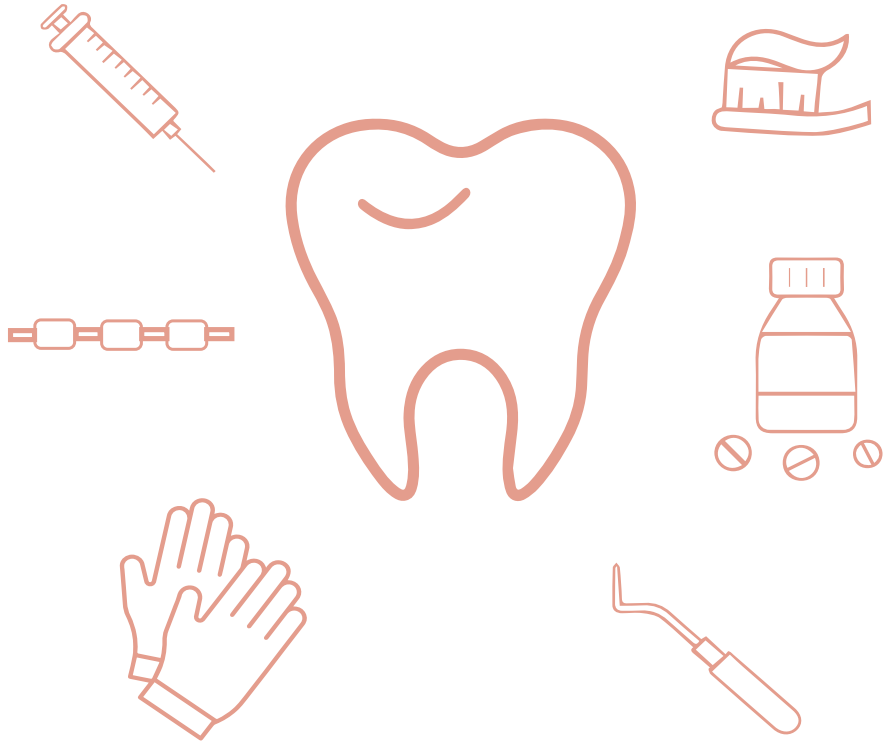


# ALERGIJA V STOMATOLOGIJI



Sestanek Alergološke sekcije SZD 13. aprila 2022 v hotelu Mons v Ljubljani so omogočili:

**El - Pharma**

**Takeda**

**Swixx Biopharma**

**Ewopharma**

**IRIS**

**Prodent International**

# Alergija v stomatologiji

**DATUM:** 13 aprila 2022 od 13. do 20. ure

**LOKACIJA:** Kongresni center hotel Mons

**KOTIZACIJA:** je ni

**ORGANIZACIJA:** Alergološka in imunološka sekcija SZD v sodelovanju s stomatološkimi strokovnimi združenji

**WWW:** <https://www.szd.si/sekcije-in-zdruzenja/klinicna-mikrobiologija-in-imunologija/alergoloska-in-imunoloska-sekcija/>

## PROGRAM

13:00	REGISTRACIJA	
14:00	Kako alergijo vidi zobozdravnik	Prof. Janja Jan
14:15	Pouk študentov dentalne medicine glede preobčutljivosti	Barbara Salobir
14:30	Kdaj zobozdravniku ni treba biti zaskrbljen glede alergije, kdaj pa	Mitja Košnik
15:00	<b>satelitski simpozij Elpharma: Zakaj je še vedno treba biti pozoren na okužbo s HIV?</b>	Prof. Janez Tomažič
15:15	Preobčutljivost za klorheksidin	Mark Kačar
15:25	Preobčutljivost za lateks	Eva Uršič Plaznik
15:35	Laboratorijsko dokazovanje preobčutljivostnih reakcij v zobozdravstvu	Urška Bidovec-Stojkovič
15:50	RAZPRAVA	
16:15	<b>satelitski simpozij: Dedni angioedem</b>	Mihaela Zidarn
16:30	ODMOR, prigrizek, kava	
17:00	Oblikovanje priporočil za obravnavo pacienta s pekočimi usti	Prof. Boris Gašpirc

17:25	Izkušnje stomatologov s preobčutljivostjo za materiale v zobozdravstvu	Prof. Ksenija Rener Sitar
17:45	Preobčutljivost v ortodontiji	Prof. Ovsenik
18:00	Naše izkušnje testiranja z dentalnimi materiali	Lidija Bojanič
18:10	Kontaktna preobčutljivost za materiale v zobozdravstvu	Prof. Tomaž Lunder
18:40	Problemi povezani z nošenjem mask in rokavic	Maja Benko
19:00	RAZPRAVA	
19:15	satelitski simpozij	
19:30	Zapleti lokalnih anestetikov	prof. Nataša Ihan Hren
19:45	Izkušnje alergologov glede preobčutljivosti za lokalne anestetike	Frosina Markoska
20:00	RAZPRAVA in Zaključek srečanja	

Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

Prof. dr. Janja Jan, dr. dent. med.

## **KAKO ALERGIJO VIDI ZOBOZDRAVNIK**

*Janja Jan, Katedra za zobne bolezni in normalno morfologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Center za zobne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

Zobozdravniki se tekom svojega dela na področju ustne votline in obraza srečujemo z različnimi obolenji. Med njimi je tudi alergija, imunsko posredovan preobčutljivostni vnetni odziv. Številne snovi (alergeni) sprožijo alergijo pri našem pacientu, najpogosteje takojšnja in pozno preobčutljivostno reakcijo. Takojšnja preobčutljivostna reakcija (tipa 1) je posredovana z IgE. Pri pozni preobčutljivostni reakciji (tipa 4) pa se limfociti T odzovejo na antigen in inducirajo kronično vnetno reakcijo. Med te spada tudi kontaktna preobčutljivost, kjer je vnetni odgovor omejen na epidermis (1).

V primeru suma na alergijsko reakcijo obravnavo pacienta prekinemo in ustrezno ukrepamo. Včasih je dovolj, da se posvetujemo z alergologom ali pacienta napotimo k osebnemu zdravniku. Drugič, kot v primeru akutne anafilaktične reakcije, pa so potrebni postopki oživljanja. Pri zakasneni reakciji je pacient lahko ordinacijo že zapustil in nas nanjo naknadno opozori (2). Vedno pomislimo tudi na možno povezavo s posegi in materiali, ki jih uporabljamo v stomatologiji. Materiali v stomatologiji lahko povzročijo težave tudi zobozdravniškemu timu, zaradi poklicne izpostavljenosti.

### **KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI**

Alergijska reakcija povzroči različne klinične znake in simptome. Postavitev prave diagnoze je zato lahko izziv. Kaže se lahko kot

urtikarija, oteklina, izpuščaji, rinoreja in tudi kot življenjsko ogrožujoča stanja z laringealnim edemom, srčno aritmijo ali anafilaksijo. Slednje sodi med urgentna stanja, ki bi ga morali prepoznati vsi zdravstveni delavci in znati pravilno ukrepati. Razvije se v minutah, značilno so prisotni znaki in simptomi prizadetosti dihal in kardiovaskularnega sistema, lahko tudi spremembe na koži ali sluznicah (3). Na področju ustne votline se alergija najpogosteje kaže kot lihenoidna reakcija, gingivostomatitis (tudi ulcerozni), pekoči občutki, heilitis, oteklina ustnic, perioralni dermatitis (2). Pacient lahko v ustni votlini zazna parestezije ali pekoče občutke, tudi brez klinično vidnih lezij (4).

#### **POSTAVITEV DIAGNOZE**

Pri postavljanju diagnoze je na začetku pomembna skrbna anamneza. Pri vsakem pacientu preverimo anamnestične podatke o možnih težavah po posegih, alergiji za zdravila, ali njihovih stranskih učinkih. Podatke občasno ponovno preverimo. Včasih pacienti tožijo o alergiji za zdravila, pa po podrobnejšem opisu ugotovimo, da sta bila prisotna le normalna reakcija ali stranski učinek. Še posebno je to opazno pri lokalnih anestetikih, analgetikih in antibiotikih, treh najpogostejših zdravilih v zobozdravstveni ordinaciji. Pri sumu na alergijo se posvetujemo z alergologom, pogosto je potrebna interdisciplinarna obravnava pacienta.

Pri nekaterih pacientih le s težavo ugotovimo, katera snov je sprožila alergični odgovor. Vzrok so lahko namreč številni alergeni, na primer v hrani, zraku, kozmetičnih sredstvih, vključno s pripomočki za vzdrževanje ustne higijene. Pa tudi v materialih, ki jih uporabljamo v stomatologiji. Po drugi strani pa nekatere snovi sprožijo odziv zaradi draženja ali toksične reakcije, kjer alergični imunski odgovor ni vključen (5).

Materiali, ki jih uporabljamo v stomatologiji, lahko sprožijo alergijsko reakcijo, pa tudi ne-alergijsko kontaktno iritacijo, ko pridejo v stik s

kožo ali ustno sluznico. Klinična slika je lahko podobna pri kroničnem mehanskem draženju, ki ga povzročajo zobje, plombe, ali proteze. Pa tudi pri parafunkcijah, drugih poškodbah in sistemskih obolenjih z znaki v ustni votlini. V literaturi ni točnih podatkov, kako pogosto naši posegi in uporabljeni materiali povzročijo neželjene stranske učinke zaradi alergije. Predpostavljajo pa, da niso zelo pogosti.

Število pacientov z alergijo se v zadnjih letih povečuje. Nekateri potrebujejo tudi dolgotrajnejše medikamentozno zdravljenje. Pri njih lahko v ustni votlini opazimo zmanjšano izločanje sline, suha usta in povišano tveganje za karies. Zato jim nudimo okrepljene preventivne ukrepe. Previdni smo tudi pri postavljanju diagnoze pri obravnavi akutne bolečine v predelu ustne votline in obraza. Pri vnetju maksilarnega sinusa ob alergiji lahko pride do prenesene bolečine na zobe, ki se izrazi kot zobobol. Napačna diagnoza lahko vodi v nepotrebne posege na zobeh.

## **NAJPOGOSTEJŠI ALERGENI**

Razvoj stroke in dentalnih materialov vpliva na najpogostejše alergene, ki lahko tekom naše obravnave sprožijo alergijske reakcije pri pacientu. Že na začetku prejšnjega stoletja je bil opisan primer alergije, ki jo je sprožila amalgamska plomba. Pri pacientu je bil prisoten stomatitis in dermatitis po spodnjih delih telesa (6).

V naši ordinaciji so lahko alergeni lateks, antibiotiki, razni plombirni materiali, dentalne zlitine, dodatki lokalnim anestetikom in druga zdravila. Glede na izsledke sistematičnih preglednih člankov so najpogostejše alergijske reakcije na amalgam, kompozite, dentalne zlitine (7), lateks, akrilat in formaldehid (8). Lateks je pogost v naših ordinacijah, saj ga najdemo v rokavicah, gumijasti opni (koferdam), elastikah, gutaperči, manšeti merilcev pritiska, stetoskopu, podvezah, povojih, i.v. katetrih, brizgah. Formaldehid je pogost vzrok alergijskega kontaktnega dermatitisa pri zobozdravniškem timu, predvsem na rokah in obrazu (9). Pogosti so tudi primeri

alergije za formaldehid pri stomatoloških pacientih, pri katerih so formaldehid vnesli v pulpino votlino. V literaturi so opisani primeri, ko je sprožil anafilaktično reakcijo, šok, ali generalizirano urtikarijo (10, 11). Tudi antiseptik klorheksidin, ki ga najpogosteje uporabljamo v obliki ustnih vod pa tudi za spiranje koreninskih kanalov, lahko sproži urtikarijo in anafilaktično reakcijo (12). Čeprav zobozdravniki dobro poznamo komplikacije do katerih lahko pride pri spiranju koreninskega kanala z natrijevim hipokloritom, pa je zanje izredno redko odgovorna alergijska reakcija. V literaturi sta opisana le dva primera alergije za hipoklorit.

## **ZAKLJUČEK**

Pomembna je preventiva, da do alergijske reakcije tekom obravnave stomatološkega pacienta sploh ne pride. Bodimo pozorni na podatke iz splošne anamneze pacienta in s testi potrjene preobčutljivosti. Ter na klinične znake in simptome, ki nakazujejo alergijo, da bomo lahko ustrezno ukrepali.

## **LITERATURA**

1. Ihan A: Osnove medicinske imunologije, Ljubljana: Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, 2020.
2. Rochford C, Milles M. A review of the pathophysiology, diagnosis, and management of allergic reactions in the dental office. *Quintessence Int* 2011;42:149-56.
3. Košnik M: Dogovor o obravnavi anafilaksije. Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2015.
4. Minciullo PL, Paolino G, Vacca M, Gangemi S, Nettis E. Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies. *Clin Mol Allergy* 2016;14:10-8.
5. Lugović-Mihić L, Ilić I, Budimir J, Pondeljak N, Mravak Stipetić M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases. *Acta Clin Croat* 2020;59:318-28.



6. Fleischmann P. Zur Frage der Gefährlichkeit Kleinster Quecksilbermengen. *Dtsch Med Wochenscher* 1928;54:304-7.
7. Schedle A, Ortengren U, Eidler N, Gabauer M, Hensten A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? *Clin Oral Implants Res* 2007;18 Suppl 3:232-56.
8. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ZE04-9.
9. Latorre N, Silvestre JF, Monteagudo AF. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:86-97.
10. Haïkel Y, Braun JJ, Zana H, Boukari A, de Blay F, Pauli G. Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant. *J Endod* 2000;26:529-31.
11. Braun JJ, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer PH, HaBkel Y, et al. Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy* 2003;58:1210-5.
12. Mueller-Wirth N, Buenter A, Jörg L, Ebo DG, Glatz M, Fernando SL, Spoerl D, Helbling A, Hausmann O, Gupta N, Pichler WJ. IgE-mediated chlorhexidine allergy-cross-reactivity with other biguanide disinfectants. *Allergy* 2020;75:3237-3247.

## **POUK ŠTUDENTOV DENTALNE MEDICINE GLEDE PREOBČUTLJIVOSTI – KAJ JIH (NA)UČIMO**

*Doc. dr. Barbara Salobir, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interne klinike, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

Pri pouku interne medicine za študente dentalne medicine imamo že vrsto let seminar o preobčutljivosti z naslovom Anafilaksija in alergije v dentalni medicini. Pod mentorstvom štirje študentje dentalne medicine pripravijo seminar, v katerem skupaj (na)učimo kolege, da je znanje, ki ga zajema ta seminar zanje ena izmed najpomembnejših tem interne medicine.

Študente dentalne medicine (na)učimo, da ob pojavu sicer redke a življenjsko ogrožajoče anafilaktične reakcije med postopki v dentalni medicini s pravilnim prepoznavanjem in ustreznimi, pravočasnimi ukrepi lahko dobesedno rešimo življenje. Pri tem je še posebej pomemben poudarek na pravočasni in pravilni uporabi adrenalina, ki je temeljeno zdravilo.

V potrditev na začetku seminarja prikažemo primer mlade ženske, ki je v Angliji še pred nekaj leti umrla na zdravniškem stolu zaradi neprepoznane in neustrezno zdravljene sistemske anafilaktične reakcije. Adrenalina ni dobila. Tragični dogodek je sprožil odziv sodnikov, da je potrebno med zobozdravniki v izogib takšnim usodnim dogodkom znanje o anafilaksiji in alergijah stalno obnavljati in da morajo biti vse zobozdravniške ordinacije opremljene z ustrežno opremo, zdravili in navodili za nudenje medicinske pomoči v takšnih primerih (1).

(Na)učimo jih, da bo z znanjem o potencialnih alergijskih reakcij na materiale in postopke v dentalni medicini ter z znanjem o ustreznih ukrepih njihovo delo varnejše in boljše. Znali bodo vnaprej

predvideti in preprečiti zgodnje in pozne alergijske zaplete po zobozdravniških posegih ter moteče alergijske reakcije pri njih samih, ki sicer lahko vodijo tudi do nezmožnosti za delo (2).

Skupaj ponovimo, da je osnova anafilaksiji in vsem alergijam preobčutljiv imunski sistem. Imunski sistem je sicer naš največji zaveznik in kot primarna obramba pred patogeni uporablja številne strategije za zagotavljanje optimalne zaščite telesa. Kadar pa je »preobčutljiv« lahko njegovi prekomerni in/ali neustrezni odzivi na lastne ali tuje antigene povzročijo veliko škodo. Kadar so antigeni lastni govorimo o avtoimunosti, kadar so tuji, pa o alergenih (3). V dentalni medicini sta od štirih preobčutljivostnih reakcij najpomembnejši takojšnja preobčutljivost (po tipu IgE), ki je osnova za anafilaksijo in pozna preobčutljivost, kjer se aktivirajo limfociti T po številnih poteh, kar je povezano s pestro klinično sliko pozne preobčutljivosti vidne tudi v dentalni medicini (4).

(Na)učimo jih, da je potrebno poznati alergene in njihovo delovanje. Skupaj ponovimo, da je večina alergenov beljakovin ali glikoproteinov z molekulsko maso od 5000 do 100 000 Da, čeprav so lahko alergeni tudi polisaharidi in snovi z nizko molekulsko maso in se morajo v telesu najprej vezati na beljakovine, včasih prej tudi presnoviti, da postanejo alergogeni. Ponovimo, da so pogosti alergeni cvetni prah, hrana, spore gliv, hišne pršice in epitelijski materiali živali, strupi žuželk; seveda tudi zdravila in biološki izdelki ter materiali, ki jih uporabljamo v medicini, še posebej stomatologiji. Posebej opozorimo, da je zelo pomembno vedno misliti na možnost alergijske reakcije na vse potencialne alergene, od zdravil do vseh pripravkov in materialov, ki se uporabljajo. Še več. Tudi na hrano se ne sme pozabiti in ob znani alergiji preveriti sestavo vsega, kar se namerava uporabiti ob postopku. Ob tem ima anamneza o znanih alergijah in alergijskih boleznih ključno vlogo.

Kot primer izpostavimo hudo sistemsko anafilaktično reakcijo na »zobno peno« uporabljeno ob zobozdravniškem posegu pri 12 letni

deklici v Avstraliji, ki se je ob ustrezni uporabi adrenalina srečno izšla in podobno zgodbo pri 11 letni deklici na zobno kremo svetovano s strani njenega zobozdravnika, ki pa se je doma kljub uporabi vseh ukrepov vključno z adrenalinom končala tragično. Šele naknadno so ob preverjanju vseh sestavin pene in zobne kreme ugotovili, da vsebujeta mlečne proteine, obe deklici pa sta bili alergični na mleko. Mamica umrle deklice si želi, da se nikomur na svetu to nebi več zgodilo. Prosi da se širi informacijo o pomenu preverjanja morebitne prisotnosti znanih alergenov v vseh pripravkih, ki se jih uporabi in/ali priporoči ob zobozdravniških posegih (4, 5).

Na koncu in nenazadnje pa jih (na)učimo, da so lahko reakcije ob zobozdravniških posegih podobne anafilaksiji, pa to niso. Ob tem izpostavimo lokalne anestetike, ki so zelo redko njeni povzročitelji, čeprav je večina napotitev na alergološko testiranje s strani zobozdravnikov prav sum na alergijsko reakcijo na lokalni anestetik (1).

Seminar vedno zaključimo tako, kot smo ga začeli. Študentje dentalne medicine večinoma svojim kolegom zaploskajo. Ne vemo ali vsakega od njih naučimo vse potrebno za varno delo v zobozdravniški ordinaciji. Zagotovo pa vsakega senzibiliziramo (upamo, da ne preveč ☺), da je znanje o anafilaksiji in alergijah pomembno za njihovo delo. In upamo, da bodo vse, kar se niso naučili ob seminarju še sami dopolnili tekom študija in kasneje. In srčno si želimo, da to ne bo na negativnih izkušnjah ob neprepoznanih, neustrezno in/ali prepozno zdravljenih alergijskih reakcijah ampak na seminarjih, kot je ta, ki ga je odlično organizirala Alergološka in imunološka sekcija SZD v sodelovanju s stomatološkimi strokovnimi združenji.

Pripis: Pouk študentov dentalne medicine o preobčutljivost v obliki seminarja poteka že več let, dobrodošle so vse povratne informacije za njegovo izboljšanje ali prenovo, ki jih lahko pošljete meni ([barbara.salobir.pulmo@kclj.si](mailto:barbara.salobir.pulmo@kclj.si)), prof. dr. Simoni Gabršček

([simona.gabrscek@kclj.si](mailto:simona.gabrscek@kclj.si)), ki je vodja predmeta Interna medicina za študente dentalne medicine ali prof. dr. Mitji Košniku ([mitja.kosnik@klinika-golnik.si](mailto:mitja.kosnik@klinika-golnik.si)), predstojniku Kateder za interno medicino Medicinske fakultete, univerze v Ljubljani.

#### **LITERATURA:**

1. <https://www.bbc.co.uk/news/uk-england-sussex-14951073>  
(Mouthwash reaction killed Brighton dental patient - BBC News)
2. Jevon P, Shamsi S. Management of anaphylaxis in the dental practice: an update. *British Dental Journal* 2020; 229: 721-8.
3. Dawn K, Grammer L. An overview of allergens. *Allergy Asthma Proc* 40:362–365, 2019.
4. Dispenza C. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc* 40:470–473, 2019.
5. News & Media - Australian Dental Association ([ada.org.au](http://ada.org.au))  
(Allergy: A dental cautionary tale)
6. Mom warns others after 11-year-old daughter dies from allergic r - KAKE (Mom warns others after 11-year-old daughter dies from allergic reaction to toothpaste, Friday, April 19th 2019, 9:51 AM CDT)

## **KDAJ ZOBOZDRAVNIKU NI TREBA BITI ZASKRBLJEN GLEDE ALERGIJE, KDAJ PA**

*Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Preobčutljivost pomeni, da se nekdo odzove na neko snov v količini, na katero se ne odzovejo zdravi posamezniki. V zobozdravstvu se uporablja kar nekaj snovi, ki lahko povzročajo preobčutljivostne reakcije. V prispevku bomo predstavili anafilaksijo in ukrepanje ob tej najtežji preobčutljivostni bolezni. Potem bomo predstavili pogostejše vzroke preobčutljivostnih reakcij po zdravljenih, ki pridejo v poštev v zobozdravstvu, predvsem analgetike, antibiotike, lokalne anestetike, dezinficiense. Opozorili bomo na pomen optimalnega vodenja drugih alergijskih bolezni, ki lahko otežujejo izvajanje zobozdravstvenih posegov, na primer nenadzorovan alergijski rinitis. Omenili bomo tudi z delom povezane preobčutljivostne bolezni zobozdravnikov. Kadar smo v dilemi, se je koristno posvetovati ali preko e-posveta ali alergološkega telefona (04-2569-227).

