (18). Prema mehanizmu djelovanja, to je proteolitički enzim i povišen je u stanjima popraćenim degranulacijom mastocita, pa se može smatrati biljekom uključenosti mastocita u određeni patološki proces. Određivanje koncentracije mastocitne triptaze u serumu prvenstveno ima ulogu razlikovanja reakcija posredovanih degranulacijom mastocita, poput anafilaksije, od drugih sistemnih bolesti, poput kardiogenog šoka, koje se mogu klinički slično očitovati (2, 18). Nakon zbrinjavanja perioperativne reakcije preosjetljivosti, nedugo nakon što pacijent postane stabilan, potrebno je odrediti koncentraciju mastocitne triptaze u serumu i dobivenu vrijednost

uspoređivati s koncentracijama izmjerenima 2 sata nakon prvog određivanja i 24 sata nakon nastanka reakcije (3, 8, 18).

Duljina opservacije nakon perioperativne reakcije preosjetljivosti ovisi o težini kliničke slike. Pacijente s perioperativnom reakcijom preosjetljivosti stadija I nije potrebno kasnije opservirati, dok pacijenti s težom reakcijom, stadija II – IV moraju ostati na promatranju minimalno 24 sata postoperativno (3).

#### **1.4. Kožno testiranje na perioperativno primijenjene lijekove**

Kožni testovi imaju visoku osjetljivost na lijekove koji se koriste u perioperativnom razdoblju i najčešće su korištena metoda za identifikaciju lijeka koji je uzrokovao uzrokovao perioperativnu reakciju preosjetljivosti (11, 19). *Prick* test i intradermalni test koriste se za ispitivanje ranih reakcija preosjetljivosti, posredovanih IgE protutijelima, koje čine glavninu perioperativnih reakcija preosjetljivosti (19). Temelje se na unosu alergena u kožu, pri čemu dolazi do aktivacije lokalnih mastocita, njihove degranulacije i lokalnih učinaka oslobođenih vazoaktivnih tvari, poglavito histamina. Na mjestu reakcije dolazi do vazodilatacije, povećanja vaskularne permeabilnosti i ekstravazacije tekućine, što se klinički manifestira pojavom urtike i eritema praćenih svrbežom (20). Pozitivan rezultat kožnog testa korelira s postojanjem senzitivacije na ispitivani lijek i govori u prilog alergijskom mehanizmu nastanka reakcije preosjetljivosti. *Prick* test (kožni test ubodom) je, zbog manje opasnosti od izazivanja sistemne reakcije u odnosu na intradermalni test, inicijalna metoda pri ispitivanju IgE-posredovanih alergijskih reakcija (20). Podrazumijeva aplikaciju kapljice otopine alergena na kožu (volarna strana podlaktice ili leđa) te uvođenje igle kroz tu kapljicu u gornje slojeve epidermisa pod kutom od 45 ili 60°, nježno odizujući epidermis, što omogućava ulazak alergena u epidermis (20). Prilikom provođenja testa, osim ispitivanja reakcije na alergen, potrebno je učiniti i negativnu i pozitivnu kontrolu. Pri pozitivnoj kontroli koristi se histamin, a omogućava procjenu reaktivnosti kože. Uobičajena reakcija uključuje pojavu svrbeža i lezije promjera oko 6 mm na mjestu uboda, a izostanak reakcije ukazuje na uzimanje lijekova s antihistaminskim djelovanjem ili na smanjenu reaktivnost kože, što odbacuje mogućnost smatranja rezultata *prick* testa relevantnim (21). Negativna kontrola služi za procjenu reakcije kože na traumu izazvanu ubodom igle, a za tu svrhu se najčešće koristi fiziološka otopina. Pojava reakcije na mjestu ispitivanja negativne kontrole govori u prilog dermatografizmu, što implicira na veliku vjerojatnost pojave lažno pozitivnog rezultata i test se tumači kao neinterpretabilan ili se rezultat testa interpretira uspoređivanjem s negativnom kontrolom (21). Rezultat *prick* testa se očitava nakon 15 – 20 minuta, a pozitivanim rezultatom smatra se pojava urtike i eritema

veličine  $\geq 3$  mm u promjeru (21). Ukoliko je rezultat *prick* testa negativan, a postoji klinički osnovana sumnja da je ispitivani lijek uzrokovao reakciju, sljedeći korak jest primjena intradermalnog testa (20). Intradermalni test (test unošenjem alergena u kožu) provodi se injektiranjem malog volumena (0,01 – 0,05 mL) otopine alergena u dermis, s istovremenim ispitivanjem pozitivne i negativne kontrole (20). Pozitivan rezultat podrazumijeva pojavu urtike  $\geq 3$  mm u odnosu na negativnu kontrolu (20). Ima veću osjetljivost od *prick* testa, ali nosi i veći rizik od pojave generalizirane reakcije s potencijalno fatalnim ishodom (20, 22). Za ispitivanje preosjetljivosti na lijekove koji su potencijalno uzrokovali teške reakcije preosjetljivosti, potrebno je primijeniti neiritirajuće koncentracije lijeka (kako ne bi došlo do lažno pozitivnog lokalnog nalaza), što se postiže kožnim testovima s rastućim razrjeđenjima, do maksimalne podnošljive koncentracije (19).

Pri provođenju *prick* testa i intradermalnog testa na lijekove koji se koriste u perioperativnom razdoblju, koncentracija lijeka za intradermalni test razrijeđena je 10 do 1000 puta u odnosu na onu korištenu u *prick* testu (19). Intravenski anestetici i neki od neuromuskularnih blokatora (cisatrakurij, rokuronij, vekuronij, pankuronij) koji se u *prick* testu koriste u nerazrijeđenom obliku, pri provođenju intradermalnog testa koriste se u minimalnom razrijeđenju 1:10, uz iznimku cisatrakurija (1:100) i rokuronija (1:200). Neuromuskularni blokatori atrakurij i mivakurij koji se u *prick* testu koriste u razrijeđenju 1:10, pri provođenju intradermalnog testa koriste se u minimalnom razrijeđenju 1:1000 (19). Pri kožnom alergološkom testiranju lijekova iz skupine neuromuskularnih blokatora, potrebno je uzeti u obzir i njihovu sposobnost izravnog oslobađanja histamina i uzrokovanja pseudoalergijske reakcije, što može dovesti do lažno pozitivnog rezultata. Također, neuromuskularni blokatori pokazuju svojstvo ukrižene reaktivnosti, pa je pri pozitivnom rezultatu kožnog testa na pojedini lijek iz te skupine poželjno ispitati preosjetljivost i na lijek koji se planira koristiti u budućim operacijama, kako bi se utvrdila sigurnost primjene istoga (19).