### **ANAFILAKSIJA**

Anafilaksija je akutna, potencialno smrtno nevarna sistemska preobčutljivostna reakcija, ki nastane zaradi obilnega sproščanja mediatorjev iz aktiviranih mastocitov in bazofilcev. Mediatorji povečajo propustnost kapilar, povzročijo edem sluznic in krčenje gladkih mišic in posledične klinične simptome. Mastocite in bazofilce lahko aktivirajo alergeni, ki se vežejo na protitelesa IgE na njihovi površini. Nekatere snovi aktivirajo mastocite in bazofilce neposredno prek specifičnih receptorjev (opiat, komplement) ali zaradi fizikalnih značilnosti (rentgenski kontrasti). V tem primeru govorimo o nealergijski anafilaksiji.

Najpogostejši vzroki anafilaksije so: strup kožekrilcev (čebel, os, sršenov), hrana (arašidi, lešniki, morski sadeži, ajda, ribe, jajca, mleko, sveže sadje, zelenjava), zdravila (penicilin, cefalosporini, kinoloni, analgetiki, mišični relaksanti).

V zobozdravstvu so pogosti vzroki anafilaksije lateks, formaldehid, klorheksidin (2,3)

**Klinična slika.** Simptomi se začnejo pojavljati nekaj minut po izpostavitvi alergenu, najbolj so izraženi po 30 do 60 minutah in trajajo nekaj ur (1). Po navadi bolnik najprej čuti grozo, začnejo ga srbeti dlani in podplati ter za ušesi. Značilni so kožni simptomi (koprivnica, angioedem), vendar je za anafilaksijo ključna prizadetost dihal in/ali obtočil. Pri dihalih nas najbolj skrbi oteklina grla, zaradi katere se lahko bolnik zaduši. Predvsem pri bolnikih z astmo lahko pride tudi do hudega bronhospazma. Kardiovaskularna prizadetost je posledica dilatacije arteriol in prestopa velike količine intravaskularne tekočine v intersticij skozi bolj prepustne venule in kapilare. Mediatorji, ki se sprostito med anafilaksijo, lahko povzročijo spazme koronarnih arterij ali akutno srčno popuščanje. Najtežje oblike anafilaksije potekajo celo brez kožne prizadetosti in celo z bradikardijo.

Akutna epizoda anafilaksije se v več kot 99 odstotkih spontano konča ugodno. Vzrok smrti med anafilaksijo je največkrat zadušitev, redkeje je smrt posledica šoka. Med anafilaksijo se lahko razvijeta srčni infarkt ali cerebrovaskularni insult, kar dodatno poslabša prognozo. Pri starejših osebah je prognoza slabša.

**Diagnoza in diferencialna diagnoza.** Po navadi anafilaksijo prepoznamo že po klinični sliki. Včasih anafilaksijo klinično težko ločimo od vazovagalne reakcije, panične reakcije, hiperventilacijskega sindroma, epilepsije in akutne koprivnice. V diagnostiki akutne epizode pomagajo anamnestični podatki o

prejšnjih alergijskih reakcijah. Pri anafilaksiji je ponavadi koža rdeča, topla, z urtikami, pulz hiter in šibek, krvni tlak nizek, včasih slišimo inspiratorni stridor pri ustih ali piski nad pljuči. Pri vazovagalni sinkopi je koža bleda in znojna, srčna akcija pa bradikardna. Pri hiperventilacijskem sindromu bolnik navaja občutek dušenja, vrtoglavost, mravljinčenje okrog ust in po okončinah ter občutek krčev. V obeh primerih ni koprivnice in angioedema. Zelo težka anafilaksija lahko ponazarja epileptični napad. Bolniki z zelo težko anafilaksijo pogosto nimajo urtik, imajo pa tonično-klonične krče, ki nastanejo zaradi hipoperfuzije možgan. Najtežje anafilaksije potekajo z bradikardijo. Če ima bolnik klinično sliko epileptičnega napada, se orientiramo po krvnem tlaku. Bolnik z anafilaksijo ima vedno nizek ali celo nemerljiv krvni tlak. Bolnik z epilepsijo ima ponavadi zelo visok krvni tlak. Pri akutni koprivnici po navadi vidimo bolnika, ki ima urtike že nekaj ur in ob tem normalno frekvenco pulza in normalen krvni tlak.

Ob akutni epizodi (2 do 6 ur po začetku reakcije) je koristno vzeti vzorec krvi, v katerem lahko pozneje izmerimo koncentracijo triptaze. S tem v dvomljivih primerih lahko razločimo med anafilaksijo in drugimi vzroki sistemskih reakcij.

**Zdravljenje.** Anafilaksija zahteva takojšnje in ustrezno zdravljenje (1). Obravnava anafilaksije se začne na mestu, kjer se postavi diagnoza. Vrstni red in nabor ukrepov prilagodimo in izvajamo glede na klinično sliko in glede na situacijo, v kateri se je anafilaksija zgodila.

**Ukrepi prvega reda.** Ko je diagnoza anafilaksije verjetna, ima intramuskularna aplikacija 0,5 mg adrenalina prednost pred vsemi drugimi ukrepi. Kadar se ne moremo odločiti, ali bolnik že potrebuje adrenalin ali še ne, mu ga damo. Pri tem lahko uporabimo manjši odmerek (0,3 mg). Vsaka zamujena minuta namreč pomeni večjo



možnost, da bo anafilaksija postala odporna na zdravljenje. Za uporabo adrenalina pri anafilaksiji ni nobene absolutne kontraindikacije. Adrenalin preko adrenergičnih receptorjev alfa zveča periferni upor, krvni pritisk, izboljša prekrvavitev srca, zmanjša angioedem. Preko adrenergičnih receptorjev beta-1 zveča srčno frekvenco, izboljša krčljivost srca, preko adrenergičnih receptorjev beta-2 pa širi dihalne poti in preprečuje sproščanje histamina iz mastocitov in bazofilcev. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema in sicer: hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, dispnea, stridor, piskanje, cianoza, hipotenzija, kolaps, huda bradikardija in/ali odpoved srca. Adrenalin se aplicira v zgornjo lateralno stran stegna, ker je od tu sistemska absorpcija veliko hitrejša, kot na drugih mestih. Pri otrocih je odmerjanje glede na telesno težo, 0,01 mg na kg telesne teže, do maksimalnega enkratnega odmerka, ki je 0,5 mg. Aplikacija adrenalina se lahko ponavlja na 5- 10 minut, če je to potrebno. Intravenozno se aplicira adrenalin ob hudi anafilaksiji, ki je neodzivna na zdravljenje z bolusi tekočine in adrenalin dvakrat dan v mišico. Intravenski odmerek adrenalina je od 0,1 do 5 µg/kg/min. Ob tem naj bo bolnik na trajnem monitoringu z EKG, pulzno oksimetrijo in neinvazivnim RR. Intravenski adrenalin namreč lahko povzroči hudo hipertenzijo, ishemijo miokarda in maligne aritmije.

**Ukrepi drugega reda.** Čimprej si zagotovimo pomoč. Na terenu pokličemo reševalno službo (telefonska številka 112), v bolnišnici aktiviramo reanimacijsko ekipo. Bolnika položimo na hrbet in dvignemo noge (Trendelenburgov položaj); če težko diha, ga damo v polsedeči položaj; če bruha, ga damo leže na bok. Nosečnica z anafilaksijo naj leži na levem boku. Če je možno, prekinemo stik z alergenom: npr. preprečiti je treba nadaljnjo izpostavljenost alergenu (prenehati injicirati zdravilo, oplakniti usta). Ocenimo

dihanje, cirkulacijo, zavest. V primeru srčno-dihalne odpovedi izvajamo postopke oživljanja. Damo kisik preko maske z velikim pretokom (vsaj 40%), ali preko nosnega katetra 6-10 L/min. Damo intravensko tekočino, najbolje kristaloide, v bolusu, v odmerku 20 ml/kg. Če je potreba po tekočinah večja kot 40 ml/kg, dodamo inotropno podporo.

**Ukrepi tretjega reda.** Antihistaminiki oziroma H1 antagonisti so kompetitivni antagonisti histamina, le enega od mediatorjev anafilaksije. Zdravilo precej učinkovito zmanjša srbež, ni pa dokazov, da bi bilo učinkovito pri anafilaksiji. Ob začetnih znakih sistemske preobčutljivostne reakcije lahko bolnik zaužije 2 tableti peroralnega antihistaminika (25). Glukokortikoidi začnejo delovati nekaj ur po aplikaciji. Njihova vloga v zdravljenju anafilaksije nikoli ni bila dokazana. Dobro delujejo npr. za preprečevanje velike lokalne reakcije po piku žuželke. Običajen peroralni odmerek je 64 mg metilprednizolona ali 80-125 mg i.v. Predhodno zdravljenje z antagonisti beta receptorjev lahko oteži zdravljenje anafilaksije. V tem primeru lahko ob znižanem krvnem tlaku in neučinkovitosti adrenalina apliciramo intravenozno glukagon (0,025-0,1 mg/kg telesne teže, najvišji enkratni odmerek je 1 mg).

Obravnava bolnika po akutni fazi anafilaksije. Po anafilaksiji je primerno bolnika sprejeti v bolnišnico. Nestabilne bolnike ali bolnike s podaljšano simptomatiko je treba nadzirati na intenzivnem oddelku. Po odpustu se bolnika usmeri k alergologu.

## **PREOBČUTLJIVOST ZA ZDRAVILA, KI SE UPORABLJAJO V ZOBOZDRAVSTVU**

**Antibiotiki.** Pogostost preobčutljivosti za antibiotike je močno precenjena. Le 10-20% tistih, ki navaja zaplete ob prejemanju antibiotikov, je res alergičnih, pa še pri teh je po navadi alergijska reakcija blaga. Alergija se pogosto pokaže z makulopapuloznimi

izpuščaji po več dneh prejetanja, izpuščaji pa trajajo še več dni po prenehanju jemanja antibiotika. Nastanek izpuščaja je posledica kasne preobčutljivosti (tip IV). Pri teh bolnikih se ni treba bati anafilaksije.

Anafilaksija ali takojšnja koprivnica po antibiotikih sta redki, vendar je pri taki anamnezi potrebna velika previdnost.

Kadar bolniku želimo predpisati antibiotik, in bolnik reče, da je »alergičen«, ga je najprej treba vprašati, kako je ta »alergija« izgledala in če so mu to alergijo s testi potrdili. Velikokrat se diagnoza »alergije« vleče iz zgodnje otroške dobe, ko so se ob prebolevanju okužbe pojavili izpuščaji, zaradi hkratnega prejemanja antibiotika pa se je te izpuščaje (ki so ponavadi v sklopu virusnih okužb) pripisalo antibiotikom. Če se bolnik zapleta spomni, naj opiše, kako je potekal. Opiše naj klinično sliko (kožna simptomatika, tip izpuščaja (urtika, makulopapulozen), srbež, luščenje kože, morebitni sistemski simptomi), kako hitro po stiku za alergenom se je reakcija začela, koliko časa je trajala, kakšni so bili ukrepi, ali je bila potrebna zdravniška pomoč.

Naslednji koristen korak je pregled izdanih zdravil. Neredko pri bolniku, ki trdi, da je »alergičen za penicilin«, ugotovimo, da je v preteklih letih imel predpisan penicilinski antibiotik in ga je prejemal ter ob tem ni imel težav.

Če je indiciran beta laktam, bolnik pa navaja neprepričljivo anamnezo preobčutljivosti ali pa anamnezo kožne reakcije po penicilinskem antibiotiku, bolniku lahko predpišemo cefalosporin, seveda ga pa usmerimo k alergologu, da se v doglednem času diagnoza alergije za penicilin potrdi ali ovrže. Če pa anamneza govori v prid anafilaksiji, potem predpišemo antibiotik, ki ni beta laktam.

**Analgetiki.** Acetilsalicilna kislina in nesteroidni antirevmatiki, najbolj pa pirazolonski analgetiki, povzročajo psevdoalergijsko reakcijo zaradi zaviranja aktivnosti encima ciklooksigenaze-1 (COX-1). Lahko povzročijo koprivnico in angioedem, anafilaktoidno reakcijo ali katastrofalno poslabšanje astme (4). Po reakciji na eno od teh zdravil je treba bolniku odsvetovati vsa zdravila iz omenjenih skupin. Ti bolniki brez tveganja navzkrižne preobčutljivosti zanesljivo prenašajo centralne analgetike. Večina prenese tudi paracetamol. Bolje kot nesteroidne antirevmatike ti bolniki prenesejo selektivne zaviralce ciklooksigenaze COX-2.

Nekateri bolniki imajo anafilaktično reakcijo po samo enem analgetiku (najpogosteje so to natrijev diklofenak, pirazoloni in paracetamol). Pri teh bolnikih gre verjetno za alergijsko senzibilizacijo.

**Splošni anestetiki.** Med uvodom v splošno anestezijo anafilaktično reakcijo največkrat povzročijo mišični relaksanti, ki imajo zaradi velike simetrične molekule lastnost popolnega (dvovalentnega) alergena. Med mišičnimi relaksanti ni popolne navzkrižne reaktivnosti. Alergijo med splošno anestezijo lahko povzročijo tudi klorheksidin, antibiotiki, lateks.

**Lokalni anestetiki.** Večina zapletov pripisanih lokalnim anestetikom se zgodi pri zobozdravstvenih posegih. Podrobneje so ti zapleti in diagnostični postopek opisani v posebnih poglavjih tega zbornika. Od zdravnika, ki se mu je zgodila neugodna reakcija pri posegu v lokalni anesteziji, alergologi pričakujemo sledeče:

- opis reakcije (koliko časa po aplikaciji lokalnega anestetika, simptomi in znaki (barva kože, opis morebitnega izpuščaja, ocena dihanja, frekvenca pulza), čez koliko časa je reakcija izzvenela)
- morebitna intervencija (Trendelenburgov položaj, dajanje zdravil)

- katero zdravilo (lokalni anestetik) je bolnik dobil, ali je dobil že kakšna druga zdravila (premedikacija z antibiotikom, analgetikom), druge substance, ki so se uporabljale med posegom (formaldehid, glukokortikoidi, lateks, gutta percha, klorheksidin...

### **REDKI VZROKI ANAFILAKSIJE PRI ZBOZDRAVNIKU**

Pogostost senzibilizacije s klorheksodonom ni majhna, alergijske reakcije pa so kljub temu redke. Med zdravimi študenti prvega letnika dentalne medicine so ugotovili 5% takih, ki so imeli prisotna IgE proti klorheksidinu (4). Opisani pa so redki primeri anafilaksije po klorheksidinu v ustnem dezinficiensu (5). Opisali so nekaj primerov anafilaksije zaradi alergije za alginat v masi za dentalni odtis (6). Persulfati so prisotni v čistilih za zobne proteze (7).

### **KDAJ SE ALERGIJE ZA ZDRAVILA NI TREBA BATI**

Večkrat vidimo bolnike, ki so jih k alergologu za opredelitev do prenašanja lokalnih anestetikov, cepiv ali zdravil napotili zgolj zato, ker imajo neko drugo alergijsko bolezen ali kronično koprivnico. Bolniki z alergijskim rinitisom, alergijsko astmo, pa tudi bolniki z anafilaksijo po poznanem alergenu (npr. pik žuželke, hrana) niso nič bolj nagnjeni k alergiji za zdravila, kot to velja za splošno populacijo, torej bolnik lahko potrebna zdravila dobi brez zadržka.

Kronična koprivnica pa sploh ni alergijska bolezen. Bolniki s kronično koprivnico imajo zgolj kožno simptomatiko, ta nikoli ne napreduje v anafilaksijo. Bolniki s kronično koprivnico slabše prenašajo analgetike, ki so zaviralci COX-1. Ta zdravila jim lahko poslabšajo koprivnico, zato jim raje predpišemo paracetamol, centralne analgetika ali zaviralce COX-2. Predpis oziroma uporaba drugih zdravil pa ni problematična. Kronična urtikarija se lahko poslabša tudi ob vnetju, zato nas ne preseneti poslabšanje oziroma izbruh urtik po bolj agresivnih zobozdravstvenih posegih.

## **ALERGIJSKE BOLEZNI, KI LAHKO MOTIJO IZVEDBO ZOBOZDRAVSTVENEGA POSEGA**

Najpogostejša alergijska bolezen je alergijski rinitis, prevalenco ocenjujejo med 15 in 30%. Občasni alergijski rinitis je največkrat posledica preobčutljivosti za cvetni prah, trajni alergijski rinitis pa je posledica preobčutljivosti za pršico, živalske alergene in plesni. Ob inhalaciji alergena pride do degranulacije mastocitov in bazofilcev. Pri občasnem rinitisu so simptomi v največji meri posledica delovanja histamina, ki se sprosti iz mastocitov in bazofilcev. Simptomi so burni. Bolnik kiha v salvah, iz nosu mu teče voden izcedek, srbita ga nos in žrelo. Bolniki s pelodnim rinitisom pogosto razvijejo tudi sindrom alergije v ustih zaradi navzkrižne reaktivnosti z alergeni hrane. Ob uživanju svežega koščičastega sadja ali oreškov jih srbita usta. Pri trajnem alergijskem rinitisu prevladuje alergijsko vnetje, za katerega so značilni eozinofinci. V ospredju je oteklina nosne sluznice. Simptomi niso tako dramatični kot pri pelodnem rinitisu. Bolniki ovirano dihajo skozi nos. Ker sluz zateka nazaj v žrelo, bolnik pogosto toži zaradi dražečega kašlja.

Bolnik s slabo nadzorovanim alergijskim rinitisom ima težave med zobozdravstvenim posegom. Nezadržne epizode kihanja pri bolniku s senenim nahodom motijo delo zobozdravnika. Zatekanje sluzi iz nosu v žrelo draži na kašelj. Če je nos slabo prehodan, bolnik diha skozi usta, zato je epiglotis odprt in slina ter voda zatekata v grlo, kar sproža kašelj.

Pri bolniku s sezonskim rinitisom je smotrno zobozdravstvene posege načrtovati v času, ko ni sezone cvetenja. Sicer pa je bolniku z alergijskim rinitisom za svetovati, da pred obiskom pri zobozdravniku res skrbno prejema zdravila za alergijski rinitis, da je bolezen nadzorovana. Daleč najučinkovitejše zdravilo za alergijski rinitis je lokalni nosni glukokortikoid, ki pa ga mora bolnik prejemati redno, vsak dan. Poln učinek zdravila pričakujemo po nekaj tednih (vsaj dveh). Lokalni nosni glukokortikoidi blažijo alergijsko vnetje in

s tem izboljšajo prehodnost nosu. Tablete z antihistaminskim učinkom so šibkejša zdravila, ki predvsem delujejo na simptomatiko srbeža, kihanja in vodenege izcedka, ne vplivajo pa na mašenje nosu. Če je treba nos odmašiti neposredno pred posegom, uporabimo dekongestivne kapljice.

Alergijski rinitis je zelo neprijetna bolezen, če jo ima zobozdravnik. Težko je delati, če kihanš, če ti teče iz nosu. Za seneni nahod je značilen tudi močan srbež oči in fotofobija. Sekrecija iz nosu je še bolj moteča pri uporabi obrazne maske. Zato tudi za zobozdravnika velja, da naj z rednim prejetanjem zdravil bolezen drži čim bolj pod nadzorom. Velikokrat nadzor alergijskega rinitisa izboljšamo, če bolnika dodatno zdravimo s specifično imunoterapijo.

### **POKLICNA ALERGIJA PRI ZOBOZDRAVSTVENIH DELAVCIH**

Lateksne rokavice povzročajo takojšnjo preobčutljivost za lateks, ki se kaže s kontaktno urtikarijo ali celo z astmo. Večina preobčutljivostnih poklicnih bolezni pa so kontaktni dermatitis, ki so opisani v prispevku o kasni preobčutljivosti.

### **STROKOVNI POSVETI**

Kadar zobozdravnik ni siguren, kako bi se odločil pri svojem pacientu s sumom na preobčutljivost, predlagamo strokovni posvet. V določenih primerih je smotrno bolnika napotiti na reden pregled k alergologu (anamneza preobčutljivosti za zdravila, anafilaksijo po zobozdravstvenem posegu). Precejkrat je smotrno narediti e-posvet. Predvsem so za e-posvet primerni pacienti, kjer odgovor potrebujemo v nekaj dneh. Za nujne posvete pa imamo na Kliniki Golnik v rednem dnevem času tudi možnost telefonskega posveta (04-2569-227). Bolniki z dermatitisom in bolniki s sumom na alergijski kontaktni stomatitis pa sodijo v obravnavo na Dermatološko kliniko.

## LITERATURA

1. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V, Vesel T, Avčin T et al. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik 2015. <http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2014/06/ANAFILAKSIJA-BROSURA.pdf> (Datum dostopa: 19. 3. 2022)
2. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol.* 2005 Sep;153(3):479-85.
3. Scott A, Egner W, Gawkrödger DJ, Hatton PV, Sherriff M, van Noort R, Yeoman C, Grummitt J. The national survey of adverse reactions to dental materials in the UK: a preliminary study by the UK Adverse Reactions Reporting Project. *Br Dent J.* 2004 Apr 24;196(8):471-7.
4. Chong BS, Abdullah D, Liew AKC, Khazin SM. Chlorhexidine hypersensitivity. *Br Dent J.* 2021 Mar;230(5):273.
5. Gu JQ, Liu S, Zhi YX. Provocation Test-Confirmed Chlorhexidine-Induced Anaphylaxis in Dental Procedure. *Chin Med J (Engl).* 2018 Dec 5;131(23):2893-2894.
6. Gangemi S, Spagnolo EV, Cardia G, Minciullo PL. Fatal anaphylactic shock due to a dental impression material. *Int J Prosthodont.* 2009 Jan-Feb;22(1):33-4.
7. Hoekstra M, van der Heide S, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Anaphylaxis and severe systemic reactions caused by skin contact with persulfates in hair-bleaching products. *Contact Dermatitis.* 2012 Jun;66(6):317-22.



## PREOBČUTLJIVOST ZA KLOORHEKSIDIN

*Mark Kačar. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Klorheksidin je zaradi širokega spektra delovanja in dobre tolerabilnosti z redkimi stranskimi učinki eno najpogosteje uporabljenih sredstev za razkuževanje v zdravstvu. Največkrat ga najdemo v obliki soli – klorheksidinijev glukonat, diglukonat ali acetat-, raztopljenih v vodi ali alkoholu. Te soli pri fiziološkem pH sprostijo klorheksidin, ki je izrazito pozitivno nabit in se veže na negativno nabite membrane bakterij, kvasovk in virusov.

V zdravstvu klorheksidin najpogosteje najdemo v razkužilnih robčkih, uretralnih gelih, ustnih vodících, in medicinskih pripomočkih, kot so prevlečeni žilni katetri. Poleg tega pa najdemo klorheksidin vedno pogosteje tudi v izdelkih za osebno nego, bodisi kot primarno učinkovino, bodisi kot konzervans.

Klorheksidin je lahko povzročitelj zgodnjih (tip I) ali kasnih (tip IV) preobčutljivostnih reakcij. Zgodnje reakcije so posledica predhodne senzitivizacije s klorheksidinom, ki zaradi njegove razširjenosti lahko nastopi tudi v domačem okolju. Pri ponovnem stiku s klorheksidinom se razvije zgodnja preobčutljivostna reakcija, ki je lahko blaga in prizadene predvsem kožo, lahko pa se razvije potencialno smrtonosna multisistemska reakcija s prizadetostjo dihal in krvožilnega sistema – anafilaksija.

Klinična slika preobčutljivosti za klorheksidin je odvisna od vrste stika – pri intravenskem vnosu (npr. prevlečeni katetri) večinoma nastopi reakcija v trenutku, medtem ko pri stiku prek kože ali sluznic pride do 10-50 minutnega zamika. Praviloma (a vsekakor ne vedno) so reakcije hujše po intravenskem vnosu.

Anafilaksija na klorheksidin je najpogostejša perioperativno (do 9% vseh perioperativnih anafilaksij) oz. periproceduralno (npr. cistoskopija). O anafilaksiji so le redko poročali po uporabi antiseptičnih krem, pršil in pastil, ki so v prosti prodaji. Do sedaj ni bilo poročila o anafilaksiji po kontaktu s klorheksidinom v kozmetiki. Poleg anamneze sta za diagnostiko preobčutljivosti na klorheksidin ključna kožni vbodni test ter meritev specifičnih IgE proti klorheksidinu. Na Kliniki Golnik določamo preobčutljivost za klorheksidin s fluorescentno encimsko imunsko metodo (FEIA, ImmunoCAP, sistem druge generacije) prizvajalca Phadia, Švedska.

V našo analizo smo vključili vse bolnike, ki so imeli opravljeno meritev specifičnih IgE proti klorheksidinu med leti 2016 in 2022 (n=569). Bolniki so bili bodisi napoteni v našo alergološko enoto (n=375), bodisi je bila meritev opravljena med obiskom druge ambulate ali med hospitalizacijo na UKPA Golnik (n=109), 80 vzorcev je bilo poslanih iz pediatrične klinike (bolnike so obravnavali sami), po en vzorec pa je bil poslan iz splošnih bolnišnic Izola, Murska Sobota in Topolšica. Poleg tega sta po en vzorec poslala tudi Inštitut za sodno medicino Ljubljana ter ZD Murska Sobota. Med vzorci smo beležili 13 duplikatov ter en triplikat meritev za istega bolnika. Med temi smo beležili dve negativizaciji predhodno pozitivnega testa, dve pozitivizaciji predhodno negativnega testa, dva pozitivna testa sta ostala pozitivna, preostalih 8 negativnih testov pa je bilo brez spremembe.

Med 569 pregledanimi bolniki jih je imelo 35 (6.0%) pozitivne sIgE za klorheksidin (nad 0.35IU/ml). Po izključitvi pediatričnih bolnikov, ki so obravnavani ločeno na pediatrični kliniki UKCL (n=2) smo analizirali medicinsko dokumentacijo preostalih bolnikov. Pozitivne sIgE je imelo 10 žensk in 23 moških, mediana starost 61 (razpon 35-83) let, mediani čas od reakcije do pregleda 87 (razpon 17-4749) dni.

Okoliščine reakcije smo opredelili kot »med splošno anestezijo (SA)« (n=23, 65.7%), »med posegom brez splošne anestezije (LA)« (n=6, 18.2%) in »idiopatsko (ID)« (n=4, 12.1%), kjer ni bilo časovne povezave med reakcijo in stikom z alergenom. Preiskovance smo tako razvrstili zaradi predvidenih razlik med načinom vnosa alergena (intravensko pri operacijah v splošni anesteziji, transkutano in transmukozno pri cistoskopiji ter posegih v spinalni/lokalni anesteziji, neznano pri idiopatskih reakcijah). Bolnike s sumom na idiopatsko reakcijo smo izključili iz nadaljnjih analiz zaradi pomanjkljivih podatkov.

Uporabili smo Kolmogorov-Smirnov Z test za primerjavo distribucij med preiskovanima skupinama, nakar smo uporabili Studentov t-test za normalno razporejene ter Mann-Whitneyev U test za nenormalno razporejene podatke.

	splošna anestezija	lokalna/spinalna anestezija, cistoskopija	idiopatsko
število (od tega žensk)	23 (8ž)	6 (0ž)	4 (2ž)
povprečna starost (leta)	58.7	59	52.3
median čas od reakcije do pregleda (dni)	78	98	54.5
povprečni čas od stika do reakcije (min)	13.2	41	/ <sup>1</sup>
kožna simptomatika	78%	100%	100%

dihalna simptomatika	35%	17%	50%
kardiocirkulatorna simptomatika	78%	17%	75%
mediana stopnja anafilaksije po R&M	2**	1**	3
slgE proti klorheksidinu [IU/mL]	8.1	1.0	0.9
nivo triptaze ob reakciji	29.9 (1.68-107)	30.9 (8.0-53.9) <sup>2</sup>	/ <sup>3</sup>
sprožilec klorheksidin	10 (43.5%)	5 (83%)	0

*Tabela 1 primerja demografske, klinične in laboratorijske značilnosti med tremi populacijami preiskovancev; <sup>1</sup> pri idiopatskih reakcijah ni znan sprožilec in čas od stika z le-tem; <sup>2</sup> v tej kategoriji smo prejeli le dva vzorca triptaze ob reakciji. <sup>3</sup> v tej kategoriji ni bil poslan noben vzorec krvi ob reakciji. \*\* Med skupinama je bila statistično pomembna razlika v stopnji anafilaksije ( $p=0.0017$ )*

Iz rezultatov je razvidno, da je skupina SA povezana s hujšim potekom, kar odraža višja ocena po Ring in Messmerju, nakazujeta se tudi trend h krajšemu času od stika do reakcije ter k višji ravni specifičnih IgE proti klorheksidinu v skupini SA.

Pa zaključenem diagnostičnem postopku je imelo klorheksidin kot edini verjetni sprožilec reakcije kar 83% preiskovancev v skupini LA, v skupini SA le 43.5%, v skupini idiopatskih reakcij pa kljub pozitivnim slgE ni noben preiskovanec prejel diagnoze preobčutljivosti za klorheksidin.

Klorheksidin je zaradi svoje univerzalne uporabnosti prisoten pri skoraj vsakem posegu v (zobo)zdravstvu, kar pomeni, da pride v stik z njim (in ima posledično možnost tvoriti protitelesa IgE proti njemu) dober del populacije. Seveda sensibilizacija (t.j. tvorba IgE) za določen alergen še ne pomeni preobčutljivosti, kar je razvidno tudi iz naše majhne retrospektivne raziskave. Od 35 bolnikov s potrjenimi IgE proti klorheksidinu jih je imelo 15 postavljeno diagnozo preobčutljivosti.

Kljub široki razširjenosti klorheksidina v izdelkih za vsakdanjo rabo nismo odkrili niti enega primera alergijske reakcije po vnosu v domačem okolju. Lahko, da se med primeri »idiopatske« reakcije skrivajo primeri preobčutljivosti za te izdelke, verjetno pa je v igri tudi pristranskost pri izbiri, saj so v specialistično alergološko ambulanto praviloma napoteni le bolniki s hujšimi simptomi (ki nastopijo po stiku z višjimi koncentracijami ali po neposrednem intravaskularnem vnosu).

Naša študija potrjuje, da je klinična slika blažja pri reakcijah po transkutanem ali transmukoznem vnosu klorheksidina, vseeno pa lahko tudi pri teh posegih (ki so pogosto opravljene ambulantno) lahko pride do življenje ogrožujoče reakcije. V primeru le-te je nujno hitro prepoznavanje in aplikacija adrenalina.

## ZOBOZDRAVSTVO IN PREOBČUTLJIVOST ZA LATEKS

*Eva Uršič Plaznik. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Lateks iz naravne gume (NRL) je pridobljen iz ekstrakta soka kavčukovca in je široko uporabljen v različnih panogah, med drugim ga vsebuje tudi prek 40000 medicinskih proizvodov. Lateks sestavlja 256 proteinov, od katerih je 15 potencialnih alergenov (Hev b 1 – Hev b 15). Alergija za lateks (NRLA) se je ob razširjeni uporabi osebne varovalne opreme, kot preventivi širjenja virusa HIV, najbolj razmahnila v 80.-90. letih prejšnjega stoletja. Pomembno je vplivala na zdravje tudi zobozdravstvenih delavcev, kjer je bila uporaba zaščitnih rokavic med najbolj razširjenimi. Pri zdravstvenih delavcih je bila pomembna predvsem izpostavljenost prek zraka, z vdihavanjem z lateksom kontaminiranega smukca iz rokavic, pri pacientih pa parenteralna izpostavljenost pri operativnih posegih. Z NRLA smo v zadnjih desetletjih pridobili mnogo izkušenj, incidenca pa se je ob boljši informiranosti ter izogibanju uporabe produktov iz lateksa v zdravstvu pomembno zmanjšala. Tako danes že večina zobozdravstvenih ordinacij uporablja rokavice iz alternativnih materialov. Ob pojavu epidemije Covid-19 se je uporaba osebne varovalne opreme nekoliko bolj razširila tudi med splošno populacijo. (1,2,4, 8)

### **EPIDEMIOLOGIJA, DEJAVNIKI TVEGANJA**

Osebe s pogostejšim in intenzivnejšim stikom s proizvodi iz NRL imajo višje tveganje za razvoj senzibilizacije za lateks in NRLA. Tako je senzibilizacija pogostejša med zobozdravniki in zobozdravstvenimi asistenti. Na drugi strani pa zobozdravstveni posegi predstavljajo pomembno tveganje za razvoj NRLA pri pacientu, saj tanek in dobro

prekrvavljen epitelij ustne mukozne membrane omogoča senzibilizacijo ob neposrednem stiku z materiali NRL. (2,4)

Pozitivni testi z alergenom lateksa še ne pomenijo alergije. Pri pacientih s senenim nahodom lahko pride do navzkrižne reaktivnosti z ogljikohidratnimi epitopi (CCDs) in profilini, kar lahko povzroči pozitivne sIgE za lateks. Brandi, Poulsen in Garvey so l. 2018 opravili raziskavo o prisotnosti sIgE za lateks med pacienti z znano alergijo za cvetni prah trav. Ugotovili so, da je bila pri kar 9.4% sodelujočih vrednost sIgE za lateks povišana, potrjena alergija za lateks pa je bila prisotna le pri 1,6% preiskovancih. (6) Do podobnih zaključkov so prišli tudi Jensen, Jørgensen, Rasmussen in Prahv v raziskavi med danskimi otroki z atopijskim dermatitisom – prevalenca senzibilizacije za lateks pri otrocih z atopijskim dermatitisom je bila 9%, medtem, ko je bila manifestna alergija za lateks prisotna le pri 1%. (7)

### **STIK Z LATEKSOM V ZOBOZDRAVSTVENI ORDINACIJI**

V preteklosti je bil najpomembnejši stik prek zaščitnih rokavic, in sicer preko kože in sluznic ob stiku z rokavicami, pri uporabi rokavic z dodanim smukcem pa je bil mogoč tudi stik preko dihal pri vdihavanju smucka, na katerega so se vezali delci lateksa. V zadnjih letih se je razširila uporaba rokavic iz alternativnih materialov, še vedno pa je v zdravstvenem okolju lahko lateks prisoten v drugih izdelkih – dentalnih opnah, ortodontskih materialih. Lateks lahko vsebujejo tudi deli brizg, vsebniki zdravil in ščitniki igel.

Shojaei in Haas navajata, da je tveganje reakcij na lateks povzročenih s kontaminacijo z delci lateksa iz zapore na ampuli lokalnega anestetika majhno. V literaturi nista našla opisov takih reakcij v zobozdravstvu. (5) Glede na razpoložljive podatke Centralne baze zdravil, sicer nobeno pakiranje lokalnih anestetikov, ki so v Sloveniji registrirani za uporabo v zobozdravstvu, ne vsebuje naravnega lateksa.

## **KLINIČNE MANIFESTACIJE**

Reakcije na izdelke iz lateksa se lahko razvijejo po mehanizmu takojšnje preobčutljivost (tip I), pozne preobčutljivosti (tip IV) ter kot nealergijski kontaktni dermatitis.

Proteini lateksa lahko izzovejo takojšnjo preobčutljivost po tipu I. Klinične manifestacije se razlikujejo glede na mesto izpostavljenosti, količino alergena ter stopnjo senzibilizacije. Simptomi in znaki lahko vključujejo srbež, urtikarijo, eritem, edem, rinokonjunktivitis, dispnejo, palpitacije, bronhospazem, vazodilatacijo, gastrointestinalne simptome, bruhanje, hipotenzijo in celo smrt. (2,4). Imunološka kontaktna urtikarija (ICU) je najpogostejša manifestacija alergije za lateks in je lahko izolirana, lahko pa je pridružena respiratornim ali sistemskim znakom. Lateks je najpogostejši vzrok poklicne kontaktne urtikarije, v zgodnjih 90. letih prejšnjega stoletja je bil znan tudi kot eden izmed glavnih vzrokov IgE pogojene poklicne astme pri zdravstvenih delavcih. (4)

Proteinski kontaktni dermatitis (PCD) je nekoliko kontroverzna entiteta, saj mehanizem njegovega nastanka ni povsem jasen. Najverjetneje gre za kombinacijo takojšnje preobčutljivostne reakcije po tipu I ter pozne preobčutljivosti po tipu IV. Klinično izgleda kot kronični ekcem z epizodami akutnih epizod srbeža in občasnega vezikularnega izpuščaja na mestu kontakta. (4) ICU in PCD sta po navadi poklicni kožni bolezni. (4)

Pogostejša je pozna preobčutljivost (tip IV) za druge sestavine gume (kemični agensi, aditivi). Večina alergijskih kontaktnih dermatitisev je posledica preobčutljivosti za ubikvitarne kontaktne alergene (nikel, kobalt, dišave) (3). Veliko teh sestavin se uporablja tudi pri proizvodnji lateksu alternativnih izdelkov, s čimer lahko razložimo podobne dermatitise, povzročene po tipu 4 ter nealergijske kontaktne dermatitise, pri proizvodih brez lateksa. (2,3,4). Preko dve



tretjini kožnih simptomov pri zobozdravstvenih delavcih pa sta posledica obrabnega dermatitisa in ne alergije.

## NAŠE IZKUŠNJE

Na Kliniki Golnik smo od l. 2000 do l. 2021 opravili 1248 seroloških testiranj na slgE proti lateksu. Testiranih je bilo 346 moških in 883 žensk (72,28%), pri 16 testiranjih je šlo za ponovitev testiranja pri istih pacientih. Pozitiven rezultat smo ugotovili pri 103 pacientih (8,36%).

24 pacientov (23,3%) s pozitivnimi specifičnimi IgE za lateks je bilo testiranih zaradi zapletov ob različnih stikih z zdravstveno službo, od tega je 13 pacientov imelo perioperativne zaplete ob anesteziji, štirje ob stiku z zobozdravstvom, 3 preiskovanke so bile napotene zaradi hujše sistemske reakcije s težkim dihanjem ob ginekološkem pregledu. V ostalih primerih pri stiku z zdravstvom je šlo za reakcije po cepljenju, vstavljanju urinskega katetra oziroma druge zdravstvene obravnave. 16 pacientov (15,53%) je bilo testiranih zaradi anamneze simptomatike ob snoveh, ki vsebujejo lateks. Pri tem je večina navajala kožne spremembe ali srbež po uporabi lateksovih rokavic. Trije preiskovanci so v ospredje postavili respiratorne simptome, kot so občutek dušenja, nosni izcedek, kihanje, srbež nosu in oči solzenje oči na delovnem mestu, kjer so uporabljali osebno varovalno opremo iz lateksa (rokavice ter gumijaste maske). 15 pacientov (14,56%) je bilo testiranih za slgE za lateks zaradi anamneze reakcij po alergenih, ki so navzkrižno reaktivni z lateksom. 9 pacientov (8,74%) je prišlo z napotno diagnozo anafilaksije po neznanem sprožilcu, 3 (2,91%) so ambulantno obiskali zaradi kronične urtikarije in angioedema, 6 (5,83%) pa zaradi neopredeljenih dermatitisov. V 13 primerih (12,62%) nimamo jasnega podatka za indikacijo za testiranje, saj smo pri nas opravili le laboratorijsko preiskavo, indicirano s strani drugih

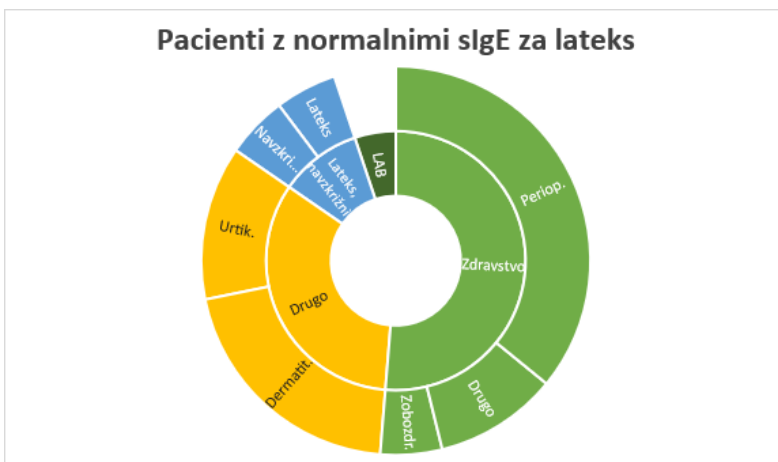
ustanov. Pri 13 (12,62%) bolnikih smo ugotovili pozitiven slgE za lateks pri polisenzibiliziranih pacientih z atopijskim dermatitisom. (Slika 1)



Slika 1: Shematski prikaz indikacij za testiranje slgE za lateks pri pacientih, kjer smo ugotovili zvišene slgE

S seznama pacientov, testiranih za slgE lateks, smo naključno izbrali tudi 40 primerov, kjer senzibilizacije nismo dokazali. Pri polovici je bila indikacija za obisk alergološke ambulante neželeni dogodek pri stiku z zdravstveno službo, od tega 14 perioperativnih zapletov ob anesteziji, 2 stika z zobozdravstvom (en pacient in ena zobozdravstvena delavka), ena zdravstvena delavka s poslabšanjem respiratornih simptomov na delovnem mestu, ter 3 sumi na preobčutljivostne reakcije ob drugih stikih z zdravstveno službo. 13 pacientov je bilo testiranih zaradi kožne simptomatike - 8 z neopredeljenimi dermatitisi in 5 s kronično urtikarijo in angioedemom neznane etiologije. 2 pacienta sta bila testirana zaradi anamneze težav ob stiku s proizvodi iz lateksa in 2 ob z lateksom navzkrižnimi alergeni. Za 2 bolnika nimamo podatka, saj je bila

opravljena le laboratorijska preiskava, indicirana s strani drugih ustanov. (Slika 2)



*Slika 2: Shematski prikaz indikacij za testiranje sIgE za lateks pri pacientih, kjer nismo ugotovili zvišenih sIgE*

Pri skupini pacientov z normalnimi vrednostmi sIgE je bil pričakovano večji delež presejalnih testiranj – po reakcijah po neznanem sprožilcu ob stiku z zdravstveno službo (50%), neopredeljenih dermatitisih (20%), kronični urtikariji in angioedemu neznane etiologije (12,5%). Tudi pri skupini pacientov s povvišanimi sIgE je bil sicer relativno velik delež takih, ki smo jih testirali zaradi reakcije po stiku z zdravstvom (23,3%), tako, da je bila to v obeh skupinah pomembna indikacija za testiranje. V primerjavi s skupino z normalnimi sIgE za lateks je bil v skupini s povišanimi sIgE za lateks občutno večji delež tistih, ki so anamnestično navajali težave ob stiku z lateksom ali njemu navzkrižnimi alergeni (30,1 %), v skupini z normalnimi sIgE je bilo takih le 10%. V našem vzorcu 40 pacientov z normalnim sIgE za lateks ni bilo nobenega pacienta z atopijskim

dermatitisom, medtem, ko jih je bilo takih s povišanimi vrednostmi slgE 12,62%. V skupini s povišanimi slgE za lateks je bil tudi večji delež takih, ki so bili k nam napoteni le za laboratorijsko preiskavo (12,62 % v skupini s povišanimi slgE in 5% v skupini z normalnimi slgE).

Podatkov o pozitivnih kožnih vbodnih testih z lateksom imamo malo zaradi značilnosti informacijskega sistema, ki ga uporabljamo v bolnišnici. V naših evidencah je zabeleženih 27 primerov s pozitivnimi kožnimi vbodnimi testi na lateks. Po pregledu njihovih obravnav je šlo le v 6 primerih za dejanski pozitiven rezultat.

## **Z ZOBOZDRAVSTVOM POVEZANI PRIMERI**

Primer 1: Pacient je doživel 2 epizodi otekanja ob obisku zobozdravnika, pri tem se je dobro počutil. Ob prvi epizodi je prejemal zaviralec ACE, ki so ga kasneje ukinili, vseeno pa je ob naslednjem obisku zobozdravnika ponovno prišlo do lokalnega otekanja. Ob naši obravnavi smo z veliko verjetnostjo izključili preobčutljivost na lokalne anestetike. Opravili smo tudi provokacijski test z lateksom, ki je minil brez zapletov. Končno mnenje je bilo, da bi bile težave, ki jih je imel gospod med posegom, lahko posledica aplikacije večje količine anestetika - prejel je 3 ampule hkrati. Pacient se lateksu ne izogiba, ponovitev dogodka ni bilo več.

Primer 2: Pacientka je navajala pojav urtikarije več ur po zobozdravstvenem posegu, pred tem je zaužila tableto Naprosyna. Tekom obravnave pri nas smo izključili preobčutljivost za acetilsalicilno kislino in odsvetovali nadaljnjo uporabo Naprosyna. Ob povišani vrednosti slgE za lateks smo opravili tudi provokacijski test, ki je bil pozitiven. Pacientka se od tedaj izogiba tako Naprosynu, kot tudi materialom, ki vsebujejo lateks, do neželenih dogodkov ni več prišlo.