### **1.5. Pouzdanost kožnih testova na neuromuskularne blokatore i intravenske anestetike**

Osjetljivost (senzitivnost) testa označava udio bolesnih osoba koje test ispravno prepoznaje kao takve od ukupno stvarno bolesnih. Drugim riječima, to je vjerojatnost dobivanja pozitivnog rezultata testa u pacijenta koji uistinu ima prisutno testom ispitivano stanje. Što je osjetljivost testa veća, manja je vjerojatnost dobivanja lažno negativnog rezultata testa. Specifičnost testa jest udio zdravih osoba koje test ispravno prepoznaje kao zdrave od ukupnog broja stvarno zdravih. Drugim riječima, što je specifičnost testa veća, manja je vjerojatnost dobivanja lažno pozitivnog rezultata testa (23). Uspoređujući mjere valjanosti *prick* i

intradermalnog testa (osjetljivost i specifičnost), intradermalni test ima puno veću osjetljivost, odnosno pouzdaniji je u detektiranju alergije na ispitivani lijek, ali i veću vjerojatnost davanja lažno pozitivnih rezultata, što znači da je manje specifičan od *prick* testa (20, 24). Za procjenu sigurnosti (ponovnog) izlaganja pacijenta suspektim lijekovima, koristan je pokazatelj negativna prediktivna vrijednost kožnog testa na ispitivani lijek. Negativna prediktivna vrijednost testa otkriva koliki postotak osoba s negativnim rezultatom testa uistinu nema bolest; ako je negativna prediktivna vrijednost testa visoka, postoji velika vjerojatnost da uz negativan kožni test neće biti reakcije kod primjene ispitivanog lijeka (25, 23). Iako su podaci o točnim prediktivnim vrijednostima kožnih testova na pojedine lijekove koji se koriste u perioperativnom razdoblju ograničeni, kožni testovi na neuromuskularne blokatore i propofol imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost (26, 27, 28, 29). Zbog navedene činjenice, kad se na ispitivani lijek dobije negativan nalaz kožnog testa, taj lijek se može smatrati sigurnim za primjenu u budućem operativnom zahvatu koji zahtijeva opću anesteziju.

### 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je ispitati kod kojeg je postotka bolesnika kožni test pozitivan na pojedine lijekove te ispitati povezanost rezultata testiranja s dobi, spolom, komorbiditetima, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene, težinom prethodne reakcije i vremenskim razmakom od reakcije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima (30).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su testirani na preosjetljivost na intravenske anestetike i neuromuskularne blokatore u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja prosinca 2020. godine. Broj ispitanika je 50.

#### 3.3. Metode

Za svakog bolesnika prikupljeni su demografski podatci (dob, spol), podatci o komorbiditetima, detaljni opis reakcije preosjetljivosti tijekom opće anestezije, prethodni operativni zahvati, postojanje alergije na druge skupine lijekova i na druge alergene te podatci o tome na koje je sve lijekove provedeno kožno testiranje te kakav je bio ishod.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a razlike numeričkih varijabli testirane su *Mann-Whitney U* testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $Alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 20* (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021*).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 50 ispitanika, od kojih je 37 (74 %) žena i 13 (26 %) muškaraca. Najučestaliji komorbiditet je hipertenzija kod 21 (42 %) ispitanika, dok su dijabetes i autoimune bolesti prisutne kod manjeg broja ispitanika. Kod 16 (32 %) ispitanika bilježi se istodobna preosjetljivost na inhalacijske, a kod 7 (14 %) ispitanika na nutritivne alergene. Najučestaliji oblik reakcije na druge lijekove su kožne promjene, koje su zabilježene u 16 (32 %) ispitanika. Perioperativnu reakciju preosjetljivosti imao je 41 (82 %) ispitanik (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Žene	37 (74)
Muškarci	13 (26)
Komorbiditeti	
Hipertenzija	21 (42)
Dijabetes	7 (14)
Autoimune bolesti	4 (8)
Preosjetljivost na inhalacijske alergene	16 (32)
Preosjetljivost na nutritivne alergene	7 (14)
Oblik reakcije preosjetljivosti na druge lijekove	
Kožne promjene	16 (32)
Angioedem	6 (12)
Anafilaksija	1 (2)
Perioperativna reakcija preosjetljivosti	41 (82)

Medijan dobi ispitanika je 53 godine, u rasponu od 21 do 83 godine, a medijan vremenskog razmaka od zadnje reakcije je 0,59 godina (6 mjeseci), u rasponu od 0,03 do 42,2 godine (Tablica 2).

Tablica 2. Dob ispitanika, vremenski razmak od prethodne perioperativne reakcije preosjetljivosti

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Dob ispitanika (godine)	53 (38 – 60)	21 – 83
Vremenski razmak od reakcije (godine)	0,59 (0,24 – 1,46)	0,03 – 42,2



Suspektan lijek u prethodnoj perioperativnoj reakciji preosjetljivosti u 15 (37 %) ispitanika bio je rokuronij, u 8 (20 %) sukcinilkolin, a u 4 (10 %) vekuronij. U 8 (20 %) ispitanika na temelju anamnestičkih podataka nije bio jasan mogući uzročnik reakcije (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika s prethodnom perioperativnom reakcijom preosjetljivosti s obzirom na suspektan lijek

Suspektan lijek	Broj (%) ispitanika
Nepoznato	8 (20)
Cefazolin	1 (2)
Etomidat ili vekuronij	1 (2)
Fentanil	1 (2)
Midazolam	1 (2)
Rokuronij	15 (37)
Sukcinilkolin	8 (20)
Sukcinilkolin ili tiopental	1 (2)
Vankomicin	1 (2)
Vekuronij	4 (10)
Ukupno	41

Od lijekova ispitivanih prick testom, rezultat je pozitivan na etomidat u 1 ispitanika i na vekuronij u 1 ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika s s pozitivnim prick testom na određeni lijek

Lijek ispitivan <i>prick</i> testom	Broj ispitanika s pozitivnim kožnim testom
Atrakurij	0
Atropin	0
Cisattrakurij	0
Diazepam	0
Etomidat	1
Fentanil	0
Levobupivakain	0
Lidokain	0
Midazolam	0
Propofol	0
Rokuronij	0
Sufentanil	0
Sukcinilkolin	0
Tiopental	0
Vekuronij	1

Pozitivan intradermalni test imalo je 4 ispitanika na rokuronij, 5 ispitanika na midazolam, 4 ispitanika na vekuronij, 3 ispitanika na cisatrakurij, 1 ispitanik na etomidat i 1 ispitanik na fentanil (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika s pozitivnim intradermalnim testom na određeni lijek

Lijek ispitivan intradermalnim testom	Broj ispitanika s pozitivnim kožnim testom
Atrakurij	0
Atropin	0
Cisatrakurij	3
Diazepam	0
Etomidat	1
Fentanil	1
Levobupivakain	0
Lidokain	0
Midazolam	5
Propofol	0
Rokuronij	4
Sufentanil	0
Sukcinilkolin	0
Tiopental	0
Vekuronij	4

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom u odnosu na spol (Tablica 6).