Primer 3: Pacient je pri zobozdravniku po prejemu lokalnega anestetika kolabiral. Prisotni so bili vrtoglavica, bledica, znojenje, RR je bil 80/40 mmHg, aplicirali so sladko tekočino per os, po čemer je bil RR 110/60 mmHg. Srbeža, urtikarije, angioedema ni imel. Pregledan je bil na IPP, kjer so bili mnenja, da je šlo za vazovagalno sinkopo. V našo ambulanto napoten za izključitev preobčutljivosti na lokalne anestetike - opravili smo kožne teste za mepivakain, pa tudi za lateks in klorheksidin, ki so bili negativni. Tudi provokacijski test z mepivakainom je minil brez znakov takojšnje preobčutljivosti. Kot delovna diagnoza je bila najverjetnejša vazovagalna sinkopa. Glede na povišano vrednost specifičnih IgE za lateks je bil predviden še provokacijski test – stik z lateksom in ustno sluznico. Podatkov o nadaljnjih obravnava v našem informacijskem sistemu nismo našli, pacienta tudi nismo uspeli priklicati po telefonu, tako, da je ta primer ostal nerazjasnjen.

Primer 4: Pacientka je po prejemu lokalnega anestetika pri zobozdravniku občutila slabost, s posegom so vseeno nadaljevali in je potekal brez zapletov. Ko je ob koncu vstala, ji je postalo slabo, prišlo je do izgube zavesti, navajala je tudi bruhanje. V naši ambulanti smo obravnavo pričeli z odvzemom krvi in kožnimi testi, kmalu po tem je pacientka bruhalo, kar se je nadaljevalo preko celega dopoldneva. Vitalne funkcije so bile ob tem stabilne. Odvzeli smo triptazo, ki je bila normalna. Tekom obravnave smo z veliko verjetnostjo izključili preobčutljivost na artikain, klorheksidin ter formaldehid. Najverjetnejša delovna diagnoza je bila vazovagalna reakcija. Ob povišani vrednosti sIgE za lateks smo opravili provokacijsko testiranje z lateksom, ki je minilo brez zapletov. Pacientka tudi sicer ni navajala nobene simptomatike ob stiku z lateksom.

## IZKUŠNJE PACIENTOV

Telefonsko smo kontaktirali 40 pacientov s pozitivnimi IgE na lateks, pri čemer smo ugotovili, da se z ustreznimi preventivnimi strategijami v veliki večini uspešno izogibajo neželenim zapletom. V zobozdravstvenih ordinacijah nobeden od poklicanih pacientov ni beležil neželenih dogodkov v zvezi s preobčutljivostjo za lateks, pri tem pa je potrebno poudariti, da večina pacientov (28) lečeče zobozdravnike na to pred posegi opozori, tako, da se izdelkov iz lateksa pri njihovi obravnavi ne uporablja.

V enem primeru je pacient kljub temu, da pri njegovi obravnavi ni bilo neposredno uporabljenih izdelkov iz lateksa, doživel angioedem pri operativnem posegu izven zobozdravstva. Do dogodka je prišlo že pred več leti, ko je bila uporaba rokavic s smukcem še precej razširjena, najverjetneje je šlo za prisotnost lateksovih alergenov v zraku.

Beležili smo tudi primer pacientke, ki navaja težave z lateksom le ob stiku s sluznico, s kožo pa načeloma ne, vseeno pa se izdelkom iz lateksa izogiba. Navedla je dogodek, ko v zdravstveni ustanovi niso imeli ustreznih rokavic iz alternativnega materiala in so kljub znani preobčutljivosti (z njenim soglasjem) uporabili lateksove rokavice – pri tem je prišlo le do kožnega stika, dogodek je minil brez zapletov. Na drugi strani je 9 poklicanih pacientov povedalo, da se kljub znani senzibilizaciji lateksu ne izogibajo in zobozdravnika nanjo ne opozorijo, vendar doslej vseeno niso imeli nobenih težav. Dva od teh pacientov sta imela opravljen provokacijski test, ki je minil brez zapletov, pri treh pa je bil tekom obravnave ugotovljen drug verjetni sprožilec težav oziroma je bila povišana vrednost sIgE za lateks pripisana navzkrižni alergiji. Ena od poklicanih pacientk je navedla, da o senzibilizaciji z lateksom opozori anesteziologe pred večjimi operativnimi posegi, sicer pa ne. Ostali se točnih navodil ob alergološkem pregledu ne spomnijo več, lateksu se ne izogibajo

(eden celo vsakodnevno uporablja lateksove rokavice) in neželenih dogodkov ob stiku z zobozdravstveno službo niso imeli.

Trije pacienti za senzibilizacijo na lateks niso vedeli (vrednosti sIgE so bile pri vseh treh le mejno povišane), tako zdravstvenega osebja pred obravnavo tudi niso opozorili in do sedaj niso imeli nobenih težav.

Nihče od poklicanih ni navajal neželenih dogodkov ob stiku z zobozdravstveno službo. Vsi poklicani pacienti, ki se lateksu izogibajo, so pohvalili pripravljenost (zobo)zdravstvenega osebja za sodelovanje pri njihovi obravnavi brez lateksa. Le ena pacientka je izrazila nezadovoljstvo in težave pri zagotavljanju obravnave brez lateksa pri ginekologu, hkrati pa je poudarila, da pri zobozdravnikih nikoli ni imela težav.

## **ZAKLJUČEK**

Glede na našo analizo gre sklepati, da lateks, kljub tradicionalnemu umeščanju v literaturo o z zobozdravstvom povezano preobčutljivostjo, ni eden izmed pomembnejših alergenov v zobozdravstvu. V primeru znane preobčutljivosti se v zobozdravstvenih ambulantah uspešno izogibajo neželenim dogodkom. Pri tem je pomembno, da osebje pri obravnavi pacientov, preobčutljivih za beljakovine lateksa, pozna vse možne načine izpostavitve v zobozdravstveni ordinaciji - ne le prek rokavic, temveč tudi prek dentalnih open in ortodontskih izdelkov. Zavedati se je treba, da nekateri pacienti kljub znani senzibilizaciji svojih zobozdravnikov o le-tej ne obvestijo in čeprav senzibilizacija še ne pomeni alergije, je potrebna previdnost, saj so med njimi tudi takšni, pri katerih je bila uporaba izdelkov iz lateksa v alergološki ambulanti odsvetovana.

Pomembno vlogo ima tudi vsesplošno preprečevanje senzibilizacije, kar je bilo v zadnjih desetletjih uspešno izpolnjeno. Po letu 2010 so zdravstvene institucije v razvitem svetu v veliki meri prešle na uporabo rokavic iz lateksu alternativnih materialov (vinil, nitril, silikon), uporaba lateksovih rokavic s smukcem je bila praktično ukinjena. (2,4). Prav tako pa je poleg rokavic v širši uporabi tudi vedno več alternativ drugim izdelkom, ki so včasih vsebovali lateksove beljakovine. Glede na podatke v CBZ, nobeno pakiranje lokalnega anestetika, registriranega za uporabo v zobozdravstvu v Sloveniji, ne vsebuje lateksa. Označevanje zdravstvenih pripomočkov ter osebne varovalne opreme, ki vsebuje naravno gumo, je obvezno v mnogih državah, tudi v Sloveniji. (4)

#### **LITERATURA IN VIRI**

1. Becker DE. Drug allergies and implications for dental practice. *Anesth Prog.* 2013;60(4):188-197.
2. Kean T, McNally M. Latex hypersensitivity: a closer look at considerations for dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(4):279-282.
3. Košnik M, Triep LG, Edelbaher N, Eržen R. Alergija pri zobozdravniku. Zbornik sestanka strokovnega srečanja alergološke in imunološke sekcije. 2011; 5-7 (vi)
4. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8):100569.
5. Shojaei AR, Haas DA. Local anesthetic cartridges and latex allergy: a literature review. *J Can Dent Assoc.* 2002;68: 622–626.
6. Brandi S, L, Poulsen L, K, Garvey L, H: The Clinical Relevance of Natural Rubber Latex-Specific IgE in Patients Sensitized to Timothy Grass Pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178:345-354.
7. Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, Prah P. The prevalence of latex sensitisation and allergy in Danish atopic children. Evaluation of diagnostic methods. *Dan Med Bull.* 2002 Aug;49(3):260-2. PMID: 12238289.



8. A Wesley Burks, MD, Stephen T Holgate, MD, DSc, FMedSci, Robyn E O'Hehir, MD, Leonard B. Bacharier, MD, David H. Broide, Gurjit K. Khurana Hershey, MD, PhD and R. Stokes Peebles, Jr., MD, editors. Middleton's Allergy Principles and Practice . 9th ed., vol. 1, Elsevier, 2020.

# LABORATORIJSKO DOKAZOVANJE PREOČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ V ZOBOZDRAVSTVU

Urška Bidovec-Stojkovič, Matija Rijavec, Ana Koren, Peter Korošec. Univerzitetna Klinika Golnik, Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

V zobozdravstvu se uporablja kar nekaj snovi, ki lahko povzročajo preobčutljivostne reakcije. Poleg bolnikov preobčutljivost za zobozdravstvene materiale ogroža tudi zdravstvene delavce, ki pri svojem delu prihajajo v stik z njimi.

V zadnjih desetletjih je pogostost alergijskih obolenj nenehno v porastu in sodobna tehnologija je na tem področju doprinesla izjemen razvoj, tako na nivoju poznavanja alergenov, kot tudi na nivoju razumevanja imunoloških mehanizmov, povezanih z alergijskimi reakcijami in posledično razvojem diagnostičnih testov.

Večina laboratorijskih testov za dokazovanje alergijskih reakcij in anafilaksije temelji na ugotavljanju mediatorjev, vezanih na aktivacijo mastocitov in/ali bazofilcev. Aktivacijo omenjenih celic lahko sproži imunološki (IgE/ne-IgE) ali neimunološki mehanizem (Slika 1), kar lahko privede do alergijske reakcije Tipa I (takojšnje alergijske reakcije) ali Tipa IV (zapoznele alergijske reakcije).

	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV			
Imunski reaktant	IgE	IgG		T <sub>H</sub> 1	T <sub>H</sub> 2	CTL	
Antigen (Ag)	Topni Ag	Celični Ag ali Ag zunajceličnine	Receptor na celični površini	Topni Ag	Topni Ag	Celični Ag	
Efektorski mehanizem	Aktivacija mastocitov	Komplement, celice z FcR (NK in fagociti)	Protitelesna spremeni signalizacijo	Komplement, fagociti	Aktivacija makrofagov	Proizvodnja IgE, aktivacija eozinofilcev, mastocitov	Citotoksičnost
Primeri reakcij preobčutljivosti	Alergijski rinitis, alergijska astma, atopični ekcem, sistemska anafilaksa, alergije na nekatera zdravila	Nekatero alergijske reakcije na zdravila (npr. na penicilin)	Kronična urtikarija (protiteleso proti verigi ali receptorja FcεR1)	Serumska bolezen, Arthusova reakcija	Alergijski kontaktni dermatitis, tuberkulinska reakcija	Kronična astma, kronični alergijski rinitis	Zevnitev presadka, alergijski kontaktni dermatitis po stiku s strupenim bršljanom

*Slika 1: Prikaz različnih tipov preobčutljivosti in z njimi povezanih pogostejših bolezenskih stanj, glede na oblike antigenov in imunske molekule, ki sodelujejo v patoloških imunskih mehanizmih (Murphy K., 2012)*

## **SENZIBILIZACIJA - IGE**

Osnova za diagnostiko alergij je klinična slika, ki je povezana z natančnimi anamnestičnimi podatki in opredelitvijo ali gre pri bolniku za alergijo oz. zgolj senzibilizacijo z določenim alergenom. Diagnostika senzibilizacije za vzročni alergen se potrjuje z in-vitro laboratorijskimi testi, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE (sIgE). Le-ta je možno izmeriti kot posamezen alergen (ekstrakt alergena, posamezna komponenta alergena) oz. s tehniko mikromreže (ISAC, "Mikromreža Alergo"), kjer se sočasno ugotavlja senzibilizacija za 112 komponent. Komponente alergenov so lahko vrstno specifične ali navzkrižno reaktivne. Vrstno specifične alergenske komponente nakazujejo pravo senzibilizacijo in s tem primaren vzrok kliničnih simptomov. Navzkrižno reaktivne komponente (serumski albumini, tropomiozin, proteini LTP, proteini PR-10, profilini, polkalcini in CCDji) predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov ter pogosto nakazujejo klinično nepomembno senzibilizacijo. ISAC je uporabna diagnostična metoda v primerih, ki so kompleksni in imajo nejasno anamnezo, pri polisenzibilizaciji ali za načrtovanje specifične imunoterapije.

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik (LKIMG) imamo v dnevni rutinski diagnostiki na voljo skoraj 150 alergenov za določanje posameznih sIgE od katerih so glavni alergeni, ki se uporabljajo v zobozdravstvu formaldehid, klorheksidin, etilenoksid, lateks ter posamezne rekombinantne komponente lateksa rHev b1, rHev b3, rHev b5 in rHev b 6.02. Določamo tudi senzibilizacijo za nekatera zdravila

kot npr: penicillin G, penicillin V, amoksicilin, cefaklor, inzulin in morfij.

Občutljivost in specifičnost določevanja sIgE je v prvi vrsti odvisna od tega ali gre za visokomolekularne oz. nizkomolekularne alergene:

*Visokomolekularni alergeni:* imajo proteinsko osnovo med katerimi je v zobozdravstvu poznan lateks. V večini primerov je določanje sIgE za velikomolekularne alergene visoko občutljiva, vendar ima omejeno specifičnost, saj je IgE senzibilizacija brez klinične simptomatike relativno pogosta.

*Nizkomolekularni alergeni:* so hapteni (zelo majhne molekule,  $M < 1000$  Da, premajhna masa da bi vzpodbudili imunski odziv), ki se v telesu bolnika združijo z albumini in šele nato pridobijo lastnosti alergena, ki lahko sproži odziv IgE. Taki primeri so formaldehid, etilen oksid, klorheksidin.

Določanje specifičnih IgE za nizkomolekularne alergene ima nižjo občutljivost kot v primeru velikomolekularnih alergenov, a nekoliko večjo specifičnost. Na splošno velja, da je alergogenost teh spojin odvisna od jakosti njihove kovalentne vezi z beljakovinskimi prenašalci. V skupino nizkomolekularnih alergenov spadajo tudi  $\beta$ -laktamski antibiotiki (penicilin, amoksicilin, ampicilin...), katerih specifičnost in občutljivost je zelo nizka. Za dokazovanje senzibilizacije za  $\beta$ -laktamske antibiotike se posledično ne priporoča izvajanje testov, ki temeljijo le na mehanizmu IgE (lažno negativni/pozitivni rezultati sIgE).

*Rekombinantne in nativne komponente:* rekombinantni alergeni se lahko uporabljajo za določevanje alergije za lateks (Tabela 1).

Vrstno specifične komponente za lateks (Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 in Hev b 6), ki nakazujejo na klinično pomembno senzibilizacijo in s tem primaren vzrok simptomov lahko v našem laboratoriju izmerimo posamično ali z metodo ISAC.

Lateks allergen <sup>1</sup>	Molecular weight (kDa)	Protein name, biological function or physiological role	Significance as allergen
Hev b 1	14	Rubber elongation factor	Major allergen for SB <sup>3</sup>
Hev b 2	34	$\beta$ -1,3-Glucanase	[Major] allergen <sup>4</sup>
Hev b 3	24	Small rubber particle proteins	Major allergen for SB <sup>3</sup>
Hev b 4	53–55	Lecithinase homologue	Minor allergen
Hev b 5	16	Acidic structural protein	Major allergen for HCW <sup>2</sup> as well as for SB <sup>3</sup>
Hev b 6	20	Prohevein [precursor of Hevein Hev b 6.02]	Major allergen for HCW <sup>2</sup> and SB <sup>3</sup> (the dominant IgE-binding epitope is Hev b 6.02)
Hev b 7	44	Patatin-like protein (esterase) from latex-B and C-serum	Minor allergen
Hev b 8	14	Profilin (actin-binding protein)	Minor allergen
Hev b 9	51	Enolase	Minor allergen
Hev b 10	26	Manganese superoxide dismutase	Minor allergen
Hev b 11	30	Class I chitinase	Minor allergen
Hev b 12	9	Nonspecific lipid-transfer protein	Minor allergen
Hev b 13	42	Esterase	[Major] allergen <sup>4</sup>
Hev b 14	30	Hevamin	Minor allergen
Hev b 15	7.5	Serine protease inhibitor	Minor allergen

<http://www.allergen.org>, according to October 2015.

<sup>1</sup>Allergen names according to WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee; IUIS = International Union of Immunological Societies.

<sup>2</sup>HCW, healthcare workers.

<sup>3</sup>SB, spina bifida.

<sup>4</sup>Relevance under discussion; information from [www.allergene.org](http://www.allergene.org).

**Tabela 1: Alergeni lateksa (komponente) in njihova pomembnost.**  
(vir: Raulf M. Allergen component analysis in occupational allergy, 2016)

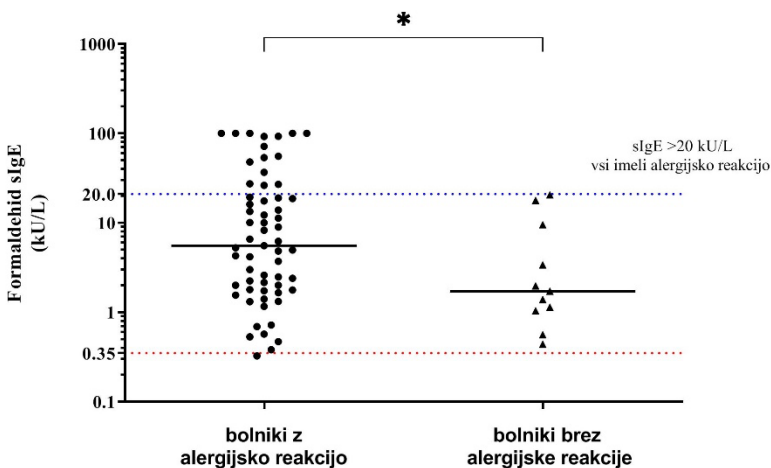
Table 6: Allergens linking latex allergy to fruit reactivity

Sensitizer		Elicitors		
Source	Allergen	Common names	Name	
Latex	Hev b 2	Glucanase	Olive tree	Ole e 9
			Bell Pepper	Cap a Glucanase
	Hev b 6	Hevein-like Domain	Turnip	Bra r 2
			Obeche	Trip s 1
			Banana	Mus xp Chitinases
				Mus xp Hevein
			Acerola	Mal g Hevein
		Avocado	Pers a 1	
			Pers a Hevein	
	Hev b 11	Chitinases Class I	Kiwi	Act c Chitinase
			Act d Chitinase	
	Tomato		Lyc e Chitinase	
Hev b 7	Profilin	Chestnut	Cas s 5	
Hev b 8		Potato	Sola t 1	
		Mugwort	Amb a 8	
		Birch	Bet v 2	

Tabela 2: Lateks in navzkrižno reaktivni alergeni. Viri senzibilizacije za lateks. (vir: Matricardi P.M. et all. *Molecular allergology user's guide*, 2016)

Formaldehid je kemična snov, ki jo najdemo v različnih aplikacijah in se pogosto uporablja v zobozdravstvu. Deluje kot haptin in se lahko pojavlja v visokih koncentracijah v delovnih in domačih okoljih. Poleg posebnih poklicnih izpostavljenosti so najpogostejši viri izpostavljenosti izdelki za nego kože in las, kozmetika, določena čistila, zdravila, tekstil, razkužila, barve, laki in smole. Uporablja se tudi v materialih za zdravljenje zob, zlasti pri dezinfekciji koreninskih kanalov. Običajno povzroči kontaktni dermatitis, posredovan s preobčutljivostjo zapoznelega tipa (tip IV) (Slika 1), vendar med zdravljenjem zob formaldehid pogosto povzroči alergijo takojšnjega tipa (tip I) (Slika 1). Pripravek s katerim v laboratoriju preverjamo senzibilizacijo je človeški serumski albumin, tretiran s formaldehidom (HSA), ki omogoča zelo visoko senzitivnost metode.

Senzibilizacijo za formaldehid v LKIMG spremljamo že od leta 1998. Med leti 1998 in 2021 je bilo na Kliniki Golnik obravnavanih 362 bolnikov s sumom na preobčutljivost za formaldehid. Analize podatkov so pokazale, da je 20 % (72/362) senzibiliziranih za formaldehid, pri 80 % (290/362) senzibilizacije za formaldehid nismo zaznali. Izmed 72 senzibiliziranih bolnikov za formaldehid, jih je 85 % (61/72) doživelo alergijsko reakcijo v obliki generalizirane urtikarije oz. edema v nekaj urah (mediana; 3h) po izpostavitvi formaldehidu med zobozdravstvenim posegom. Glavni vzrok pri večini je bilo zdravilo Toxavit, ki se uporablja za devitalizacijo zobne pulpe. Vsi za formaldehid senzibilizirani bolniki pri katerih je bila izmerjena vrednost  $\text{slgE} \geq 20 \text{ kIU/L}$  so doživeli alergijsko reakcijo.



Graf 1: Vsi za formaldehid senzibilizirani bolniki pri katerih je bila izmerjena vrednost  $\text{slgE} \geq 20 \text{ kIU/L}$  so doživeli alergijsko reakcijo (25%; 15/61).

## **CELIČNI TESTI**

### Test aktivacije bazofilcev (BAT)

V primeru alergijskih reakcij za zdravila imajo veliko uporabnost celični testi. Test aktivacije bazofilcev je zato naslednja stopnja v procesu diagnostike alergije in je metoda, pri kateri s pretočnim citometrom v periferni krvi merimo izražanje označevalca degranulacije/aktivacije CD63 na površini bazofilcev. Z njim ugotavljamo alergogeno reaktivnost za specifični alergen. BAT predstavlja uporabno orodje za detekcijo takojšnjih preobčutljivostnih reakcij. V nasprotju z določanjem slgE, kjer določamo senzibilizacijo z alergenom, pri testu BAT in vitro simuliramo alergijsko reakcijo in s tem dobimo podatek o klinični pomembnosti senzibilizacije. Test aktivacije bazofilcev je tako uporabna metoda za ugotavljanje sprožilca anafilaktične reakcije kot tudi orodje za spremljanje desenzibilizacije. Primeren je tudi za testiranje novih učinkovin, pri katerih standardne diagnostične metode niso na voljo ali pa predstavljajo previsoko tveganje za bolnika.

V našem laboratoriju imamo v rutinski diagnostiki možnost izvedbe testa BAT pri sledečih zdravilih:

**ANTIBIOTIKI:** penicilin V, penicilin G, amoksicilin, klavulanska kislina, amoksicilin 20/80 (CCLAX), meropenem, sulfametoksazol, trimetoprim, cefuroksim, cefaklor, ceftriakson, ciprofloksacin, cefazolin

**ANALGETIKI:** acetaminofen (paracetamol), metamizol (Analgin)

**MISLIČNI RELAKSANTI:** mivakurij, atrakurij, suksametonij, vekuronij, rokuronij, cis-atrakurij, pankuronij

**NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI:** ibuprofen, naproksen, Ketonal, acetilsalicilna kislina (Aspirin), diklofenak

**GLUKOKORTIKOIDI:** Kenalog, deksametazon, hidrokortizon, Solu-Medrol, Flixonase (flutikazon)



INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE: pantoprazol, esomeprazol, lansoprazole, omeprazol

BIOLOŠKA ZDRAVILA, CITOSTATIKI: cetuksimab, rituksimab, paklitaksel, oksaliplatin, cisplatin, karboplatin

Glede na zmožnosti, ki jih ponuja omenjeni test, lahko eksperimentalno izvedemo BAT za katerikoli alergen, ki se nahaja v tekoči obliki.

Test aktivacije limfocitev (LAT) in Limfocit transformirajoči test (LTT) V primeru T-celično posredovane pozne preobčutljivosti, ki je vezana predvsem za zdravila, je možna uporaba metode LAT ali LTT. Te laboratorijske preiskave v rutinski praksi trenutno ne izvajamo.

## **LABORATORIJSKO DOKAZOVANJE ANAFILAKSIJE**

Merjenje bazalne in akutne serumske triptaze

Osnoven laboratorijski test za potrditev klinične diagnoze anafilaksije je določanje koncentracije skupne triptaze v serumu. Triptaza je proteaza, ki nastaja v mastocitih. Obstajata dva tipa triptaze, tip  $\alpha$  in  $\beta$ . Oba tipa triptaze, tako  $\alpha$  kot  $\beta$ , se najprej v nezreli obliki nahajata v mastocitih. Iz mastocitov se spontano izločata. Triptazni test meri nezreli  $\alpha$  in  $\beta$  tip triptaz in zrelo  $\beta$ -triptazo.

Merjenje akutne serumske triptaze, ki jo ob aktivaciji/anafilaktični reakciji izločajo mastociti, je trenutno eden izmed poglavitnih diagnostičnih testov za potrditev anafilaktične reakcije. Kljub vsemu se lahko v do 30 % med reakcijo triptaza ne poviša, še posebej nizka (50 %) je senzitivnost merjenja akutne serumske triptaze v primeru sistemskih reakcij za določena zdravila in hrano.

Optimalen čas za odvzem vzorca pri merjenju triptaze je do 3 ure po pojavu anafilaktičnih simptomov, po naših izkušnjah je odvzem mogoč do 6 ur po anafilaksiji. Določene raziskave kažejo, da je pri nekaterih bolnikih povišan nivo opaziti tudi do 24 ur po anafilaksiji. Vendar je potrebno vedeti, da je razpolovni čas triptaze v krvi 2 uri.

Pogosto je smiselno odvzeti parni vzorec za primerjavo akutne in bazalne vrednosti serumske triptaze. S tem se potrди, da vzrok za povišane vrednosti ni v možnem povišanem bazalnem nivoju.

Referenčna vrednost za merjenje akutne serumske triptaze, je 11,4  $\mu\text{g/L}$ . Izmerjena vrednost akutne serumske triptaze je lahko nekoliko nižja oz. rahlo povišana glede na referenčno mejo, to je t.i. sivo območje izmerjene vrednosti. V takšnih primerih priporočamo odvzem parnega vzorca po najmanj 24 urah in s tem dobimo poleg akutne vrednosti triptaze tudi njeno bazalno vrednost. Za lažje vrednotenje obeh triptaz si lahko pomagamo s sledečo formulo »bazalna triptaza + 20 % +2«. Seveda pa nas formula ne sme zavesti, saj ima tak način izračuna relativno nizko specifičnost pri bolnikih z zelo nizko ali povišano bazalno triptazo. Novejše raziskave predlagajo tudi možnost uporabe indeksa med bazalno in akutno vrednostjo triptaze. Kot optimalni se je izkazal indeks med 1,685 in 1,868. Ta indeks je še posebej pomemben pri bolnikih, ki imajo povišano bazalno triptazo.

Vrednost akutne serumske triptaze nam torej napove kako visoka je triptaza med anafilaktično reakcijo, med tem ko nam vrednost bazalne triptaze pove razliko med anafilaktično in bazalno vrednostjo triptaze.

#### Kemokin CCL2

V iskanju boljšega biomarkerja za napoved anafilaksije se je zelo izkazal kemokin CCL2, saj študije nakazujejo, da ima merjenje serumskega CCL2 visoko specifičnost in senzitivnost za potrditev anafilaksije v primerjavi z dosedanjimi metodami. Zelo pomembna je bila tudi ugotovitev, da na vrednosti CCL2 ne vpliva terapija, ki se izvaja ob anafilaksiji. Določevanje CCL2 v serumu v našem laboratoriju še ni v rutinski uporabi. Metoda je v procesu validacije. Pri validaciji biomarkerjev med akutno fazo oziroma zgodaj po anafilaksiji je pomembno izključiti možen vpliv zdravil, ki jih velika večina bolnikov prejme med anafilaksijo. Tu gre predvsem za znane

sistemske učinke kostikosteroidov, ne pa toliko za adrenalin in antihistaminike.

## **GENETSKE PREISKAVE**

Določitev somatske mutacije D816V gena *KIT* v periferni krvi  
Prekomerno in nekontrolirano sproščanje različnih mediatorjev iz mastocitov, lahko privede do raznolikih kliničnih težav, med drugimi tudi do hude sistemske alergijske reakcije, anafilaksije. Bolniki z mastocitozo tako pogosto doživijo anafilaksijo, predvsem po pikih kožekrilcev (*Hymenoptera*). Ravno tako je pri bolnikih z mastocitozo pogosta tudi idiopatska anafilaksija ter anafilaksija po hrani in zdravilih. Mastocitoza je tako eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za hudo anafilaksijo. Velika večina odraslih bolnikov z boleznimi mastocitov ima aktivirajočo mutacijo p.D816V v genu *KIT*. Za določitev mutacije p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi je potrebna uporaba zelo občutljive molekularno genetske metode, ki je bila v našem laboratoriju vpeljana v rutinsko diagnostiko v letu 2020. Določitev le-te je v pomoč pri identifikaciji in pravilni obravnavi bolnikov, ob značilnem, hudem kliničnem poteku anafilaksije (t.j. s hipotenzijo) ne glede na vrednosti bazalne triptaze v serumu, torej tudi pri normalnih vrednostih bazalne triptaze.

Določitev števila kopij gena *TPSAB1* - genotipizacija triptaznega lokusa (dedna  $\alpha$ -triptazemija (H $\alpha$ T))

Kot smo že omenili ima pomembno vlogo pri dokazovanju anafilaksije triptaza - serinska proteaza, ki jo proizvajajo tkivni efektorski mastociti. Le-ti so glavne celice IgE-posredovane anafilaksije. Efektorsko obliko triptaz predstavlja tetramer pro-triptaz (predvsem  $\alpha$  in/ ali  $\beta$  pro-triptaze). Po sprostitvi iz sekretornih granul mastocitov (ob IgE-posredovani aktivaciji le-tega), zreli triptazni tetrameri povzročijo cepljenje ekstracelularnega matriksa,

fibrinogena in s strani proteaz aktiviranih receptorjev ter na ta način doprinesejo k znakom anafilaksije.

Dedna nagnjenost k resni anafilaksiji je posledica triptaznih podvojitev gena *TPSAB1* (na kromosomu 16), ki lahko kodira  $\alpha$ -triptazo oz.  $\beta$ -triptazo. Približno 4–5 % populacije podeduje dodatne kopije zaporedij, ki kodirajo  $\alpha$ -triptazo (duplikacija ( $\alpha\alpha$ ), triplikacija ( $\alpha\alpha\alpha$ ), kar privede do povišane bazalne triptaze v serumu in dedne alfa-triptazemije (angl. 'Hereditary Alpha Tryptasemia' (H $\alpha$ T)). Povišana bazalna triptaza predstavlja najbolj izrazito in klinično najbolj konstantno lastnost H $\alpha$ T. Skoraj vsi posamezniki s H $\alpha$ T imajo vrednosti bazalne triptaze nad 8 ng/ml; po drugi strani H $\alpha$ T predstavlja najpogostejši vzrok povišane bazalne triptaze (>11,4 ng/mL) v splošni populaciji, saj je H $\alpha$ T prisoten pri ~90 % posameznikov iz splošne populacije s povišano bazalno triptazo.

Kot rešitev za zahtevno genotipizacijo triptaznega lokusa so Lyons in sodelavci razvili metodo, ki s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR (ddPCR, angl. Digital Droplet PCR), omogoča natančno določitev števila kopij *TPSAB1*. Čeprav ima tudi omenjena metoda še vedno pomanjkljivosti in je v določenih primerih za natančno določitev genotipa, potrebna tudi genotipizacija triptaznega lokusa pri starših, se je le-ta izkazala kot uporabna. Test ddPCR ima pri bolnikih s povišano bazalno triptazo zelo visoko senzitivnost (100 %) in specifičnost (90 %). Omenjeno določevanje genotipizacije triptaznega lokusa smo v letošnjem letu začeli rutinsko izvajati tudi v našem laboratoriju.

#### LITERATURA:

1. Murphy K. Allergy and allergic diseases. V: Janeway's Immunobiology 8th Edition. Garland Science, 2012;
2. 571-610Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Sep 18];40(10):1442–60.

Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x>

3. Matricardi PM, Kleine-tebbe J, Hoffmann J, Valenta R, Ollert M, et al. E A ACI MOLECULAR ALLERGOLOGY. 2016.
4. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):93–100.
5. Košnik M, Zidarn M, Korošec P. Over-reliance on assays for specific IgE in diagnostics of penicillin allergy? *Allergy [Internet]*. 2013 Dec;68(12):1626–7.
6. Korošec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. *Clin Exp Allergy [Internet]*. 2018 May [cited 2019 Sep 18];48(5):502–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431885>
7. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, Rouzaire P, Ebo DG, Sabato V, Sanz ML, Pecaric- Petkovic T, Patil SU, Hausmann OV, Shreffler WG, Korosec P, Knol EF. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1393-405.
8. Converting A, Inhibitor E, Departments E, Anaphylaxis E, Anaphylaxis E, Drugs NA, et al. EAACI Anaphylaxis Guideline Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Short title: EAACI Anaphylaxis Guidelines. 2013;
9. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy [Internet]*. 2019 Mar 21 [cited 2019 Sep 18];74(6):all.13752. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30793322>
10. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, Coulson A, Hartnett L, Nagree Y, Cotterell C, Isbister GK. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1141- 1149.
11. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human

- anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Sep 18];140(3):750-758.e15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342911>
12. Vantur R, Rihar M, Koren A, Rijavec M, Kopac P, Bidovec-Stojkovic U, et al. Chemokines during anaphylaxis: the importance of CCL2 and CCL2-dependent chemotactic activity for basophils. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00367-2>
  13. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:621–626.
  14. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:622–632.

## **BOLNIK S HEREDITARNIM ANGIOEDEMOM PRI ZOBOZDRAVNIKU**

*Mihaela Zidarn. Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Hereditarni angioedem je redka dedna bolezen, pri kateri zaradi mutacije nastaja premalo funkcionalnega inhibitorja prve komponente komplementa (C1-inh). Posledica je občasno nakopičenje bradikinina, ki zaradi povečanja prepustnosti žilja povzroči nepredvidljive, asimetrične, nesrbeče, nevtisljive otekline kože ali sluznic. V Sloveniji ima znano diagnozo 28 oseb. Glede na znano prevalenco bolezni ima bolezen najverjetneje še okoli 20 oseb. Poznani sprožilci otekanj pri bolniku s HAE so travma, okužbe, zaviralci angiotenzinske konvertaze, hormoni, psihični stres. Otekanje nastaja počasi in se stopnjuje 24 ur in nato počasi izzveni v naslednjih 48 do 72 urah. Otekanje lahko začne na enem mestu in se potem razširi še na druge lokacije. Otekanje abdominalne sluznice povzroči hudo bolečino v trebuhu, slabost in bruhanje. Klinična slika je podobna akutnemu abdomnu. Največje tveganje predstavlja otekanje grla, ki lahko povzroči zadušitev. Dokler ni bilo na voljo specifičnih zdravil za zdravljenje epizod otekanja, je približno tretjina oseb s HAE umrla zaradi zadušitve. Smrti zaradi zadušitve se še vedno dogajajo, predvsem pri osebah, ki nimajo diagnoze ali nimajo dostopa do zdravil.

### **PREPOZNAVA BOLNIKOV S HAE PRI ZOBOZDRAVNIKU**

Vsakega bolnika, ki po zobozdravstvenem posegu oteče bolj, kot je pričakovana oteklina zaradi samega posega, je smiselno napotiti na pregled k alergologu.

Presejalni test za HAE je določitev četrte komponente komplementa (C4) v krvi, ki je skoraj pri vseh bolnikih znižan. Test je dostopen v

večini bolnišničnih laboratorijev. Za potrditev diagnoze je treba izmeriti nivo in funkcijo C1-inh. Merjenje funkcije C1-inh je zahtevnejša preiskava, ki ni dostopna v vseh laboratorijih. Izvajajo jo v Imunološkem Laboratoriju Klinike Golnik.

## **BOLNIK Z ZNANIM HAE PRI ZOBOZDRAVNIKU**

Zobozdravstveni posegi so poznani sprožilci epizod otekanja pri bolnikih s HAE. Ekstrakcija zoba povzroči otekline pri več kot tretjini bolnikov brez profilakse. Polovica teh oteklin začne do 10 ur po posegu, 75% pa notraj 24 ur. Do otekline lahko pride tudi še 48 ur po posegu.

Pred predvidenim manjšim posegom lahko bolniki z znanim HAE jemljejo kratkoročno profilakso z danazolom. Priporočljivo je 2,5-10 mg/kg/dan (maks. 600 mg p.o. dnevno) 5 dni pred posegom in nato še 2 do 5 dni po posegu. Ker ima danazol pogosto stranske učinke in je še posebej neprimeren za ženske in otroke ga sodobne smernice priporočajo le izjemoma.

Za vse bolnike s HAE je pred večjim zobozdravstvenim posegom, priporočljivo preventivno aplicirati iz plazme pridobljeni C1 inh (angleško plasma derived C1-inh pdC1-inh) Berinert ali rekombinanten C1-inh (rhC1-inh) Ruconest. Zdravilo naj bolnik prejme časovno čim bližje pred posegom, največ 6 ur prej. Odmerek ni jasno opredeljen, proizvajalec priporoča 20 enot pdC1-inh na kg telesne teže. Izkušnje kažejo, da so uspešni odmerki od 500 do 1500 enot pd C1-inh = Berinert. Če pdC1-inh ni dostopen, se lahko uporabi rekombinanti C1-inh (rhC1-inh) = Ruconest. Priporočljiv odmerek je 50 enot na kg telesne teže oz. 2100 enot do teže 84 kg in 4200 enot nad 84 kg. Možna alternativa je še sveža zmrznjena plazma, uporabita se 2 enoti.

Kljub preventivi lahko po posegu pride do otekanja, pomembno je, da so na voljo dodatni odmerki zdravil za zdravljenje akutne epizode otekanja (Berinert, Ruconest ali zaviralec bradikininskih receptorjev



icatibant - Firazyr). V primeru, da se simptomi na področju ustne votline, grla, obraza ali vratu po aplikaciji zdravila (Berinert, Ruconest, Firazyr) v nadaljnjih 30 minutah stopnjujejo ali po 60 minutah ne popuščajo, je potrebno ponoviti aplikacijo zdravila. Če je bolnik kot prvo zdravilo dobil Firazyr, naj v primeru stopnjevanja simptomov znotraj 6 ur dobi dodaten ekvivalenten odmerek Ruconesta ali Berinerta.

Če pride kljub preventivi do otekanja v predelu ustne votline, obraza, vratu je pomembna skrb za dihalno pot. V primeru dispneje ali znakov zapore dihalne poti (stridor, dihalno popuščanje) je potrebna čimprejšnja intubacija. Če intubacija ni več izvedljiva, zaradi otekline grla, je alternativa traheotomija, ki jo izvede izkušen zdravnik ali konikotomija v urgentnih situacijah.

Priporočilo je, da se zobozdravstvene posege pri bolnikih s HAE izvaja na Stomatološki kliniki.

## LITERATURA

1. Zuraw BL. NEJM 2008;359:1027-36.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print. PMID: 35006617.

## SINDROM PEKOČIH UST ALI ORALNA DISESTEZIJA

*Boris Gašpirc, Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, UL MF, Center za ustne bolezni in parodontologijo, Stomatološka klinika, UKC Ljubljana*

Oralna disesteziija (OD) je idiopatsko in kronično zdravstveno stanje, za katerega je značilna bolečina/nelagodje v ustni votlini, za katero ni očitnega lokalnega in/ali sistemskega bolezenskega vzroka in za katerega je pogosto potrebno kompleksna multidisciplinarna obravnava. Zgodovinsko gledano je bil OD najprej znan kot sindrom pekočih ust. V literaturi je bilo uporabljenih veliko drugih izrazov glede na kakovost ali lokacijo bolečine v ustni votlini, kot sta "glosodinija" in "glosopiroza", ki se nanašajo posebej na simptome, lokalizirane na jeziku, "stomatopiroza" in "stomatodinija", nanašajoč se na pacientov občutek nelagodje v ustni votlini.

### DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA

Mednarodno združenje za glavobol (International Headache Society) v Mednarodni klasifikaciji glavobolov III (ICHD-3) definira OD kot intraoralni pekoč ali disestetični občutek, ponavljajoč se več kot 2 uri na dan, več kot 3 mesece, brez kliničnih znakov vzročne lezije. Zanj so značilne štiri diagnostična merila: (i) ponavljanje več kot 2 uri na dan >3 mesece, (ii) bolečina ima naslednje značilnosti: pekoče bolečine površine sluznice, (iii) ustno sluznica je normalnega videza in na kliničnem pregledu, vključno s senzoričnimi preiskavami, ni patoloških sprememb, in (iv) je ne moremo uvrstiti pod drugo diagnozo ICHD-3.

Lamey in Lewis sta leta 1989 predlagala naslednjo klinično klasifikacijo za OD: (a) tip 1: progresivna bolečina čez dan; (b) tip 2: konstantna bolečina ves dan; in (c) tip 3: simptomi so občasni in je nekaj dnevov lahko brez simptomov. Bistvena značilnost OD tipa 2

je kronična pojavnost ustne bolečine brez cirkadianih nihanj, verjetno zaradi psihogenih dejavnikov; pri tipu 1 pekoči simptomi kažejo tipično dnevno nihanje z večernim poslabšanjem, verjetno zaradi sistemskih bolezni, kot so prehranska pomanjkanja, medtem ko se pri tipu 3 pekoči simptomi pojavljajo občasno, najverjetneje zaradi stika z alergeni. Pacient tipa 1 (35%) se prebudi brez simptomov, ki napredujejo čez dan, hrana/pijača lajšata simptome; tip 2 (55%): se prebudi s simptomi, ki preko dneva napredujejo in jih hrana/pijača olajšajo; tip 3 (10%): občasni simptomi, poslabšajo se s hrano/pijačo, prizadeta so neobičajna mesta povezana s kontaktno alergijo.

Naslednja klasifikacija OD deli OD na dve različni klinični obliki: »primarni OD«, oz »esencialni/idiopatski OD«, za katerega organski lokalnih/sistemskih vzrokov ni mogoče ugotoviti in "sekundarni OD", ki izhaja iz lokalnega/sistemskega patoloških stanj in reagirajo na vzročno zdravljenje.

## **EPIDEMIOLOGIJA**

V odrasli populaciji je OD prisotna pri 0,7 % do 4,6 % populacije. V starostni skupini od 20 do 40 let ni razlik v pojavnosti med spoloma, razlika je opazna v starosti od 60 do 69 let v kateri simptome OD navaja 3,6% moških in kar 12,2% žensk. OD se v večini primerov pojavi v peti do sedmi dekadi življenja in sicer 3 do 16 krat pogosteje pri ženskah. Pri ženskah pojav OD sovpada z začetkom menopavze, simptomi OD se pojavijo od 3 leta pred do 12 let po menopavzi.

## **ETIOPATOGENEZA**

Vzrok za OD ostaja neznan verjetno je, da je vključenih več etioloških dejavnikov na ravni poškodb ali motenj delovanja perifernega in/ali centralnega živčnega sistema ki vključujejo dejavnike, povezane z okušanjem, nevropatijo drobnih živčnih vlaken, imunskim sistemom, hormoni in/ali psihosocialnimi dejavniki.

Bolniki z OD se pogosto pritožujejo zaradi motenj okusa vključno s kovinskim okusom in/ali grenkim okusom. Okušanje na sprednjih dveh tretjina jezika poteka preko chorde tympani, veja obraznega živca in glosofaringealnega živca na zadnji tretjini jezika. Trigeminalni živec prevaja dražljaje za bolečino in toplotni občutek na sprednji strani jezika po tankih mieliniziranih vlaknih A $\delta$  in nemieliniranih C vlaknih. Na ravni centralnega živčnega sistema okušalni dražljaji ki jih prevajajo timpanični in glosofaringealni živci, lahko zavirajo občutek bolečine, ki se prevaja po trigeminusu. Poškodbe (mehanske, kemične in/ali biološke) chorde tympani povzročijo izgubo inhibitornega vpliva na prevajanje bolečine po trigeminusu, tako lahko poškodbe chorde tympani zaradi okužbe srednjega ušesa povzročajo povečan občutek bolečine v jeziku.

Pri motnjah avtonomnega živčevja podobnim Parkinsonovi bolezni 40 % bolnikov poroča o pekočih senzacijah v ustni votlini, kar je privedlo do domnev, da je pri OD lahko vpletena motnja dopaminergičnega sistema. Zdravljenju bolnikov z OD z levodopo, zdravilom, ki se uporablja pri zdravljenju Parkinsonova bolezen je zmanjšalo pekoča bolečina v ustih.

Nekatere podobnosti OD z nevralgijo trigeminusa naj bi nakazovale na možnost, da je OD subklinična oblika nevralgije trigeminusa. Čeprav se nevralgija trigeminusa lahko pojavi s pekočim občutkom v ustni votlini se klinična slika bistveno razlikuje od OD. Nenadna pekoča bolečina pri nevralgiji, ki traja le nekaj sekund do minut je omejena na potek trigeminusa in je enostranska, medtem ko je bolečina pri OD stalna, se preko dneva stopnjuje in ni omejena na potek trigeminalnega živca.