Tablica 6. Pozitivni kožni testovi s obzirom na spol

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Žene	Muškarci	Ukupno	
<i>Prick</i> test etomidat	0	1 (9)	1 (2)	0,08
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (3)	0	1 (3)	0,66
ID test cisatrakurij	2 (7)	1 (11)	3 (8)	0,85
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,75
ID test fentanil	1 (4)	0	1 (3)	0,72
ID test midazolam	4 (12)	1 (8)	5 (11)	0,92
ID test rokuronij	3 (27)	1 (14)	4 (22)	0,53
ID test vekuronij	4 (13)	0	4 (9)	0,36

\* $\chi^2$  test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom u odnosu na preosjetljivost na inhalacijske alergene (Tablica 7).

Tablica 7. Pozitivni kožni testovi s obzirom na preosjetljivost na inhalacijske alergene

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Preosjetljivost na inhalacijske alergene			
	nije prisutna	prisutna	ukupno	
<i>Prick</i> test etomidat	0	1 (7)	1 (2)	0,17
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (3)	0	1 (2)	0,57
ID test cisatrakurij	0	3 (21)	3 (8)	0,06
ID test etomidat	1 (4)	0	1 (3)	0,57
ID test fentanil	1 (4)	0	1 (3)	0,64
ID test midazolam	1 (3)	4 (25)	5 (11)	0,07
ID test rokuronij	2 (15)	2 (40)	4 (22)	0,47
ID test vekuronij	2 (7)	2 (13)	4 (9)	0,47

\* $\chi^2$  test

Uočeno je da ispitanici s pozitivnim *prick* testom na vekuronij značajno više imaju i preosjetljivost na nutritivne alergene ( $\chi^2$  test, P = 0,03), dok ostali pozitivni kožni testovi nisu povezani s preosjetljivošću na nutritivne alergene (Tablica 8).

Tablica 8. Pozitivni kožni testovi s obzirom na preosjetljivost na nutritivne alergene

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Preosjetljivost na nutritivne alergene			
	nije prisutna	prisutna	ukupno	
<i>Prick</i> test etomidat	1 (3)	0	1 (2)	0,68
<i>Prick</i> test vekuronij	0	1 (17)	1 (2)	<b>0,03</b>
ID test cisatrakurij	2 (6)	1 (20)	3 (8)	0,13
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,82
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,32
ID test midazolam	3 (8)	2 (29)	5 (11)	0,24
ID test rokuronij	2 (15)	2 (40)	4 (22)	0,47
ID test vekuronij	4 (10)	0	4 (9)	0,34

\* $\chi^2$  test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom u odnosu na prisutnu hipertenziju ili dijabetes. Nasuprot tome, u ispitanika s pozitivnim *prick* testom na etomidat i u onih ispitanika s pozitivnim intradermalnim testom na etomidat značajno je više dokumentirana postojeća autoimuna bolest ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ), ( $\chi^2$  test,  $P = 0,003$ ) (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost komorbiditeta (hipertenzije, dijabetesa i autoimunih bolesti) s pozitivnim kožnim testovima

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Komorbiditet		ukupno	
	nije prisutan	prisutan		
<b>Hipertenzija</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	0	1 (6)	1 (2)	0,22
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (4)	0	1 (2)	0,33
ID test cisatrakurij	3 (14)	0	3 (8)	0,07
ID test etomidat	0	1 (7)	1 (3)	0,31
ID test fentanil	0	1 (7)	1 (3)	0,50
ID test midazolam	5 (18)	0	5 (11)	0,15
ID test rokuronij	3 (30)	1 (13)	4 (22)	0,78
ID test vekuronij	2 (7)	2 (11)	4 (9)	0,21
<b>Dijabetes</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,68
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (3)	0	1 (3)	0,85
ID test cisatrakurij	3 (10)	0	3 (8)	0,31
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,82
ID test fentanil	0	1 (17)	1 (3)	0,05
ID test midazolam	5 (12)	0	5 (11)	0,30
ID test rokuronij	3 (20)	1 (33)	4 (22)	0,81
ID test vekuronij	4 (10)	0	4 (9)	0,28
<b>Autoimune bolesti</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	0	1 (25)	1 (2)	<b>0,002</b>
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (2)	0	1 (2)	0,92
ID test cisatrakurij	3 (9)	0	3 (8)	0,48
ID test etomidat	0	1 (33)	1 (3)	<b>0,003</b>
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,76
ID test midazolam	4 (9)	1 (25)	5 (11)	0,47
ID test rokuronij	4 (24)	0	4 (22)	0,82
ID test vekuronij	4 (10)	0	4 (9)	0,55

\*  $\chi^2$  test

Nije uočena značajna razlika u dobi ispitanika s obzirom na negativan ili pozitivan kožni test (Tablica 10).

Tablica 10. 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 etomidat	53 (34 - 59)	49 (n = 1)	-	-	-
<i>Prick</i> test vekuronij	52 (36 - 59)	34 (n = 1)	-	-	-
ID test cisatrakurij	54 (42 - 60)	50 (n = 3)	-5	-	0,37
ID test etomidat	53 (37 - 59)	57 (n = 1)	-	-	-
ID test fentanil	52 (37 - 60)	72 (n = 1)	-	-	-
ID test midazolam	54 (45 - 61)	50 (21 - 57)	-11	-32 do 6	0,19
ID test rokuronij	54 (34 - 57)	39 (36 - 50)	-4	-	0,69
ID test vekuronij	53 (44 - 60)	57 (38 - 65)	1,5	-	0,85

\**Mann-Whitney U test*

Nije uočena značajna razlika u vremenskom razmaku od posljednje perioperativne reakcije preosjetljivosti s obzirom na negativan ili pozitivan kožni test (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u vremenskom razmaku od posljednje perioperativne reakcije preosjetljivosti (vremenski razmak izražen u godinama) u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test

	Medijan (interkvartilni raspon) vremenskog razmaka od posljednje perioperativne reakcije preosjetljivosti		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Negativan test	Pozitivan test			
<i>Prick</i> test etomidat	0,58 (0,22 – 1,57)	0,91 (n = 1)	-	-	-
<i>Prick</i> test vekuronij	0,58 (0,24 – 1,57)	0,22 (n = 1)	-	-	-
ID test cisatrakurij	0,62 (0,14 – 2,36)	0,42 (n = 1)	-0,11	-	0,71
ID test etomidat	-	-	-	-	-
ID test fentanil	0,59 (0,14 – 1,33)	42,2 (n = 1)	-	-	-
ID test midazolam	0,53 (0,2 – 1,02)	0,42 (0,24 – 0,64)	-0,03	-	0,69
ID test rokuronij	2,64 (0,23 – 10,5)	0,59 (0,4 – 6,3)	-0,78	-	0,79
ID test vekuronij	0,53 (0,14 – 1,94)	0,78 (0,29 – 1,48)	0,11	-	0,75