Poškodbe perifernih drobnih živčnih vlaken povzročajo pekoč občutek in so lahko posledica presnovne motnje, endokrine motnje, pomanjkanje vitamina B12, virusne okužbe in avtoimunske motnje, kot je Sjogrenov sindrom. Drobna vlakna, vključno z mieliniziranimi vlakni A- $\delta$  in nemieliniziranimi C vlakni, so normalno v velikem

število prisotni v vezivu pod epitelijem jezika. Pri bolnikih z OD je gostota drobnih živčnih vlaken v vezivnem tkivu simptomatskih predelov jezika bistveno zmanjšana, kar kaže na poškodbo perifernih drobnih živčnih vlaken kot možen vzrok za pekoč občutek. Nadalje je pri bolnikih z OD povečano število nociceptivnih receptorjev jezika, ki so občutljivi na bolečinske dražljaje.

Vpletenost imunskega sistema v OD ni pojasnjena; nakazuje se, da lahko aktivacijo imunskega sistema sproži reakcija avtoimunskega tipa proti antigenom živčnega tkiva, kar povzroči periferno nevropatijo drobnih živčnih vlaken.

Glede na pojavnost OD pri ženskah, pred in v menopavzi, v peti do šesti dekadi življenja, se je sklepalo na vpletenost hormonov. Ustna sluznica in žleze slinavke vsebujejo estrogenske receptorje. Pri OD žensk v menopavzi so bile ugotovljene nizke ravni estradiola v serumu, kar kaže na spremembo spolnih hormonov in lahko igra a vlogo pri OD, čeprav je natančen mehanizem neznan. Pri živalskih modelih je ovariektomija, ki lahko povzroči zmanjšanje estrogena in dvig foliklov stimulirajočih hormonov (FSH), s čimer posnemajo dogodke menopavze, dokazano vodi do izogibanje kapsaicinu, kar kaže na to, da morda visok FSH lahko igra vlogo pri pekoči bolečini in je ta pekoča bolečina lahko simptom menopavze.

Več raziskav je pokazalo visoko razširjenost psihiatričnih bolezni in motenj pri bolnikih z OD.

Najpogosteje se z OD pojavlja anksioznost in/ali depresija, hipohondrija, kancerofobija in nespečnost. 51 % bolnikov z OD ima diagnozo vsaj še ene psihiatrične bolezni, večina bolnikov z OD (85,7 %) ima vsaj eno osebnostno motnjo. Veliko bolnikov z OD poroča o enem oz več neželenih življenjskih dogodkih v preteklih letih, kot je težko otroštvo, neustrezno starševstvo, slaba prilagojenost na šolo in delo, družinski ali zakonski spori ter finančne težave. Psihične težave so pogostejše pri bolnikih s kronično bolečino in so lahko posledica kronične bolečine ne pa njen vzrok.

## KLINIČNA SLIKA

Klinična slika OD se med bolniki zelo razlikuje, vendar večina opisuje senzacije v ustni votlini z besedami kot bolečina, pekoč občutek, napetost, utripanje, občutek vročine, otopelost, moteč občutek, občutek grobe površine ali kot nadležne nedefinirane občutke.

Pojav omenjenih simptomov je nepredvidljiv in variira od postopnega do nenadnega pojava brez predhodnih sprožitvenih dejavnikov. 17% do 33% bolnikov pripisuje simptome OD predhodnim boleznim (okužbi zgornjih dihalnih poti), posegom v ustni votlini, zdravljenju z antibiotiki, ter travmatskimi življenjskimi izkušnjami (ločitev, izguba svojca, izguba službe).

Za OD je značilna prisotnost pozitivnih (pekoča bolečina) in negativnih (izguba okušanja, parestezija) senzoričnih simptomov. Običajno pri OD je prisotna bolečina ali neprijetna senzacija v trajnju 4-6 mesecev, stopnja bolečine je blaga do zmerna, lahko se bolniki zbudijo s pekočo senzacijo, pogosteje se zbudijo brez simptomov in se ti pojavijo ter čez dan stopnjujejo. Hrana, ki ni pekoča, kislila ali držeča običajno omili simptome. Časovno so pekoče senzacije lahko stalne ali občasne, pojavljajo se simetrično bilateralno na sprednjih dveh tretjinah jezika (71-78%), korenu in stranskih robovih jezika (72%), anteriornem delu trdega neba (25%) in labialni sluznici ustnic (24%).

Stanji oz. motnji izrazito povezani z OD sta občutek suhih ust ali kserostomija in spremembe okušanja. Občutek suhih ust navaja več kot 2/3 bolnikov z OD, vendar ne gre vedno za zmanjšano izločanje sline temveč je razlog lahko moteno okušanje, spremenjena sestava sline ali povečane koncentracije IgA, IgG in IgM v normalni količini sline. Motnje okušanja navaja do 69% bolnikov z OD vključujejo okus grenkobe in kovinski okus, močnejše se izražajo kisli in grenki okusi, slabše pa okus za sladko.

## **DIAGNOZA**

Diagnoza temelji na podrobni anamnezi, natančnem ekstraoralnem in intraoralnem kliničnem pregledu, posvetu z osebnim zdravnikom glede morebitnih sprememb jemanja zdravil, ter dodatnih preiskavah krvi (celotna krvna slika, HbA1c, glukoza, železo, avtoimuni testi, raven ščitničnih in ženskih hormonov, celotni IgE, vitamini B kompleksa, folna kislina), merjenje izločanja sline v mirovanju in izločanje stimulirane sline, biopsija malih žlez slinavk, elektrogustatorni test, dodatne slikovne preiskave (MRI ali CT) in alergološko testiranje na dentalne materiale.

Za dokončno postavitev diagnoze je potrebno izključiti lokalne (neustrezne zobne proteze, destruirani zobje, druge mehanske in kemične dražljaje, parafunkcije, alergijske reakcije na dentalne materiale, zmanjšano izločanje sline, bolezni ust in žrela in ustno obrazno bolečino), ter sistemske dejavnike (prehranske pomanjkljivosti, endokrine motnje, avtoimune bolezni, zdravila, rakava obolenja, nevrološke motnje, GERB). Čas potreben za dokončno postavitev diagnoze OD je v povprečju 13 mesecev (1-34 mesecev) od pojava simptomov, v tem času bolniki povprečno obiščejo 3,1 specialista (0-12 specialistov). Najpogostejše napačne diagnoze so oralna kandidiaza, nespecifični mukozitis ustne votline ali spregledani lokalni in sistemski dejavniki povezani s pekočimi senzacijami ustne votline.

## **ZDRAVLJENJE**

V času diagnosticiranja OD z izločanjem lokalnih in sistemskih dejavnikov tveganja je zdravljenje usmerjeno na zdravljenje oz odstranjevanje omenjenih dejavnikov. Za zdravljenje kserostomije ali nezadostnega izločanja sline se uporabljajo parasimpatikomimetiki za stimulacijo izločanja sline ali nadomestki sline. Hematološke in hormonske motnje se zdravijo z dodajanjem ustreznih vitaminov (B kompleks, B12, folna kislina), mineralov

(železo, cink) in hormonskim nadomestnim zdravljenjem žensk v menopavzi. Parafukcije kot je vrivanje jezika med zgornje in spodnje sekalce in bruksizem se zdravi s svetovanjem in uporabo mehkih griznih opornic.

Obvladovanje simptomatike OD je zahtevno za bolnika in zdravnika oz zobozdravnika. Bolniku je potrebno razložiti, da ni predvidljivih in popolnoma uspešnih načinov zdravljenja, zato bolezenskih simptomov ne moremo v celoti odpraviti. Obvladovanje OD vključuje topikalno uporabo zdravilnih učinkovin, sistemsko zdravljenje in vedenjsko zdravljenje.

Zdravljenje temelji na naravi OD kot multifaktorske kronične nevropatije zato so farmakološka zdravila usmerjena v obvladovanje simptomov, spremljajočih bolezní ali stanj, ter lokalnih, sistemskih in psiholoških dejavnikov. Zdravila za obvladovanje OD tako vključujejo antidepresive, analgetike, antiepileptike, anksiolitike in antipsihotike.

Psihološka podpora je priporočljiva v primeru refraktornih oblik OD pri bolnikih z depresijo in anksioznostjo. Svetovanje je koristno pri obvladovanju stresa, kognitivno vedenjsko zdravljenje (enkrat tedensko po eno uro, 4 mesece) učinkovito zmanjša simptome OD do pol leta.

Bolnikom je potrebno predstaviti realne možnosti rezultatov zdravljenja kjer dokončna in popolna ozdravitev ni vedno možna in je omilitev simptomov pogosto le delna in začasna.

#### **VIRI:**

1. Farah CS in sod. (ur.). Contemporary Oral Medicine A Comprehensive Approach to Clinical Practice. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN: 978-3-319-72302-0.
2. Scully C. Oral and Maxillofacial Medicine the Basis of Diagnosis and Treatment. 3rd Edition - November 26, 2012. ISBN: 9780702049484.



3. Gandolfo S in sod. Oral Medicine. Elsevier Health Sciences 09 Dec 2011. ISBN: 9780702041334.
4. Scully C in sod. Pocketbook of Oral Disease 1st Edition. Churchill Livingstone November 20, 2012. ISBN: 978-0702046490.

# ALERGIJA V ČELJUSTNI IN ZOBNI ORTOPEDIJI: OD VZROKOV DO OBRAVNAVE

*Lea Ovsenik, Leja Birk, Maja Ovsenik. Stomatološka klinika, UKC Ljubljana.*

## UVOD

Sluznica v ustni votlini je nenehno izpostavljena številnim potencialno dražljivim in alergeni dentalnim materialom. Stomatološki materiali za izdelavo zalivk, protetičnih nadomestkov in ortodontskih pripomočkov morajo biti biokompatibilni in nealergeni. Med alergene in potencialno škodljive dentalne materiale sodijo kompozitni materiali, odtisni materiali in kovine, ki jih uporabljamo v čeljustni in zobni ortopediji, zato je pomembno, da je tudi specialist ortodont seznanjen z možnimi reakcijami in alergeni dentalnimi materiali v ortodontiji.

## OBLIKE PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ NA MATERIALE V ČELJUSTNI IN ZOBNI ORTOPEDIJI

V čeljustni in zobni ortopediji je odziv imunskega sistema ob stiku z alergeni običajno celično posredovana zapoznena preobčutljivost tipa IV, imenovana tudi alergijski kontaktni dermatitis/stomatitis, ki najpogosteje nastane zaradi stika s kovinami. Celična imunost, ki jo posredujejo celice T, poteka v dveh fazah. Najprej pride do stika in predstavitve alergena celičnemu imunskemu sistemu, ob ponovnem stiku z istim alergenom pa do pojava klinične reakcije.

## ALERGENI V ČELJUSTNI IN ZOBNI ORTOPEDIJI

**Nikelj.** Alergija za nikelj se pojavlja pogosteje kot alergija za vse ostale kovine skupaj. Ocenjuje se, da je na nikelj občutljivih 11 %

vseh žensk in 20 % žensk med 16. in 35. letom starosti. Občutljivost moških je le 2-odstotna, verjetno zaradi manjšega stika z nikljem v nakitu. Pri stiku z nikljem gre za zapozneno obliko preobčutljivostne reakcije, ki se izrazi približno 24 ur po izpostavitvi alergenu.

Ocenjuje se, da je pogostnost pojava preobčutljivostnega odziva na nikelj pri bolnikih 0,1-0,2 %. Velika večina pacientov z že dokazano preobčutljivostjo za nikelj ne poroča o neželenih reakcijah ob stiku z nikljem v ortodontskih pripomočkih. Najverjetneje je za nastanek alergijske reakcije na sluznici ustne votline ob stiku z nikljem potrebna veliko večja koncentracija niklja v ustni sluznici kot na koži. Zlitine niklja in ostalih kovin se v čeljustni in zobni ortopediji nahajajo v ortodontskih nosilcih, žičnih lokih, ortodontskih obročkih in v snemljivih ortodontskih pripomočkih. Nikelj je v 47-50% prisoten v superelastičnih nikelj-titanovih žičnih lokih, ki jih uporabljamo v začetnih fazah zdravljenja z nesnemnim ortodontskim aparatom, ko poteka nivelacija zob. Nikelj je v manjših koncentracijah (do 8%) prisoten tudi v zlitinah iz nerjavnega jekla, ki jih prav tako najdemo v ortodontskih obročkih, nosilcih in žičnih lokih.

Preobčutljivostna reakcija zaradi stika z nikljem na koži pa je lahko posledica stika z zunanjim lokom ekstraoralnega elastičnega vratnega tega.

Raziskave so pokazale, da se raven niklja v slini in serumu značilno poveča po namestitvi nesnemnega ortodontskega aparata. In vitro so ugotovili, da je pronicanje niklja iz ortodontskih nosilcev in žičnih lokov največje v prvem tednu, kasneje pa se to pronicanje zmanjša. Značilno večje tveganje za preobčutljivostni odziv ob stiku z nikljem imajo osebe s kožnimi piercingi. Klinične raziskave so pokazale, da čeljustno-ortopedska obravnava ne poveča tveganja za preobčutljivost za nikelj. Celo nasprotno, izpostavljenost niklju v ustni votlini pred prebadanjem ušes zmanjša tveganje za razvoj preobčutljivosti za nikelj.

**Krom** je drugi najpogostejši material, ki lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo. Luciane in sod. so v svoji študiji leta 2004 prikazali visoko stopnjo preobčutljivosti za krom pri ortodontskih pacientih (21%), ki je bila pogostejša pri moških.

**Lateks.** V minulih dveh desetletjih se je povečala pogostost preobčutljivostnih reakcije na lateks, zaradi naraščajoče uporabe rokavic iz lateksa. Jacobsen in Hensten Pettersen sta ugotovila, da se je v obdobju od leta 1998 do 2000 pogostost preobčutljivostnih reakcij na lateks desetkratno povečala. Naravni lateks iz gume najdemo v rokavicah, medčeljustnih elastikah, separacijskih elastikah, elastičnih verižicah in elastičnih ligaturah.

Pri lateksu se lahko pojavita oba tipa preobčutljivosti, tip I in tip IV. Prevalenca potencialne preobčutljivosti tipa I na lateks je v splošni populaciji manj kot 1 %, med stomatološkimi delavci pa 6-12%.

Takojšnja (Tip I) preobčutljivostna reakcija na naravne smole iz lateksa običajno nastopi 5-60 minut po stiku z alergenom. Poročali so o težjih sistemskih reakcijah, ki prizadenejo kožo, dihalne poti in srčnožilni sistem. Anafilaktični reakciji zaradi stika z lateksom pripisujejo več kot desetim primerom smrti. Stik z lateksom pa povzroča tudi alergijski kontaktni dermatitis oz. zapoznili tip preobčutljivostne reakcije (tip IV).

**Akrilne smole.** Uporaba akrilnih smol je v stomatološki protetiki in čeljustni in zobni ortopediji zelo pogosta. Tudi akrilne smole povzročilo zapozneno obliko preobčutljivostne reakcije, ki se izrazi ob ponovni izpostavitvi osebe alergenu. Vzrok alergijskih reakcij je običajno rezidualna monomera, ki ostane po polimerizaciji akrilata in pronica v okolje ustne votline.

Kljub množični in široki uporabi akrilnih smol v snemnih čeljustno ortopedskih pripomočkih, so podatki o alergijskih reakcijah v čeljustni in zobni ortopediji redki.

## **SIMPTOMI IN ZNAKI ALERGIJE ZA KOVINE**

Klinične manifestacije kontaktne alergije za dentalne materiale so zelo široke. Običajno se kažejo kot stomatitis, gingivitis, hiperplazija dlesni, luščenje ustnic, eritem, pekoč občutek v ustih, kovinski okus, angularni heilitis in parodontitis. Videz prizadete sluznice je različen, od rahle rdečine do svetlečih lezij z edemom ali brez. Redko opazimo tudi vezikule, ki običajno hitro počijo in nastanejo erozije ustne sluznice.

Pri dolgotrajnem stiku z alergenom je prizadeta sluznica, ki je v stiku z alergenom običajno videti pordela ali hiperkeratotična. Običajno je klinična slika povezana z vnetnim odzivom, ki ga povzroči korozija ortodontskih materialov in sproščanje kovin v okolje ustne votline, kar se kaže kot nikljev alergijski kontaktni stomatitis (NiACS). Prisotni so lahko tudi drugi simptomi, kot je perioralni dermatitis in ekstraoralni znaki kot so srbečica, razširjen kožni izpuščaj ali poslabšanje že prej prisotnega izpuščaja.

Na klinično sliko ima velik vpliv kopičenje biofilma in kolonizacija bakterij ob namestitvi nesnemnega ortodontskega aparata, zaradi česar je pacient bolj nagnjen k vnetjem ustne sluznice in krvavitvam v ustni votlini. Pazzini in sod. so ugotovili, da lahko nikelj vpliva na zdravje obzobnih tkiv med ortodontskim zdravljenjem, saj so ob stiku z nikljem pogosto prisotni hiperplazija dlesni, sprememba barve dlesni in krvavitev ob sondiranju. Zdi se, da nikelj bolj kot neposredni povzročitelj preobčutljivosti kože in sluznice spreminja stanje obzobnih tkiv.

Pred postavitvijo diagnoze preobčutljivosti za dentalne materiale v čeljustni in zobni ortopediji je potrebno izključiti druge spremembe, ki povzročajo podobno klinično sliko v ustni votlini, kot so kandidiaza, herpetični stomatitis in razjede zaradi mehanskega draženja.

## **POSTAVITEV DIAGNOZE**

Razpoznava preobčutljivostnega odziva na ustni sluznici je težja kot na koži. Po že znani oz. potrjeni alergiji poizvemo z izpolnitvijo vprašalnika o zdravju ali med pridobivanjem splošne anamneze.

Ob sumu na pojav preobčutljivostne reakcije na dentalne materiale je potrebno najprej pregledati pacientovo ustno votlino in ustno sluznico. V pomoč so nam simptomi, kot so pekoč občutek in kovinski okus v ustni votlini. Pacienta povprašamo o morebitnih novih stomatoloških izdelkih v ustni votlini kot so zalivke, stomatoprotetični izdelki in čeljustno-ortopedski pripomočki.

Diagnozo preobčutljivosti za dentalne materiale potrebno potrditi z kožnimi preobčutljivostnimi testi na morebitne alergene.

## **OBRAVNAVA PACIENTA Z DOKAZANO PREOČUTLJIVOSTJO ZA DENTALNE MATERIALE**

Ob potrjeni preobčutljivosti za določen alergen in pojavom simptomov in znakov v ustni votlini je potrebno takoj prekiniti stik z alergenom. V primeru preobčutljivosti za nikelj je potrebno nikelj-titanijev žični lok odstraniti in ga nadomestiti z žičnim lokom iz nerjavečega jekla z nizko vsebnostjo niklja ali po možnosti s titanovo molibdenovo zlitino (TMA), ki ne vsebuje niklja. Nerjaveče jeklo je nekoliko cenejše od nikelj-titanijevih žic, medtem ko je TMA nekoliko dražja. Nikelj-titanijeve žice, prevlečene s smolo, so prav tako alternativa klasičnim nikelj-titanijevim žicam. Ker je površina teh žic obdelana z dušikovimi ioni, ki tvorijo amorfno površinsko plast, se korozijska odpornost poveča, zmanjša pa se izplavljanje nikljevih ionov v okolico. Ortodontske nosilce lahko zamenjamo za kompozitne ali keramične nosilce, ki so izdelani iz polikristalnega aluminijevega oksida in cirkonija in ne vsebujejo niklja. Lahko načrtujemo tudi obravnavo s plastičnimi opornicami.

## **PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE NA**

## **KOVINE**

15-letno deklico je pregledal stomatolog zaradi "srbenja, hrapavosti, podobne brusnemu papirju, izboklin, pekočega in močnega nelagodja" v ustni votlini, ki je trajalo šest mesecev. Simptomi so se pojavljali vsak dan v obliki blagih do zmernih epizod, ki so trajale od 15 do 60 minut, vendar so se občasno pojavljale tudi hujše epizode. Stik s hladno hrano, kot je sladoled, in topla tekočina simptome le prehodno oblažijo.

Deklica je sicer alergična za prah, pelod, mačjo dlako, ribe in morske sadeže. V anamnezi ni poročala o alergiji za katero koli kovino. Zaradi aken je jemala kontracepcijske tablete.

Ob pregledu so bili na zobe nameščeni ortodontski nosilci in žični loki, vendar brez sprememb na ustni sluznici. Ob šestmesečnem spremljanju deklice je bilo dokazano, da so se simptomi začeli tik po namestitvi nesnemnega ortodontskega aprata. Dokazali so preobčutljivost za kovine, zato so nikelj-titanijeve žične loke zamenjali z loki iz nerjavnega jekla. Simptomi so izginili in ob naslednjem pregledu je bila brez simptomov.

## **ZAKLJUČEK**

Razpoznava pacientov z alergijo za dentalne materiale je eden od predpogojev za varno in uspešno delo v čeljustni in zobni ortopediji. Terapevt mora poznati fizične in mehanske lastnosti materialov, ki se uporabljajo pri čeljustno ortopedski obravnavi in biti seznanjen z alternativnimi materiali, ki ne povzročajo alergije. Da se izognemo alergijskim reakcijam med ortodontskim zdravljenjem, je ključna podrobna anamneza s poudarkom na preteklih alergijskih odzivih. Če se alergijski odziv pojavi v teku ortodontskega zdravljenja, ga mora terapevt razpoznati in ob tem ustrezno ukrepati.

Alergijo za kovine je treba upoštevati vedno, ko se načrtuje zobozdravstveno zdravljenje z uporabo zlitin. Pri pacientih s preobčutljivostjo za kovine se izogibamo uporabi živega srebra,

niklja in drugih elementov z visoko stopnjo senzibilizacije.

#### **LITERATURA**

1. Singh R, Gupta N, Goyal V, Singh G, Chaudhari A. Allergies in Orthodontics: From Causes to Management. *Orthodontic Journal of Nepal*. 2019;9:71-6.
2. Kolokitha OE, Chatzistavrou E. A Severe Reaction to Ni-Containing Orthodontic Appliances. *The Angle Orthodontist*. 2009;79(1):186-92.
3. Noble J, Ahing SI, Karaikos NE, Wiltshire WA. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. *Br Dent J*. 2008;204(6):297-300.



# NAŠE IZKUŠNJE TESTIRANJA Z DENTALNIMI MATERIALI

*Lidija Bojanić, Mojca Bizjak, Mitja Košnik. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

## UVOD

Alergijske reakcije na zobozdravstveni material postajajo vse bolj pogoste. Zobozdravstveno osebje in pacienti so izpostavljeni velikemu številu alergenov, kot so na primer akrilati in druga plastika, metakrilati, kovine, lokalni anestetiki, dišave, protimikrobna sredstva, lateks ter kemikalije iz gume.(1). Prvi opisan primer alergije za zobne kovine je bil leta 1928, in sicer stomatitis in perianalni dermatitis nastal zaradi amalgama.(2).

Alergijske reakcije na zobozdravstvene materiale so lahko takojšnje (tip I; npr. urtikarija/anafilaksija na lateks) ali zapoznele celično posredovane (tip IV; npr. alergijski kontaktni dermatitis/stomatitis na kovine ali zobni akril). Klinično se manifestacije lahko kažejo od zgolj simptomov kot so pekoči občutki ter bolečine v ustni votlini do objektivnih manifestacij kot so stomatitis, helitis ter lihenoidne reakcije lokalizirane na ustni sluznici ter ustnicah ali alergijski kontaktni dermatitis/heilitis. (3).

Pri obravnavi pacientov je včasih potrebna biopsija ustne sluznice za izključitev drugih ustnih bolezni. Z biopsijo ne potrjujemo alergije; prav tako biopsija ne loči zanesljivo alergijske od iritativne reakcije. (4). Pri epikutanih testih uporabimo najpogostejše potencialno alergogene materiale.

Epikutano testiranje z dentalno serijo, ki vsebuje najbolj pogosto uporabljene materiale, nam pomaga pri odkrivanju kontaktnih alergij za zobozdravstvene materiale.

## MATERIAL IN METODE DELA

Na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik smo od januarja 2017 do decembra 2021 opravili epikutane teste z našo standardno serijo 24 dentalnih alergenov pri 330 pacientih, ki so jih večinoma napotili izbrani osebni zdravniki ali zobozdravniki. Alergene smo namestili na zgornji del hrbta. Rezultate smo odčitali tretji (72h) in sedmi dan (162h). (Tabela 1)

*Tabela 1. Ocenjevanje epikutanih testov*

±	Dvomljiva reakcija
+	Šibko pozitivna reakcija;
++	Močno pozitivna reakcija;
+++	Ekstremno pozitivna reakcija;

## REZULTATI

Od 330 obravnavanih pacientov je 141 (42,7%) pacientov imelo 298 pozitivnih testov na alergene dentalne serije. 192 pacientov je bilo pregledanih in obravnavanih s strani naših alergologov, ostalih 138 pa je bilo napotenih s strani stomatologov in osebnih zdravnikov zgolj na epikutano testiranje z dentalno serijo.

Največ pacientov, ki so imeli pozitivne teste, je navajalo sindrom pekočih ust (45,6 %), simptomatiko gingivitisa ter stomatitisa (34,2 %), otekline v ustni votlini (13,5%), bolečine v dlesnih (4,7%), motnje okusa (1,2%), srbenje v ustih (0,7%).

Kontaktni dermatitis je imelo 5 (3,6%) pacientov, od tega so bili trije (2,1%) zobozdravstveni delavci. Vzrok za kontaktno alergijo pri zobozdravstvenih delavci so bili akrilati ter amalgam.

Rezultate testov prikazujemo v Tabeli 2. Pogosti kontaktni alergeni, ki so bili pozitivni pri testiranju, so bili nikljev sulfat 66 (22,2%), paladij 45 (15,1 %), amalgam 29 (9,7%), zlato 24 (8,1%), kobaltov klorid 21 (7,1%) ter peru balzam 17 (5,7%).

Nato sledijo pacienti s pozitivnimi testi na karvon 11 (3,7%), epoksidno smolo 10 (3,4%), na kalijev dikromat 9 (3,0%), živosrebrov amidoklorid 9 (3,0%) ter na HEMA 8 (2,7%).

Nekaj pozitivnih testov je bilo na EDGMA 6 (2,0%), kolofonijo 6 (2,0%), na BIS-GMA je 5 (1,7%), amalgam brez Hg 5 (1,7%) ter na HPMA 6 (1,7%), MMA 5 (1,7%), HPMA 5 (1,7%), MMA 6 (1,7%).

Najmanj pozitivnih testov je bilo na tetrahidrofurfuril 4 (1,3%), TEGDMA 3 (0,7%) , baker 3 (0,7%) ,BUDMA 2 (0,7%), amonijev hepatolibdat 2 (0,7%) ter na Eugenol 1 (0,3%).

*Tabela 2 Število pozitivnih testov po 72h in 168h.*

Alergen	Število pozitivnih testov (%)	Kje se alergen nahaja
72h Nikljev sulfat 168h Nikljev sulfat	53 (11,91%) 59 (13,26%)	Protetika (krone,mosti, žice)
72h Paladij 168h Paladij	30 (6,74%) 19 ((4,27%)	Protetika (krone, mostički)
72h Amalgam 168h Amalgam	19 (4,27%) 27 (6,06%)	Plombiranje, rekonstrukcija zobnih kron.
72h Zlato 168h Zlato	19 (4,27%) 22 (4,94%)	Za glavnino izdelovanja ogrodij kovinsk keramičnih prevlek, vmestnih

		teleskopskih ali konusnih kopic.
72h Koobaltov klorid 168h Kobaltov klorid	17 (3,82%) 17 (3,82%)	Kovinske zlitine, protetika, implanti v zobozdravstvu.
72h Peru balzam 168h Peru balzam	13 (2,92%) 12 (2,70%)	Antiseptik v kremah, mazilih.
72h Karvon 168h Karvon	9 (2,02%) 10 (2,25%)	Zobna higijena (pasta za zobe..)
72h Epoksidna smola 168h Epoksidna smola	5 (1,12%) 8 (1,80%)	Lepila, barve, laki za kovine
72h Kalijev dikromat 168h Kalijev dikromat	6 (1,35%) 7 (1,57%)	Dentalna protetika, barve..
72h Živosrebrov amidoklorid 168h Živosrebrov amidoklorid	5 (1,12%) 8 (1,80%)	Amalgamski material za obnovo zob..
72h HEMA 168h HEMA	5 (1,12%) 8 (1,80%)	Kompozitih za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h EGDMA 168h EGDMA	5 (1,12%) 6 (1,35%)	Kompozitih za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h Kolofonija 168h Kolofonija	5 (1,12%) 4 (0,90%)	Lokalna zdravila v zobozdravstvu, dentalni cement

72h Bis-GMA 168h Bis-GMA	4 (0,90%) 2 (0,45%)	Kompoziti za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h Amalgamske brez Hg 168h Amalgamske brez Hg	2 (0,45%) 4 (0,90%)	Plombiranje, rekonstrukcija zobnih kron
72h HPMA 168h HPMA	3 (0,67%) 3 (0,67%)	Kompoziti za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h MMA 168h MMA	5 (1,12%) 5 (1,12%)	Kompoziti za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h Tetrahidrofurfurilmetal 168h Tetrahidrofurfurilmetal	3 (0,67%) 2 (0,45%)	Kompozitih za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h TEGDMA 168h TEGDMA	3 (0,67%) 0 (0,00%)	Kompoziti za plombiranje zob, kot vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72h Baker 168h Baker	3 (0,67%) 0 (0,00%)	Protetika (krone..)
72h Amonijev hepatomolibdat 168h Amonijev hepatomolibdat	1 (0,22%) 1 (0,22%)	Kovinske spojine, krone.
72h Titanov oksid 168h Titanov oksid	2 (0,45%) 0 (0,00%)	Protetika (nazidki, ogrinja prevlek, kovinske baze za proeze)
72h BUDMA 168h BUDMA	1 (0,22%) 2 (0,45%)	V kompozitih za plombiranje zob, kot

		vezivna sredstva, pri izdelavi protez.
72hEugenol	1 (0,22%)	Lokalni antiseptik in
168h Eugenol	0 (0,00%)	anestetik.

Od 298 pozitivnih reakcij (potrjenih preobčutljivosti) smo pri 73 (24,5%) beležili pozitivno reakcijo šele po sedmih dneh (162h). Največ pozitivnih reakcij, ki smo jih beležili po sedmih dneh, je bila za paladij 14 (19,2%), nikljev sulfat 12 (16,4%), amalgam 9 (12,3%), sledili so jim snovi predstavljeni v tabeli 3.

*Tabela 3. Število pozitivnih testov samo na 7 dan (162h).*

Alergen	Število pozitivnih testov samo na 7 dan (162h)
Paladij	14
Nikljev sulfat	12
Amalgam	9
Epoksidna smola	5
Peru balzam	4
Živosrebrov amidoklorid	4
Zlato	4
Amalgamske brez Hg	3
Kalijev dikromat	3

Kobaltov klorid	3
HEMA	3
HPMA	2
Kolofonija	1
Bis-GMA	1
EDMA	1
Tetrahidrofurfuril metal	1
Budma	1
Karvon	1
Amonijev hepatomolibdat	1

Od 141 pozitivnih pacientov je bilo 18 (12,75%) preobčutljivih za akrilate, od tega je 9 pacientov imelo pozitivne teste na posamezne akrilate, 9 je imelo pozitivne teste na več različnih akrilatov.

Najpogostejši povzročitelji alergijskih reakcij med kovinami so nikeljev sulfat, paladij, zlato in baker. Od 298 pozitivnih testov je bilo 135 (45,3%) pozitivnih na nikeljev sulfat paladij in zlato. Od tega je bilo 66 (48,9%) testov pozitivno na nikeljev sulfat, 45 (33,3%) na paladij in 24 (17,8%) na zlato. 44 (31,2%) pacientov je imelo pozitivne teste samo na eno kovino, 39 (27,7%) jih je imelo na več kovin.

Posebej zanimiv nam je bil amalgam z in brez Hg. Na amalgam bilo pozitivnih 29 testov (9,73%), medtem je na amalgam brez Hg bilo pozitivnih samo 5 testov.

## ZAKLJUČKI

Za postavitev diagnoze alergije zaradi zobozdravstvenih materialov je bistvenega pomena dobra anamneza, klinični pregled ter epikutano testiranje. Epikutarno testiranje je uporabna, preprosta, neinvazivna metoda za odkrivanje kontaktne senzibilizacije pri bolnikih in zobozdravstvenem osebju.

Najpomembnejši del alergološkega testiranja je vrednotenje rezultatov. Pozitiven test dokaže kontaktno preobčutljivost, ki pa velikokrat ni klinično pomembna. Zato je treba rezultate epikutanih testov ocenjevati v korelaciji s pacientovo simptomatiko in izpostavljenostjo alergenu.

Na podlagi naše analize lahko sklepamo, da so med dentalnimi alergeni najpogostejši povzročitelji kontaktne alergije nikljev sulfat, paladij ter amalgam. Pacienti, ki so imeli pozitivne teste na omenjene snovi, so od klinične simptomatike navajali predvsem simptome pekočih ust, gingivitis in stomatitis. Približno enako število pacientov je imelo pozitivne teste na posamezne kovine ter na več različnih kovin.

Bolniki, ki so zaposleni v zobozdravstvu, imajo običajno dermatitis rok. Najpogostejši vzrok za kontaktno alergijo pri zobozdravstvenih delavcih so bili akrilati ter amalgam.

Z našo analizo smo ugotovili pomemben delež pozitivnih testov šele po sedmih dneh, kar dokazuje pomembnost dodatnega odčitavanja rezultatov po sedmih dneh.

Poleg tega je bilo veliko število pozitivnih testov na amalgam, pri čemer je pomembno poudariti, da je pri testiranju na amalgam brez živega srebra bilo pozitivno manj primerov, na podlagi česar bi lahko posumili, da je živo srebro pomemben alergen.

Od skupnega števila bolnikov, ki so imeli pozitivne teste na akrilate, je enako število pacientov imelo pozitivne teste na posamezne akrilate ter na več različnih akrilatov.



Omejitev naše analize je dejstvo, da pri večini testiranih oseb nismo poznali sestavine zobnih materialov, ki so jih imeli v ustih. Bolnikov tudi nismo sledili, da bi dokumentirali, ali se je simptomatika umirila po morebitni zamenjavi alergogenih zobozdravstvenih materialov. Zato tudi nismo mogli vrednotiti, koliko od pozitivnih testov je bilo klinično pomembnih.

## LITERATURA

1. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, etal. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech
2. Repub. 2007;151(2):333–[2] Fleischmann P. Zur Frage der Gefährlichkeit kleinster Quecksilbermengen. Dtsch Med Wochenschr. 1928;54:304-07.
3. Rietschel RI, Fowler JF JR (1995) Fishers contact dermatitis, 4<sup>th</sup> edn Williams and Wilkins Baltimore.
4. Skindieseses from dental materials, Lasse Kanerva

## **KONTAKTNA PREOBČUTLJIVOST ZA MATERIALE V ZOBOZDRAVSTVU**

*Tomaž Lunder, Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana*

Zobozdravniki in ostali zaposleni v zobozdravstvu so med delom vsakodnevno izpostavljeni številnim alergenom in iritantom, ki pri njih lahko izzovejo alergijski in/ali iritativni kontaktni dermatitis, kot tudi preobčutljivostne reakcije takojšnjega tipa (o njih govorijo drugi prispevki).

Isti materiali lahko sprožijo alergijske ali iritativne reakcije. Najpogostejši je alergijski kontaktni stomatitis, ki nastane zaradi alergijske reakcije kasnega tipa in na katerega se bomo osredotočili, možne pa so tudi reakcije zgodnje preobčutljivosti.

Epikutano testiranje je poglobljena preiskavna metoda v diagnostiki kontaktne preobčutljivosti.

### **ZOBOZDRAVNIKI IN OSTALI ZAPOSLENI V ZOBOZDRAVSTVU**

Znano je, da je med zobozdravniki in ostalimi zaposlenimi v zobozdravstvu tveganje nastanka poklicnega kontaktnega dermatitisa zaradi zobozdravstvenih materialov precejšnje, po drugi strani pa pacienti le redko razvijejo kontaktni stomatitis zaradi teh snovi. Na Finskem so ugotavljali, da gre v dveh tretjinah poklicnih bolezni v zobozdravstvu za kontaktne dermatitise, med katerimi prevladuje alergijski kontaktni dermatitis. Po podatkih skandinavskih študij sodijo zaposleni v zobozdravstvu med osem najbolj rizičnih poklicev za razvoj poklicnega alergijskega kontaktnega dermatitisa.

## **ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS**

Alergijski kontaktni dermatitis, sprožen s spojinami, ki so v rabi v stomatologiji, se pri zaposlenih običajno razvije na konicah prstov rok, kjer postane koža suha, močnejše zaroženela, razpokana, pordela in srbi (po stiku z metakrilati se lahko pojavi parestezija). Včasih se zaradi aerogenega prenosa ali prenosa s kontaminiranimi rokami oz. rokavicami pojavi dermatitis na obrazu ali na drugih odkritih predelih kože. Alergijski kontaktni dermatitis, ki ga sprožijo sestavine v gumijastih ali plastičnih rokavicah, pa se običajno pojavi na hrbtičih rok in zapestjih.

## **VZROČNI ALERGENI**

1. **Akrilati in druge spojine v plastičnih materialih**
  - a. **Metakrilati in akrilati.** Najdlje je poznana alergenost metilmetakrilata (MMA), kasneje so postali pozorni na metakrilate z nizko molekulsko maso, kot so 2-hidroksietilmetakrilat (2-HEMA), trietilenglikoldietakrilat (TREGDMA) in etilenglikoldimetakrilat (EGDMA), ki so vključeni v "stomatološke" serije testnih snovi za epikutano testiranje.
  - b. **Kompozitne smole** (vsebujejo npr. Bisfenol A glicidilmetakrilat (bis-GMA), TREGDMA, EGDMA, uretan dimetakrilat (UDMA), 2-hidroksietilmetakrilat (2-HEMA), alergeni pa so lahko tudi različni aditivi, kot fotoiniciatorji, drugi iniciatorji (npr. benzoilperoksid), aktivatorji (npr. terciarni aromatski amini) in inhibitorji (npr. hidrokinon)). Alergene spojine v bondih (vsebujejo npr. bis-GMA, TREGDMA, EGDMA, UDMA, 2-HEMA)
  - c. **Sestavine zobnih protez.** Pripravljajo se z mešanjem praškaste komponente (vsebuje polimetilmetakrilat ali polimer, organski peroksidni iniciator, titanov dioksid, anorganske

pigmente, sintetična vlakna) in tekoče komponente (vsebuje metilmetakrilat ali monomer, inhibitor – hidrokinon, dimetakrilat in organski amin – akcelerator).

- d. **Epoksi smola.** Alergeni diglicidileter bisfenol A epoksi smole (DGEBA –ER) je v rabi v endodontiji, je surovina v proizvodnji epoksidnih in akrilatnih smol in je včasih prisoten kot nečistoča v kompozitnih smolah.

## 2. Sestavine gume

**Tiurami, karbamati in merkaptani**, so zajeti v standardni evropski seriji, ki jo uporabljamo pri epikutanem testiranju.

3. **Antimikrobne snovi.** Formaldehid in glutaraldehid sta lahko kontaktna senzibilizatorja, sicer pa tudi iritanta, medtem ko je večina drugih spojin s tovrstnim delovanjem predvsem iritativnih za kožo, medtem ko je njihov alergeni potencial manjši (npr. klorheksidin, kvartarne amonijeve spojine – npr. benzalkonijev klorid).
4. **Kovine.** Nikelj (možna je navzkrižna reakcija s paladijem), paladij, kobalt, krom, titan, zlato, živo srebro in druge sestavine amalgama (npr. cink, cin, baker, srebro, zlato)
5. **Drugi alergeni.** Evgenol (v ZOE cementu, v parfumih, zobnih pastah, ustnih vodica), kolofonija (v odtisnih masah, začasnih polnilih, cementih, v parfumih), Peru balsam (v odtisnih masah, parfumih), čebelji vosek (v odtisnih masah)

## IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS

Zaposleni v zdravstvu so med delom izpostavljeni številnim iritantom. Najpogosteje so vzrok iritativnega kontaktnega dermatitisa pri njih mila, razkužila, dezinfekcijska sredstva, maceracija kože pod rokavicami, akrilati; pri zobnih tehnikah so dodatno lahko vpleteni tudi kontakt z mavcem, keramičnimi masami in drgnjenje kože med delom.

## **FOTOTOKSIČNE IN FOTOALERGIJSKE REACIJE**

Uporaba močnih virov svetlobe za polimerizacijo sodobnih dentalnih materialov lahko pri zobozdravnikih in drugem osebju sproži fototoksične ali fotoalergijske reakcije na koži. Aplikacija učinkovin, kot so sulfonamidi, fenotiazini, grizeofulvin ali tetraciklini, med zdravljenjem pacientov lahko na koži osebja sproži fototoksične reakcije, medtem ko so fotoalergene spojine v zobozdravstvu evgenol, klorheksidin, derivati 4-aminobenzojeve kisline, sulfonamidi in fenotiazini.

### **PACIENTI**

Kot koža, je tudi ustna sluznica izpostavljena različnim iritantom in alergenom. Alergijske reakcije na njej so lahko takojšnje, zgodnjega tipa, kot npr. zaradi lateksa (o njih je govora v drugih prispevkih), ali pa zapoznele, npr. zaradi stika z akrilati ali dentalnimi zlitinami – alergijska reakcija kasnega tipa izzove lahko alergijski kontaktni stomatitis ali heilitis. Nekatere raziskave so opisovale vpletenost kontaktne alergije v nastanek sindroma pekočih ust, oralnih lihenoidnih lezij in ulceracij ustne sluznice. Stomatitis lahko nastane tudi zaradi ponavljajoče se izpostavitve ustne sluznice iritantom, dolgotrajnega delovanja spojin v nizki koncentraciji ali drgnjenja (npr. pod pretezo).

### **ALERGIJSKI KONTAKTNI STOMATITIS IN HEILITIS**

Verjetnost kontaktne senzibilizacije preko ustne sluznice je manjša kot preko kože, zato je kontaktna alergija ustne sluznice redka.

Pogosto so subjektivni simptomi pacientov z alergijskim kontaktnim stomatitisom bolj očitni, kot klinični znaki na sluznici. Pacienti navajajo pekoč, zbadajoč občutek, občutljivost, izgubo okusa. Klinični znaki segajo od zelo blagega do močnejšega eritema in edema. Ob alergijskih reakcijah na material baze zobnih protez je eritematozni, izpostavljeni predel ostro omejen od okolne sluznice, podobno kot v primeru iritativnega kontaktnega stomatitisa; podobno ostro omejen eritematozen pas je lahko viden v neposredni okolici tretiranega zoba v primeru alergijskih reakcij na kovine ali akrilate. Ob alergijskem kontaktnem stomatitisu se lahko pojavi tudi heilitis, kjer je vidna suhost kože ustnic, luščenje, pojav razpok in angularnega heilitisa. Diferencirati ga moramo od perioralnega

dermatitisa, pri katerem je viden ozek pas neprizadete kože v okolici roba ustnic.

## **VZROČNI ALERGENI**

Vzročni alergeni so lahko iste snovi, ki smo jih predhodno navajali kot možne povzročitelje alergijskega kontaktnega dermatitisa pri zobozdravnikih in drugih zaposlenih v zobozdravstvu. Med njimi so najpogostejši akrilati in druge spojine v dentalnih plastičnih materialih, pomembne pa so tudi kovine (nikelj, paladij, zlato, kobalt, krom in sestavine amalgama). Omeniti moramo tudi propolis, kot tudi sestavine zobnih past.

## **EPIKUTANO TESTIRANJE**

V diagnostiki kontaktne alergijske probčutljivosti je ključna preiskava epikutano testiranje. Na Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana v primeru suma kontaktne alergije za material v zobozdravstvu paciente testiramo s standardno serijo kontaktnih alergenov, stomatološko serijo in s prinešenimi vzorci osumljenih materialov. Slednje je pomembno, ker so v vzorcih materialov, uporabljenih pri konkretnem bolniku, lahko prisotne tudi primesi, nečistoče in/ali še nepoznane alergene spojine. Pri izvedbi in vrednotenju epikutanega testiranja je potrebno upoštevati možnosti lažno pozitivnih in lažno negativnih reakcij. Pomembno je vrednotenje relevantnosti pozitivnih rezultatov epikutanega testiranja glede na klinično situacijo in izpostavljenost pacienta alergenu, kjer pa nas žal pogosto omejuje (ne)razpoložljivost podatkov o sestavi osumljenih dentalnih materialov.

## **LITERATURA**

1. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic reactions to dental materials - a systematic review. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 4-9.
2. Lugović-Mihić L, Ilić I, Budimir J, Pondeljak N, Mravak Stipetić M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases. *Acta Clin Croat* 2020; 59: 318-28.
3. Estlander T, Alanko K, Jolanki R. Dental materials. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J-P (eds.). *Contact dermatitis*. 4<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer; 2006. p. 653-78.

4. Minciullo PL, Paolino G, Vacca M, Gangemi S, Nettis E. Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies. *Clin Mol Allergy* 2016; 14: 10.