\**Mann-Whitney U test*

Tablica 12. prikazuje pozitivne kožne testove u odnosu na kliničke manifestacije perioperativne reakcije preosjetljivosti, uključujući varijacije krvnog tlaka (hipotenzija, hipertenzija) i pojavu angioedema. Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s perioperativnom hipotenzijom u odnosu na pozitivan kožni test. Uočeno je da je u pacijenata s pozitivnim intradermalnim testom na rokuronij značajno manje zabilježena perioperativna hipertenzija ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ). Također, ispitanici s pozitivnim prick testom na etomidat i oni ispitanici s pozitivnim intradermalnim testom na rokuronij značajno su manje imali zabilježen perioperativni angioedem ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ), ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Tablica 12. Povezanost perioperativne hipotenzije, hipertenzije i perioperativnog angioedema s pozitivnim kožnim testovima

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Perioperativna reakcija preosjetljivosti			
	nije zabilježena	zabilježena	ukupno	
<b>Perioperativna hipotenzija</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (3)	0	1 (2)	0,60
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (3)	0	1 (2)	0,80
ID test cisatrakurij	2 (7)	1 (14)	3 (8)	0,38
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,75
ID test fentanil	1 (4)	0	1 (3)	0,84
ID test midazolam	2 (5)	3 (30)	5 (11)	0,06
ID test rokuronij	4 (25)	0	4 (22)	0,65
ID test vekuronij	3 (8)	1 (13)	4 (9)	0,86
<b>Perioperativna hipertenzija</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (2)	0	1 (2)	0,87
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (2)	0	1 (2)	0,97
ID test cisatrakurij	3 (8)	0	3 (8)	0,85
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,97
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,89
ID test midazolam	5 (11)	0	5 (11)	0,84
ID test rokuronij	4 (22)	0	4 (22)	<b>0,002</b>
ID test vekuronij	4 (9)	0	4 (9)	0,10
<b>Perioperativni angioedem</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (3)	0	1 (2)	<b>0,04</b>
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (2)	0	1 (2)	0,90
ID test cisatrakurij	3 (9)	0	3 (8)	0,64
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,91
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,80
ID test midazolam	5 (12)	0	5 (11)	0,47
ID test rokuronij	4 (24)	0	4 (22)	<b>&lt; 0,001</b>
ID test vekuronij	3 (7)	1 (25)	4 (9)	0,42

\*  $\chi^2$  test

U Tablici 13. prikazani su pozitivni kožni testovi u odnosu na kliničke manifestacije perioperativne reakcije preosjetljivosti, uključujući kožne promjene, spazam dišnih putova, anafilaksiju i otežano buđenje iz anestezije. Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s perioperativnim kožnim promjenama u odnosu na pozitivan kožni test. Nasuprot tome, uočeno je da su ispitanici s pozitivnim *prick* testom na etomidat značajno više imali perioperativni spazam dišnih putova ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ) te da ispitanici s pozitivnim intradermalnim testom na fentanil značajno više imaju dokumentiranu perioperativnu anafilaktičku reakciju ( $\chi^2$  test,  $P = 0,004$ ). Istraživanje je pokazalo i da su ispitanici s pozitivnim *prick* testom na etomidat značajno manje iskusili otežano buđenje iz anestezije ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ).

Tablica 13. Povezanost perioperativnih kožnih promjena, spazma dišnih putova, anafilaksije i otežanog buđenja iz anestezije s pozitivnim kožnim testovima

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Perioperativna reakcija preosjetljivosti			
	nije zabilježena	zabilježena	ukupno	
<b>Perioperativne kožne promjene</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (4)	0	1 (2)	0,12
<i>Prick</i> test vekuronij	0	1 (5)	1 (2)	0,35
ID test cisatrakurij	2 (9)	1 (7)	3 (8)	0,95
ID test etomidat	1 (4)	0	1 (3)	0,34
ID test fentanil	1 (6)	0	1 (3)	0,55
ID test midazolam	3 (11)	2 (10)	5 (11)	0,69
ID test rokuronij	1 (10)	3 (38)	4 (22)	0,15
ID test vekuronij	2 (8)	2 (11)	4 (9)	0,91
<b>Perioperativni spazam dišnih putova</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	0	1 (20)	1 (2)	<b>0,005</b>
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (2)	0	1 (2)	0,88
ID test cisatrakurij	2 (6)	1 (20)	3 (8)	0,37
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,88
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,55
ID test midazolam	4 (10)	1 (20)	5 (11)	0,52
ID test rokuronij	4 (24)	0	4 (22)	0,82
ID test vekuronij	4 (10)	0	4 (9)	0,36
<b>Perioperativna anafilaksija</b>				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (3)	0	1 (2)	0,08
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (3)	0	1 (2)	0,14
ID test cisatrakurij	2 (7)	1 (13)	3 (8)	0,62
ID test etomidat	1 (4)	0	1 (3)	0,68
ID test fentanil	0	1 (33)	1 (3)	<b>0,004</b>
ID test midazolam	4 (11)	1 (10)	5 (11)	0,87
†ID test rokuronij	4 (22)	-	-	-
ID test vekuronij	2 (6)	2 (20)	4 (9)	0,34

	Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom			P*
	Perioperativna reakcija preosjetljivosti			
	nije zabilježena	zabilježena	ukupno	
Otežano buđenje iz anestezije				
<i>Prick</i> test etomidat	1 (2)	0	1 (2)	<b>0,03</b>
<i>Prick</i> test vekuronij	1 (2)	0	1 (2)	0,95
ID test cisatrakurij	3 (9)	0	3 (8)	0,39
ID test etomidat	1 (3)	0	1 (3)	0,94
ID test fentanil	1 (3)	0	1 (3)	0,80
ID test midazolam	5 (11)	0	5 (11)	0,35
†ID test rokuronij	3 (19)	1 (50)	4 (22)	0,59
ID test vekuronij	4 (9)	0	4 (9)	0,68

\* $\chi^2$  test; †nije rađen test na rokuronij kod ispitanika kojima je zabilježena perioperativna anafilaksija



## 5. RASPRAVA

Identifikacija lijeka uzročnika prethodne perioperativne reakcije preosjetljivosti može biti od životne važnosti za pacijenta koji će ponovno biti podvrgnut anesteziji. Prijeoperacijska obrada pacijenata s utvrđenom sklonošću alergijskim reakcijama i postoperacijska obrada svakog pacijenta sa sumnjom na preživljenu perioperativnu reakciju preosjetljivosti uključuje kožno testiranje na lijekove koji su potencijalni uzročnici reakcije. U Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja prosinca 2020. godine, testiranje preosjetljivosti na intravenske anestetike i neuromuskularne blokatore provedeno je na 50 ispitanika. Većina ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju doživjela je reakciju preosjetljivosti na lijekove korištene u anesteziji te su zbog toga podvrgnuti testiranju, dok su preostali pacijenti upućeni na testiranje u sklopu anesteziološke obrade zbog utvrđene preosjetljivosti na druge lijekove i tvari. Kod pacijenata s dokumentiranim prethodnom perioperativnom reakcijom preosjetljivosti, prema anamnestičkim podacima, u većini je slučajeva suspektan lijek rokuronij, a slijede ga sukcinilkolin i vekuronij. Sva tri lijeka su iz skupine neuromuskularnih blokatora, koji su i u drugim istraživanjima, provedenim u Francuskoj (14, 31), Norveškoj (32) i Belgiji (28) identificirani kao najčešći uzročnici reakcija preosjetljivosti povezanih s anestezijom. S druge strane, u istraživanjima provedenim u drugim državama, poput Ujedinjenog Kraljevstva (7, 33), Sjedinjenih Američkih Država (34, 35), Švedske (36), Danske (37), neuromuskularni blokatori nisu vodeći uzrok perioperativnih reakcija preosjetljivosti. Iako i dalje nije sasvim jasno zašto postoje značajne geografske varijacije po tom pitanju, neka su istraživanja utvrdila povećanu incidenciju reakcija preosjetljivosti na neuromuskularne blokatore u državama u kojima se folkodin koristi u terapiji suhog kašlja (15, 38, 39). Neki izvori također izdvajaju rokuronij i sukcinilkolin kao potentnije uzročnike perioperativnih reakcija preosjetljivosti u usporedbi s drugim neuromuskularnim blokatorima (40, 41). S druge strane, opsežno istraživanje perioperativnih reakcija preosjetljivosti iz 2018. godine provedeno u bolnicama diljem Ujedinjenog Kraljevstva pokazalo je da je najveći broj anafilaktičkih reakcija pod anestezijom uzrokovao sukcinilkolin, a svi drugi lijekovi iz te skupine pokazali su se podjednako potentni po tom pitanju (33).

U ovom istraživanju, od svih lijekova ispitivanih *prick* testom, pozitivan rezultat zabilježen je samo na etomidat i na vekuronij. Broj pozitivnih intradermalnih testova na ispitivane lijekove puno je viši; najviše je pozitivnih intradermalnih testova na rokuronij, a

slijede ih pozitivni testovi na midazolam, vekuronij, cisatrakurij, etomidat i fentanil. Pri promatranju dobivenih rezultata, svakako treba naglasiti da se, zbog opasnosti od izazivanja generalizirane reakcije, intradermalni testovi nisu primjenjivali na lijekove za koje se prema anamnestičkim podacima pretpostavlja da su uzrokovali perioperativnu reakciju preosjetljivosti (uglavnom rokuronij i sukcinilkolin), a testovi na rokuronij i sukcinilkolin nisu se primjenjivali niti u osoba s visokom sklonošću alergijskim reakcijama, također zbog visokog rizika od izazivanja sistemne alergijske reakcije. U tim se situacijama testiranje na druge lijekove provodi s ciljem isključivanja ukrižene reakcije preosjetljivosti, kako bi se dobio podatak koji se lijek može primijeniti u budućim operativnim zahvatima. Primjerice, istraživanje iz 2014. godine utvrdilo je da od svih neuromuskularnih blokatora, vekuronij najviše pokazuje fenomen ukrižene reaktivnosti s drugim lijekovima iz te skupine, dok se cisatrakurij pokazao najmanje opasan po tom pitanju (42). Razlika u broju pozitivnih *prick* testova i pozitivnih intradermalnih testova dobivena u ovom istraživanju govori u prilog činjenici da je intradermalni test osjetljiviji od *prick* testa (43). Ipak, četverogodišnje istraživanje iz 1997. godine pokazalo je 93 %-tnu podudarnost u rezultatima *prick* i intradermalnih testova provedenih na 212 pacijenata sa sumnjom na perioperativnu reakciju preosjetljivosti, implicirajući na podjednaku važnost obaju testova pri otkrivanju lijeka uzročnika (44). Osim toga, *prick* test je jednostavniji za pripremu, ugodniji i sigurniji za pacijenta (45).

Iako je u ovom istraživanju većina ispitanika s pozitivnim rezultatom kožnog testiranja ženskog spola, nije nađena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom u odnosu na spol. Razlog tome može biti malen broj ispitanika i znatno manji udio ispitanika muškog spola obuhvaćenih istraživanjem, koji ne čine niti trećinu. Činjenica da su žene sklonije IgE-posredovanim reakcijama preosjetljivosti potkrijepljena je velikim retrospektivnim istraživanjem iz 2020. godine u Norveškoj, kojim su istraženi svi prijavljeni slučajevi ranih perioperativnih reakcija preosjetljivosti u razdoblju od 1997. do 2017. godine, te su od ukupno 1379 ispitanika s dokumentiranom reakcijom preosjetljivosti, više od polovine činile osobe ženskog spola (46). Neki drugi izvori također navode predominaciju ženskog spola u IgE-posredovanim reakcijama preosjetljivosti, a razlike su između spolova, po pitanju preosjetljivosti na lijekove koji se koriste u perioperativnom razdoblju, najuočljivije na neuromuskularne blokatore (13, 16, 47). Pretpostavka je da su za generalno povećanu incidenciju IgE-posredovanih reakcija preosjetljivosti u žena odgovorni estrogeni (40, 41), a da je za povećanu incidenciju IgE-posredovanih reakcija preosjetljivosti specifično na

neuromuskularne blokatore odgovorna povećana izloženost amonijevim ionima prisutnim u kozmetičkim preparatima (10). Međutim, u dvama istraživanjima u kojima je sudjelovalo više ispitanika nego u ovom, također nije utvrđena značajna povezanost spola i pozitivnog rezultata kožnog testiranja. U istraživanju objavljenom 2006. godine u Španjolskoj, provedenom na osmerostruko većem broju ispitanika od broja ispitanika uključenih u ovo istraživanje, od kojih je više od polovine ženskog spola, u sklopu preoperativne obrade nije uočena povećana incidencija pozitivnih *prick* testova na perioperativne lijekove u osoba ženskog spola (48). Slično tome, četverogodišnje istraživanje provedeno od 2007. do 2011. godine u Belgiji također nije utvrdilo značajnu povezanost ženskog spola i pozitivnih rezultata kožnih testova (42).

U istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama proučavani su slučajevi perioperativnih anafilaktičkih reakcija u razdoblju od 2005. do 2014. godine i nađena je značajno viša incidencija u dobnoj skupini od 18 do 34 godine (49). Međutim, po pitanju usporedbe pozitivnih rezultata kožnih testova u odnosu na dob nema puno podataka. Kao i u ovom istraživanju, ispitivanjem prevalencije pozitivnih *prick* testova u kirurškoj populaciji u Španjolskoj, nema značajne razlike u dobi ispitanika u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test (48).

Vremenski razmak između perioperativne reakcije preosjetljivosti i provođenja *prick* i intradermalnog testa trebao bi biti minimalno 4 – 6 tjedana, jer zbog iscrpljivanja mastocita može doći do lažno negativnih rezultata, pa se negativan rezultat kožnog testa dobiven u kraćem vremenskom razmaku ne može smatrati relevantnim (1, 50, 51). Medijan vremenskog razmaka u ovom istraživanju je 0,59 godina, odnosno 30,7 tjedana, interkvartilnog raspona 0,24 – 1,46 godina, odnosno 12,5 – 76,1 tjedana, što znači da se za većinu ispitanika negativan rezultat kožnog testa može smatrati vjerodostojnim. Osim toga, u prilog vjerodostojnosti i onih testova rađenih u vremenskom razmaku kraćem od 4 tjedna govori istraživanje iz 2020. godine, koje navodi sedam slučajeva u kojima je kožno testiranje provedeno unutar 14 dana od sporne reakcije i uspješno je identificiran lijek koji je uzrokovao reakciju pomoću pozitivnog rezultata kožnog testa (52). U ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u vremenskom razmaku od posljednje perioperativne reakcije preosjetljivosti u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test, dok istraživanje iz 1984. navodi otežanu interpretaciju kožnih testova primijenjenih u razmaku duljem od šest mjeseci od reakcije preosjetljivosti te utvrđuje povećanu vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata zbog potrebe korištenja veće koncentracije alergena (51). Suprotno tome, tri istraživanja smatraju da nema gornje granice za vremenski razmak između perioperativne reakcije preosjetljivosti i kožnog testiranja i da je pozitivan rezultat kožnog testa relevantan i

ako se dobije godinama kasnije, usprkos činjenici da osjetljivost kožnih testova s duljim vremenskim razmakom može oslabiti (12, 53, 54).

Prema nekim izvorima, osobe na terapiji antihipertenzivima, posebice  $\beta$ -blokatorima i ACE-inhibitorima imaju povećan rizik od teških perioperativnih reakcija preosjetljivosti (55, 56). U ovom istraživanju nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom s obzirom na prisutnu hipertenziju. Također, nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom s obzirom na prisutan dijabetes. U istraživanju je uočena značajna povezanost između pozitivnih kožnih testova (*prick* i intradermalni) na etomidat i postojanja autoimune bolesti, što se zbog malog broja ispitanika i zbog nedostatka većih istraživanja koji bi to potkrijepili, ne može smatrati klinički značajnim rezultatom. U ovom istraživanju nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom s obzirom na preosjetljivost na inhalacijske alergene. Iako je u istraživanju uočena značajna povezanost između pozitivnog *prick* testa na vekuronij i preosjetljivosti na nutritivne alergene, preosjetljivost na nutritivne alergene ne smatra se rizičnim čimbenikom za reakcije preosjetljivosti na lijekove koji se koriste u anesteziji, što potkrepljuju i rezultati drugih istraživanja koja nisu ustanovila povezanost preosjetljivosti na nutritivne alergene i preosjetljivosti na lijekove koji se koriste u anesteziji (13, 48, 53). Uočena je značajna povezanost između pozitivnog *prick* testa na etomidat i zabilježenog perioperativnog spazma dišnih putova. Istraživanjem slučajeva perioperativnog bronhospazma u Australiji dobiven je podatak da je većina svih bronhospastičnih reakcija pseudoalergijske prirode i da su uglavnom uzrokovane iritacijom dišnog puta endotrahealnim tubusom, pomakom endotrahealnog tubusa ili aspiracijom želučanog sadržaja (57). Prema izvoru objavljenom 1983. etomidat je proglašen lijekom niskog potencijala za izazivanje teških perioperativnih reakcija preosjetljivosti i njegova se primjena čak preporučuje u pacijenata s povišenim rizikom od perioperativne reakcije preosjetljivosti (atopičari, osobe s dokumentiranom teškom perioperativnom reakcijom preosjetljivosti u prošlosti) (58). Zbog nedostatka većih istraživanja koji bi potkrijepili rezultat dobiven u ovom istraživanju, isti se, prvenstveno zbog malog broja ispitanika, ne može smatrati klinički značajnim. Također, u ovom je istraživanju uočena značajna povezanost između pozitivnih kožnih testova na pojedine lijekove i izostanka nekog od oblika perioperativne reakcije preosjetljivosti, ali se ti rezultati mogu objasniti malim brojem ispitanika. U istraživanju je zamijećena značajna povezanost između pozitivnog intradermalnog testa na fentanil i zabilježene perioperativne anafilaksije. Četiri istraživanja opisuju perioperativnu reakciju tipa anafilaktičke reakcije i u sva četiri tipa

najuočljiviji klinički znakovi bili su urtikarija i teška hipotenzija, a kasnije je dobiven pozitivan intradermalni test na fentanil (59, 60, 61, 62). Navedeni slučajevi upozoravaju na činjenicu da se reakcije preosjetljivosti na fentanil, unatoč tome što se smatraju rijetkima, ipak događaju i da mogu biti vrlo ozbiljne.

## 6. ZAKLJUČAK

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

1. Prema anamnestičkim podacima, vjerojatan uzročnik većine prethodnih perioperativnih reakcija preosjetljivosti bio je rokuronij.
2. Zabilježen je veći postotak pozitivnih intradermalnih testova na ispitivane lijekove u odnosu na *prick* testove. Najveći postotak pozitivnih intradermalnih testova zabilježen je na rokuronij.
3. Nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom u odnosu na spol, unatoč tome što je većina ispitanika u cjelokupnom istraživanju kao i među pozitivnim ishodima testiranja ženskog spola.
4. Nije zamijećena značajna razlika u dobi ispitanika u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test.
5. Nije zamijećena značajna razlika u vremenskom razmaku od posljednje perioperativne reakcije preosjetljivosti u odnosu na negativan ili pozitivan kožni test.
6. Uočena je značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim *prick* testom na etomidat i pozitivnim intradermalnim testom na etomidat s obzirom na prisutne autoimune bolesti.
7. Nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom s obzirom na druge komorbiditete, uključujući hipertenziju i dijabetes.
8. Osim uočene značajne povezanosti između pozitivnog *prick* testa na vekuronij i istodobne preosjetljivosti na nutritivne alergene, nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s pozitivnim kožnim testom s obzirom na preosjetljivost na inhalacijske ili nutritivne alergene,
9. Uočena je značajna povezanost između pozitivnog *prick* testa na etomidat i zabilježenog perioperativnog spazma dišnih putova.
10. Uočena je značajna povezanost između pozitivnog intradermalnog testa na fentanil i zabilježene perioperativne anafilaksije.
11. Nije zamijećena značajna razlika u raspodjeli ispitanika s drugim zabilježenih oblicima perioperativnih reakcija preosjetljivosti, uključujući hipotenziju, hipertenziju, perioperativni angioedem i kožne promjene u odnosu na pozitivan kožni test.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je utvrditi postotak ispitanika s pozitivnim kožnim testom te ispitati povezanost rezultata s težinom prethodne reakcije, vremenskim razmakom od reakcije, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene, dobi i spolom.

**Nacrt studije:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su pacijenti testirani na preosjetljivost na intravenske anestetike i neuromuskularne blokatore u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek u razdoblju od listopada 2016. godine do kraja prosinca 2020. godine. Ukupan broj ispitanika je 50, a podatci prikupljeni iz medicinske dokumentacije (demografski podatci, komorbiditeti, podatci o preosjetljivosti na druge alergene i o prethodnim reakcijama vezanim uz anesteziju te ishodi kožnih testova) analizirani su u odnosu na ishod testiranja.

**Rezultati:** Zabilježen je veći postotak pozitivnih intradermalnih testova u odnosu na *prick* testove, a najviše je pozitivnih intradermalnih testova na rokuronij. Nađena je povezanost između sljedećih varijabli: pozitivnog *prick* testa na vekuronij i istodobne preosjetljivosti na nutritivne alergene; pozitivnih kožnih testova na etomidat i postojanja autoimune bolesti; pozitivnog *prick* testa na etomidat i zabilježenog perioperativnog spazma dišnih putova; pozitivnog intradermalnog testa na fentanil i zabilježene perioperativne anafilaksije. Nije uočena značajna razlika drugih varijabli u odnosu na ishod testiranja.

**Zaključak:** Ova presječna studija potvrdila je da su neuromuskularni blokatori, u usporedbi s intravenskim anesticima, češći uzročnici perioperativnih reakcija preosjetljivosti. Iako je uočena značajna povezanost određenih pozitivnih kožnih testova i nekih od promatranih varijabli, zbog malog broja ispitanika ove bi rezultate trebalo uzeti sa zadržkom.

**Ključne riječi:** intravenski anestetici; kožni test; neuromuskularni blokatori; preosjetljivost

## 8. SUMMARY

Outcomes of hypersensitivity testing to intravenous anesthetics and neuromuscular blockers

**Objectives:** The aim of this study was to analyze the percentage of subjects with positive skin tests and to evaluate the relationship between the results of intravenous anaesthetics and neuromuscular blockers hypersensitivity testing and the demographic characteristics, existing comorbidities, severity of previous reactions, the time interval from last reaction, and the presence of hypersensitivity to other allergens.

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

**Subjects and methods:** The subjects were patients tested for hypersensitivity to intravenous anaesthetics and neuromuscular blockers in Clinical Pharmacology outpatient clinic at the Clinic for Internal Diseases as a part of Clinical Hospital Center in Osijek, in the period from early October 2016 to the end of December 2020. The total number of subjects was 50, and the data collected from the medical records of each patient included demographic data, existing comorbidities, data on hypersensitivity to other allergens, data on perioperative hypersensitivity reactions, and outcomes of prick and intradermal testing on intravenous anaesthetics and neuromuscular blockers. The collected data were analyzed in relation to the outcome of testing.

**Results:** There was a higher percentage of positive intradermal tests for the tested drugs compared to the prick tests, and the highest number of positive intradermal tests for rocuronium. A significant association was found between: a positive prick test on vecuronium and hypersensitivity to nutritional allergens; positive skin tests on etomidate and autoimmune diseases; a positive prick test on etomidate and a recorded perioperative airway spasm, and also between a positive intradermal test on fentanyl and recorded perioperative anaphylaxis. Other observed variables did not show a significant difference in relation to the outcome of testing.

**Conclusion:** This cross-sectional study confirmed that neuromuscular blockers are more common causes of perioperative hypersensitivity reactions compared to intravenous anesthetics. Although a significant correlation was found between certain positive skin tests and some of the observed variables, due to the small number of subjects, clinical significance of the obtained results is uncertain.

**Keywords:** hypersensitivity; intravenous anaesthetics, neuromuscular blockers; skin test



## 9. LITERATURA

1. Savic L, Stannard N, Farooque S. Allergy and anaesthesia: managing the risk. 2020.
2. Ebo DG, Clarke RC, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review [Internet]. Vol. 123, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 May 26]. p. e38–49.
3. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. Vol. 28, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. ESMON Publicidad S.A.; 2018. p. 216–32.
4. Berger A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: What are they? [Internet]. Vol. 321, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2000 [cited 2021 Jun 9]. p. 424.
5. Turkalj M. ALERGIJSKE I PSEUDOALERGIJSKE REAKCIJE NA LIJEKOVE. Vol. 56, *Paediatr Croat*. 2012.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 21];69(4):420–37.
7. Dewachter P, Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management [Internet]. Vol. 19, *BJA Education*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 May 27]. p. 313–20.
8. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 22];123(1):e50–64.
9. Antolic Š. Ritmovi kardijalnog aresta nakon kardiokirurških operacija [Internet]. [cited 2021 Jun 9].
10. ACLS Pulseless Electrical Activity and Asystole Guide [Internet]. [cited 2021 Jun 9].
11. Suzuki M, Kawase H, Ogita A, Bito H. Skin Testing to Identify Safe Drugs for Patients with Rocuronium-Induced Anaphylaxis. *Case Rep Anesthesiol* [Internet]. 2020 Jan 29 [cited 2021 May 28];2020:1–3.
12. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions.

- Allergy Eur J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 May 31];74(10):1872–84.
13. Caffarelli C, Stringari G, Pajno GB, Peroni DG, Franceschini F, Iacono I Dello, et al. Perioperative Allergy: Risk Factors. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jul 1;24:27–34.
  14. Mertes P, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez R, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity Reactions to Neuromuscular Blocking Agents. *Curr Pharm Des*. 2008 Nov 9;14(27):2809–25.
  15. Bruschi AM, Clarke RC, Platt PR, Phillips EJ. Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blocking agent anaphylaxis [Internet]. Vol. 78, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [cited 2021 Jun 1]. p. 14–23.
  16. Harper NJN, Dixon T, Dugué, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Guidelines suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia [Internet]. Vol. 64, *Anaesthesia*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2021 Jun 1]. p. 199–211.
  17. Anderson BJ, Sinclair J. Food, fads, allergies and anaphylaxis with propofol [Internet]. Vol. 74, *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd; 2019 [cited 2021 Jun 1]. p. 1223–6.
  18. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: A review of its physiology and clinical significance [Internet]. Vol. 59, *Anaesthesia*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2021 May 27]. p. 695–703.
  19. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 May 28];68(6):702–12.
  20. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):366–8.
  21. Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease A manual for practitioners ASCIA Skin Prick Test Manual 2 Contents. 2016.
  22. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. Principles of Allergy Diagnosis. In: Middleton's Allergy Essentials: First Edition. Elsevier Inc.; 2017. p. 117–31.
  23. Božikov J. MATEMATIČKA PODLOGA KLINIČKOG PROSUĐIVANJA.
  24. Overview of skin testing for allergic disease [Internet]. [cited 2021 May 31].
  25. Raslich MA, Markert RJ, Stutes SA. Odabrane teme iz biostatistike Lessons in biostatistics. Vol. 17, *Biochemia Medica*. Medicinska naklada; 2007 Nov.

26. Ramirez LF, Pereira A, Chiriac AM, Bonnet-Boyer MC, Demoly P. Negative predictive value of skin tests to neuromuscular blocking agents. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;67(3):439–41.
27. Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel NB, Pellerin C, Malinovsky JM, Mertes PM, et al. Safety of subsequent general anaesthesia in patients allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. Vol. 120, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1437–40.
28. Leysen J, Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: Tackling an unmet need. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(8):1069–75.
29. Tornero Molina P, Rojas-Perez-ezquerria P, Noguerado-Mellado B, Baeza Ochoa de Ocariz ML, Garrido Sánchez A, Alonso Mateos M, et al. Drug challenge tests with general anesthetics: Predictive value of skin tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(2):101–7.
30. Setia MS. Methodology series module 3: Cross-sectional studies. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jun 9];61(3):261–4.
31. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Cottineau C, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 3];128(2):366–73.
32. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: A 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Jun 3];102(5):897–903.
33. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018 Jul 1;121(1):159–71.
34. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large united states referral center. *Anesth Analg* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Jun 3];113(5):1202–12.
35. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Jun 3];3(1):101-105.e1.
36. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA

- anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Jun 3];49(4):437–44.
37. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menné T, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Centre - Preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jun 3];45(10):1204–9.
38. Sadleir PHM, Clarke RC, Goddard CE, Day C, Weightman W, Middleditch A, et al. Relationship of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents, obesity, and pholcodine consumption: a case-control study. *Br J Anaesth* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jun 3];126(5):940–8.
39. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, De Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Jun 3];66(7):955–60.
40. Hashimoto M, Sato A, Tachi N, Okumura Y, Kadoi K, Harada J, et al. Two cases of rocuronium-induced anaphylaxis/ anaphylactic shock successfully treated with sugammadex. *Anesth Prog* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 4];66(3):151–5.
41. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: Incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Jun 4];110(6):981–7.
42. Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: Experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Jun 7];42(4):348–54.
43. Scolaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, McAleer PT, Nicholls KA, Rose MA, et al. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group Perioperative Anaphylaxis Investigation Guidelines. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jun 4];45(5):543–55.
44. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. Vol. 79, *British Journal of Anaesthesia*. 1997.
45. Ther JA. Skin Prick Test in the Diagnosis of Allergy in the Perioperative Period – 8 Year Experience. *J Allergy Ther*. 2014;5:5.
46. Malvik L, Pater G De, Dahle GO, Guttormsen AB. Gender specific decline in perioperative allergic reactions after withdrawal of pholcodine. *Authorea Prepr* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2021 Jun 7].

47. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics [Internet]. Vol. 12, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2012 [cited 2021 Jun 3]. p. 361–8.
48. Tamayo E, Álvarez FJ, Rodríguez-Ceron G, Gómez-Herreras JI, Castrodeza J. Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;61(8):952–3.
49. Gonzalez-Estrada A, Carrillo-Martin I, Renew JR, Rank MA, Campbell RL, Volcheck GW. Incidence of and risk factors for perioperative or periprocedural anaphylaxis in the United States from 2005 to 2014. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021 Feb 1;126(2):180-186.e3.
50. Dewachter P, Mouton-Faivre C. What investigation after an anaphylactic reaction during anaesthesia? Vol. 21, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008. p. 363–8.
51. Fisher M. Intradermal testing after anaphylactoid reaction to anaesthetic drugs: Practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intensive Care*. 1984;12(2):115–20.
52. Orihara M, Takazawa T, Nagumo K, Sakamoto S, Horiuchi T, Saito S. Interpreting the results of early skin tests after perioperative anaphylaxis requires special attention: a case report and review of literature. *J Anesth [Internet]*. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 4];34(4):624–9.
53. Low AE, McEwan JC, Karanam S, North J, Kong KL. Anaesthesia-associated hypersensitivity reactions: Seven years' data from a British bi-specialty clinic. *Anaesthesia*. 2016 Jan 1;71(1):76–84.
54. Garvey L. Old, New and Hidden Causes of Perioperative Hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016 Nov 3;22(45):6814–24.
55. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1).
56. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J [Internet]*. 2014 May 30 [cited 2021 Jun 8];7(1):9.
57. A case of persistent bronchospasm after anesthesia induction | e-journal.gr [Internet]. [cited 2021 Jun 9].
58. WATKINS J. Etomidate: an 'immunologically safe' anaesthetic agent. *Anaesthesia*. 1983;38(1 S):34–8.

59. Cummings KC, Arnaut K. Case report: Fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary edema. *Can J Anesth.* 2007;54(4):301–6.
60. Bennett MJ, Anderson LK, McMillan JC, Mark Ebertz J, Hanifin JM, Hirshman CA. Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anaesth Soc J.* 1986 Jan;33(1):75–8.
61. Fukuda T, Dohi S. Anaphylactic reaction to fentanyl or preservative. Vol. 33, *Canadian Anaesthetists' Society Journal.* 1986. p. 826–7.
62. Zucker-Pinchoff B, Ramanathan S. Anaphylactic reaction to epidural fentanyl. Vol. 71, *Anesthesiology.* 1989. p. 599–601.

**10. ŽIVOTOPIS****OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Tihana Vestić  
Datum rođenja: 12. kolovoza 1995.  
Mjesto rođenja: Slavonski Brod  
Adresa: Dr. Franje Račkog 11, 32270 Županja  
E-mail: tihana.vestic1@gmail.com  
Mobilni telefon: 0977523561

**OBRAZOVANJE**

2014. – trenutno Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet  
2010. – 2014. Prirodoslovno Matematička Gimnazija Županja  
2002. – 2010. Osnovna škola Ivana Kozarca, Županja

**IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI**

2016. Demonstrator na katedri za anatomiju  
2016. Aktivno sudjelovanje na Tjednu mozga, Osijek  
2017. Demonstrator na katedri za anatomiju  
2018. Demonstrator na katedri za farmakologiju