## **PROBLEMI POVEZANI Z NOŠENJEM MASK IN ROKAVIC**

*Maja Benko, Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana*

Čas uporabe kirurških mask, FFP 2 mask in zaščitnih rokavic ter ostale zaščitne opreme na delovnem mestu zdravnikov, zobozdravnikov in drugega zdravstvenega osebja se je v času COVID – 19 pandemije močno podaljšal. Uporaba te opreme na delovnem mestu kot v privatnem življenju je postala naša nova realnost. Vsi ti zaščitni ukrepi hkrati lahko povzročajo tudi različne težave na koži obraza kot rok.

### **SPREMEMBE V PREDELU OBRAZA**

Različne raziskave, ki so bile objavljene v zadnjih dveh letih so pokazale, da so lahko z zaščitno opremo povezane številne obrazne dermatoze. Stranski učinki na koži obraza pogosteje prizadenejo ženske z že prej znanimi spremembami na koži obraza, se stopnjujejo s podaljšanim časom uporabe mask več kot 4 ure na dan in so odvisni od vrste zaščitnih mask.

Ob podaljšanji uporabi zaščitnih mask pride do površinske maceracije kože in okvare kožne bariere. Hkrati težave povzroča povečan pritisk na določene predele obraza in s tem okvara kože zaradi drgnjenja. Ob vročem, vlažnem okolju in ob pomanjkljivem čiščenju kože se spremeni mikrobna flora, kar poslabša predhodna kožna stanja na obrazu, kot so akne, rosacea, seboroični dermatitis. Maske lahko vsebujejo formaldehid, polipropilen, konzervanse, gumo, lepila in kovine, ki lahko povzročajo tako iritativni kot alergijski kontaktni dermatitis obraza.



Najbolj pogoste težave, ki jih opažamo ob uporabi zaščitnih mask v predelu obraza so srbež, bolečina v predelu uhljev, nelagodje, rdečina, brazgotine, luščenje, bolečina, pekoč občutek, koprivke, zbadanje, otekanje, mastna koža. Opažamo poslabšanje in izbruh aken, rozacee, seboroičnega dermatitisa, atopijskega dermatitisa, perioralnega dermatitisa, alergijskega kontaktnega dermatitisa, folikulitisa v predelu obraza. Najverjetneje je najbolj pogost iritativni kontaktni dermatitis obraza.

**Ukrepi za preprečevanje:** Maska se mora dobro prilagati. Dodatno na mestih pritiska svetujemo zaščito s tanko peno ali hidrokoloidom. Svetujemo odstranitev maske za 15 minut na vsaki dve uri. Svetujemo umivanje obraza z mlačno vodo, z blagimi čistili za obraz brez olj ali dišav, najbolje sindeti, dvakrat na dan in vsakič po uporabi mask. Pred in po uporabi maske je potrebna uporaba negovalnih nekomedogenih krem, brez dišav, primernih za vaš tip kože. Ne uporabljajte ličil pod masko. V predelu okvarjene kože svetujemo obkladke s fiziološko raztopino in uporabo cinkovega mazila ali kreme. Ob pojavu ali ob poslabšanju predhodnih bolezenskih stanj na koži obraza kot so akne, rozacea, seboroični dermatitis, atopijski dermatitis je potrebno čimprejšnje specifično zdravljenje.

## **SPREMEMBE V PREDELU ROK**

WHO (World Health Organisation) in druge inštitucije priporočajo v času COVID -19 pogosto umivanje rok in poudarjajo, da je higiena rok pomembna v preprečevanju prenosa virusa. Z novimi ukrepi opažamo porast prevalence ekcema rok.

Ekcem rok je lahko blag, in se kaže s suho in srbečo kožo. Lahko pa je tudi hude oblike, kjer vidimo globoke vezikule, mehurje, ragade, krvavitve, ki vplivajo na kvaliteto življenja posameznika.

Različne raziskave ugotavljajo, da je ekcem rok povezan s pogostejšim umivanjem rok na dan, več kot 10x na dan, nošnja rokavic in predhodnim ekcemom rok ali predhodnim atopijskim

dermatitisom. Zaščitne rokavice povzročajo tako iritativni kot alergijski kontaktni dermatitis rok.

**Ukrepi za preprečevanje:** Razkužila za roke je potrebno nanesti na čisto in suho kožo rok in jih je potrebno vtreti do suhega, okrog 30 sekund. Rok ne smemo umivati takoj po razkuževanju. Roke pred razkuževanjem umijemo le, če so vidno umazane. Uporabljamo blaga ne-alkalna mila. Roke umivamo s hladno do mlačno vodo. Trajanje umivanja mora biti čim krajše, okrog 20 sekund. Nujno je potrebno dobro sprati milo, ni priporočeno uporabljati krtačk. Potrebna je uporaba negovalnih krem med postopki. Roke morajo biti suhe pred aplikacijo rokavic. Odsvetovana je nošnja prstanov in zapetnic. Rokavice morajo biti pravilne številke, intaktne, čiste in suhe. Uporablja se jih čim krajši čas.

#### LITERATURA:

1. Akshitha Thatiparthi, BS, Jeffrey Liu, BS, Amylee Martin, BS, Jashin J.WU, MD. Adverse Effects of COVID- 19 anf Face Masks: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(9 suppl 1):S39-S45.
2. Chrystie Nguyen, DO, Fletcher Graham Young, MBA, DO, Doug McElroy, PhD, Aniruddha Singh, MD, FACC. Personal protective equipment and adverse dermatological reactions among healthcare workers: survey observations from the COVID-19 pandemic. *Medicine* 2022;101:9(e29003).
3. Jiade Yu, MD et al. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:84:486-94.
4. Anne-Charlotte Niesert, et al. »Face mask dermatitis« due to compulsory facial masks during the SARS-CoV-2 pandemic: data from 550 health care and non-health care workers in Germany. *Eur J Dermatol* 2021; 31(2): 199-204.
5. <https://dermnetnz.org/topics/skin-reactions-to-face-masks> (Datum dostopa: 20.3.2022)

6. Leelawadee Techasatian et al The effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID- 19 Pandemic. *Journal of Primary Care & Community Health* Volume 11; 1-7.
7. Hye Sung Han, Sun Hye Shin, Jae Wan Park, Kapsok Li, Beom Joon Kim, Kwang Ho Yoo. Changes in skin characteristics after using respiratory protective equipment (medical masks and respirators) in the COVID-19 pandemic among healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2021;1-8.
8. <https://www.eczema.org.au/face-masks-and-facial-eczema/> (Datum dostopa 20.3.2022)
9. Damiani G, Gironi LC, Grada A, et al. COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14848.
10. Leelawadee Techasatioan et al. Hand Hygiene Habits and Prevalence of Hand Eczema During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Primary Care &Community Health* Volume 12: 1-6
11. [https://www.eadv.org/cms-admin/showfile/3\\_COVID-19%20and%20contact%20dermatitis%20alerts%20and%20warnings.pdf](https://www.eadv.org/cms-admin/showfile/3_COVID-19%20and%20contact%20dermatitis%20alerts%20and%20warnings.pdf) (Datum dostopa: 20.3.2022)

## STRANSKI UČINKI LOKALNIH ANESTETIKOV

*Nataša Ihan Hren, Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana*

*Lokalni* anestetiki (LA) se rutinsko uporabljajo v stomatologiji, oftalmologiji, porodničarstvu in za manjše posege v različnih kirurških vejah vse od konca 19.stoletja. Dandanes sodijo med najbolj uporabljana zdravila na sploh, zato so dobro poznani tudi neželeni stranski učinki. Le ti so najpogosteje vazovagalne sinkope, posledica dodanega adrenalina ali posledice toksičnosti zaradi prevelikih doz LA. Alergične reakcije na amidne LA so zelo redke, vendar dokazane (1, 2), pogosto tudi zaradi aditivov.

### ZNAČILNOSTI LOKALNIH ANESTETIKOV

LA imajo v grobem 3 dele; aromatski lipofilni obroč, hidrofilno amino verigo in povezujoč del, ki je lahko esterski (-COO-) ali amidni (-NHCO-), zato jih delimo na esterske in amidne (Tabela 1). Stranski učinki esterskih komponent (pri hidrolizi nastanejo kot metaboliti znani alergeni derivati PABA – para amino benzoične kisline) so vključno z alergijskimi reakcijami pogostejši, zato so dandanes redko v klinični rabi. Mehanizem delovanja LA je vezava na natrijeve kanalčke živčne membrane, ki prepreči njihovo depolarizacijo in s tem prevajanje bolečinskih dražljajev.

LA imajo pogosto dodan vazokonstriktor adrenalin v koncentracijah 1:100 000 in 1:200 000 za podaljševanje njihovega učinkovanja in zmanjševanja krvavitve v kirurškem delovnem polju, veliko njih ima samo po sebi vazodilatorni učinek.

Derivati PABA so pogosto aditiv v kozmetiki, zato je poznana tudi hipoteza, da senzibilizirajo dovzetne paciente, vendar predvsem za esterske LA. Metilparaben je pa prezervativ esterskih in amidnih LA

in je tudi derivat PABA – odgovoren za številne neželjene učinke pri LA.

**Tabela 1.** Najpogostejši LA po skupinah, v oklepaju so njihova prodajna imena.

Esterski LA so: benzocaine, procaine (Novocain, Procainchlorid), butacaine, tetracain

Amidni LA so: lidocaine (Xilocain), bupivacain (Bupivacain), prilocaine, mepivacain (Scandonest), articain (Ubistezin, Septacain, Ultracain,....)

V zobozdravstvu v Sloveniji so odsvetovani esterski LA (Procainchlorid je sicer registriran in v prodaji), v praksi je najbolj uporabljan articain v različnih variantah ter Xilocain, pretežno kot pršilo. Uporabljan je še Scandonest ter od dolgotrajnih Bupivacain.

## **ZAPLETI PRI LOKALNI ANESTEZIJI**

Zapleti pri aplikaciji LA so številni in ne redki, saj poročajo o njihovi pogostnosti v zobozdravstvu med 4,5 in 26% (3), velik razpon seveda pogojujejo različno vključitveni kriteriji. Najpogostejši so motnje zavesti, toksična reakcija, pozitivna aspiracija, krvavitev, ishemija, hematoma, poškodba živca, pareza obraznega živca, podaljšana anestezija ali parestezija, nekroza lokalnih tkiv, zlom injekcijske igle, alergična reakcija, nedelovanje anestetika, aplikacija napačne vsebine,..... Če se omejimo na tiste, ki niso povezani s proceduralnimi postopki aplikacije (travmo), pa so najpogostejši zapleti pri LA so različne stopnje motenj zavesti vse do izgube zavesti (Tabela 2).

**Tabela 2.** Neželjeni stranski učinki LA (brez alergijskih):

1. Psihogene reakcije: psihomotorne reakcije

vazovagalne sinkope

hiperventilacija in panični napadi

2. Toksične reakcije: nevrološki izpadi kot motnje govora, vida, dezorientiranost, nemir, krči, omotičnost letargija ob hipotenziji in bradikardiji
3. Endogene simpatične stimulacije zaradi dodanega vazokonstriktorja (adrenalina): bledica, palpitacije, tremor, tahikardija, aritmija
4. Stranski učinki zaradi agensov, ki se konkomitantno uporabljajo:  
aditivi in prezervativi LA (metilparaben –bakteriostatičen agens v LA, metabisulfit- antioksidant pri oddanem adrenalinu)  
alergija na latex  
alergija na antibiotik
5. Preobčutljivostne reakcije kasnega tipa (tip 4 preobčutljivosti) : najpogosteje kontaktni dermatitis in mukozitis, lahko tudi oteklina, rdečina in srbenje.

V sodobnem času nujno poznavanje toksičnih učinkov LA na centralno živčevje in kardiovaskularni sistem, kajti le-ti zapleti so med hujšimi najpogostejši. Hkrati pa je verjetno podcenjen problem rezistentnost na LA, ki je posledica mutacij na nivoju natrijevih kanalčkov (4).

### **ALERGIJSKE REAKCIJE PRI LOKALNIH ANESTETIKIH**

»Prava alergija« za LA, z IgE posredovana preobčutljivost tipa 1, ki se klinično manifestirana od urtikarije do anafilaktičnega šoka, je izjemno redka. Kljub številnim pomislekom, ali sploh obstaja in je uveden termin »psevdoalergija« zaradi možnih podobnih pojavnosti, je vendarle dokazana (5-8). Pregled literature iz leta 2012 na to temo (1) poroča o dokazani IgE alergiji v velikih serijah (od 1952

do 2010) pri skoraj 1% pacientov (0,97%), ki so imeli zaplete pri lokalni anesteziji.

V iskanju čim varnejšega priporočenega LA je potrebno poznati tudi navzkrižne reakcije med LA: možne med amidnimi (med amidnimi in esterskimi izjemno redko – verjetno gre za alergijo za parabene).

Kasna preobčutljivost na LA kot kontaktni dermatitis ali mukozitis je povsem nenevarna, najpogostejša je pri lidokainu (9).

### **ZDRAVLJENJE ZAPLETOV PRI LOKALNI ANESTEZIJI**

Ukrepi preprečevanja so tudi v primeru zapletov pri LA boljši kot njihovo zdravljenje. Veliko lahko z načinom same obravnave ljudi, s sproščenimi ukrepi in komunikacijo prispevamo za manj s strahom in psihomotorno pogojenih reakcij. Tudi ukrepanja zaboljševanje cirkulacije in s tem zmanjševanje psihomotornih reakcij so poznana. Pri toksičnih reakcijah je protokol do diazepama pri kloničnih krčih poznan (Preglednica 1) (10). Vsekakor pa gre za učinke predoziranja, zato je potrebno poznavanje maksimalnih doz in ustrezno apliciranje tisto, ki preprečuje te zaplete.

Pri alergiji, ki je izjemno redek, a možen zaplet, so protokoli jasni (Preglednica 2) (10). Pri pacientu s potrjeno alergijsko reakcijo pa pride poleg posega v intravenski sedaciji ali splošni anesteziji v poštev tudi uporaba nealergogenega LA, v tem smislu se iščejo tudi alternativni LA kot je difenhidramin (11).

### **DIAGNOSTIKA PREOČUTLJIVOSTI ZA LOKALNE ANESTETIKE**

Prepoznavanje potencialnih alergikov za LA pa je tudi diskutabilen problem. Prepogosto postavljena indikacija za alergološko testiranje je tako problem terapevtov kot splošnega trenda objektiviziranja vsakega potencialnega problema tako pri terapevtih in kot pacientih. Pri diagnosticiranju je potrebno najprej oceniti reakcijo po kliničnih znakih, resnosti, času od aplikacije LA ter preverjanju istočasnih drugih zdravil.

**PREGLEDNICA 1: ZNAKI IN ZDRAVLJENJE TOKSIČNE REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE.**

Blaga: anksioznost, zmedenost, nerazumevajoč govor, pretirano zgovoren	Prenehamo aplicirati anestetik, preverjamo vitalne znake, pacienta opazujemo 1h
Zmerna: jecljajoč govor, nistagmus, tremor, glavobol, vrtoglavica, zamegljen vid	Prenehamo aplicirati anestetik, preverjamo vitalne znake, kisik (6L/min), pacienta opazujemo 1h
Huda: tonično-klonični krči, srčna disritmija, srčni zastoj	Prenehamo aplicirati anestetik, pacienta, ki ima krče zavarujemo pred okolnimi predmeti, preverjamo vitalne znake, kisik (6L/min), 2,5-5mg diazepam IV, oživljamo, pokličemo nujno pomoč

**PREGLEDNICA 2.: REAKCIJE, KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI TER ZDRAVLJENJE PRI SUMU NA ALERGIČNO REAKCIJO.**

Lokalna reakcija na koži	Lokalni eritem, otekline, srbečica	Prenehamo aplicirati anestetik Antihistaminik-po Pacienta opazujemo 1h
--------------------------	------------------------------------	--



Generalizirana reakcija na koži	Srbečica, urtikarija, angioedem vek in ustnic	Prenehamo aplicirati anestetik Antihistaminik (2 tableti per os) Glukokortikoid (metilprednizolon (p.o.) Preverjamo vitalne znake Pacienta opazujemo 1h
Respiratorna prizadetost	Bronhokonstrikcija, laringealni edem, dispnea, stridor	Prenehamo aplicirati anestetik Adrenalin (0,5 ml 1:1000 IM), ponavljamo na 5 min Kisik (6L/min) antihistaminik (2 tableti per os ali klemastin 2-4 mg IV) Glukokortikoid (metilprednizolon p.o. ali i.v.) Preverjamo vitalne znake Pokličemo nujno pomoč
Anafilaktični šok	Vse zgoraj naštetu, huda hipotenzija, tahikardija, nauzea, bruhanje, cianoza, urinska inkontinenca, možnost kardiovaskularnega kolapsa	Prenehamo aplicirati anestetik Adrenalin (0,5 ml 1:1000 IM), ponavljamo na 5 min Infuzija fiziološke raztopine (vsaj 2.000 ml) Kisik (6L/min) Antihistaminik (klemastin 2-4 mg IV) gGukokortikoid metilprednizolon (IV) Preverjamo vitalne znake Oživljamo

		Konikotomija, traheotomija Pokličemo nujno pomoč
--	--	--

#### **VIRI:**

1. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth* 2012 Jun;108(6):903-11.
2. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, Albert N, Montastruc JL. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Jul;18(7):595-601.
3. Ho JTF, van Riet TCT, Afrian Y, Sem KTHCJ, Spijker R, de Lange J, Lindeboom JA. Adverse effects following dental local anesthesia: a literature review. *J Dent Anesth Pain Med* 2021 Dec;21(6):507-25.
4. Lirk P, Hollmann MW, Strichartz G. The Science of Local Anesthesia: Basic Research, Clinical Application, and Future Directions. *Anesth Analg* 2018 Apr;126(4):1381-92.
5. Morais-Almeida M, Gaspar A, Marinho S, Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *Allergy* 2003; 58(8): 827-8.

6. Warrington RJ, McPhillips S. Allergic reaction to local anesthetic agents of the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Dec; 100(6 Pt 1):855.
7. Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernández M, Lluh M, Figueredo E, Umpierrez A, Lahoz C. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Mar; 99(3): 427-8.
8. Lennart Venemalm, Fredrik Degerbeck, William Smith. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Apr; 121(4): 1058-9.
9. To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatol Surg* 2014 Dec; 40(12): 1367-72.
10. Hupp JR, Yeung A. Prevention and management of medical emergencies. V: Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. Elsevier 2019; 20-37.
11. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog* 2018; 65(2): 119-23.

## **IZKUŠNJE ALERGOLOGOV GLEDE PREOBČUTLJIVOSTI ZA LOKALNE ANESTETIKE**

*Frosina Markoska, Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

Lokalni anestetiki (LA) so pogosto uporabljena zdravila pri zobozdravniških posegih. Anafilaksija zaradi LA je možna, vendar izjemno redka, v literaturi je opisanih nekaj posamičnih primerov. Preobčutljivostno reakcijo med ali po zobozdravstvenem posegom lahko povzročijo klorheksidin, lateks, formaldehid, antibiotiki in analgetiki. Pogostejše so psihomotorne reakcije, kot je sindrom hiperventilacije in vazovagalna reakcija. Težave lahko povzroči sistemska absorpcija lokalnega anestetika ali adrenalina, ki je pogosto dodan LA. DO tega pride predvsem pri nehoteni intravenski aplikaciji. Možna je kasna preobčutljivostna reakcija zaradi LA ali dodatkov (sulfiti, parabeni). Na mestu aplikacije LA se lahko pojavi srbenje, rdečina, makulopapulozen izpuščaj, izjemoma tudi mehurčki, luščenje kože, redko je lokalizirano otekanje. Kasne reakcije ne napredujejo v anafilaksijo, niti niso dejavnik tveganja za pojav anafilaksije ob naslednji uporabi LA.

### **OCENA BOLNIKA S SUMOM NA REAKCIJO PO LA PRED PREDVIDENIM POSEGOM (ZA NE-ALERGOLOGE)**

Bolnika vprašamo o simptomih in/ali znakih reakcije, zaradi katere sumi, da je preobčutljiv za LA. Najbolj pogoste so nealergijske reakcije, ki jih prepoznamo po hitrem začetku tahikardije, palpitacij, anksioznosti in vazovagalni reakciji. Ob tem ni prisotnih tipičnih simptomov/znakov takojšnje alergijske reakcije, kot so urtike, eritem, srbež, angioedem, dispneja, bronhospazem, piskanje,

stridor, hripavost, slabost, bruhanje, diareja, krčevite bolečine v trebuhu, padec krvnega tlaka. Za diagnozo anafilaksije je potrebna prisotnost simptomov/znakov vsaj dveh organskih sistemov (npr. koža in dihala, ali dihala in prebavila). Občutek otekanja je pogosta navedba, vendar se največkrat izkaže, da gre za občutek, ki je povezan z lokalnim omrtvičenjem, ne za objektivno vidno oteklino. Pri hiperventilaciji, ki je tudi pogosta psihogena reakcija med zobozdravniško obravnavo, bolniki navajajo občutek dispneje, hkrati pa se lahko pojavi tudi mravljinčenje predela okoli ust ali prstov, možni so krči prstov, ob tem je saturacija s O<sub>2</sub> nad 97%, nad pljuči slišimo normalno dihanje. Omotica in hipotenzija je lahko simptom/znak tako alergijske kot nealergijske reakcije. Če je anamneza značilna za nealergijsko reakcijo in ni simptomov alergijske reakcije, lahko bolnik dobi LA brez dodatne obravnave.

Če so bili prisotni tudi drugi simptomi in znaki, ne samo tahikardija, palpitacije, anksioznost ali vazovagalna reakcija, je pomembno, da ocenimo, ali je šlo za takojšnjo ali kasno reakcijo. Takojšnje alergijske reakcije se zgodijo v prvi uri po prejetju zdravila in so lahko IgE posredovane; v tem primeru bolnik potrebuje alergološko obravnavo pred naslednjo aplikacijo LA. Pri tem je pomembno, da bolnika opremimo s podatkom o tem, katera druga zdravila ali alergogene snovi je prejel ali bil v stiku med posegom (npr. klorheksidin, lateks, formaldehid, antibiotiki, analgetiki). Te snovi so bistveno bolj pogost razlog anafilaksije kot LA. Pri kasnih reakcijah, ki se zgodijo več ur po prejetju in se kažejo z otekanjem, lokaliziranim vnetjem kože ali sluznice na mestu aplikacije, odložimo poseg do testiranja, če ne gre za urgenten poseg. V primeru urgentnega posega, če ni izvedljiv brez LA, uporabimo drug LA. Če ni znano, po katerem LA je bila pretekla reakcija, uporabimo lidokain. Lidokain je najbolj pogosto uporabljen LA, kljub temu je v literaturi opisanih le nekaj primerov anafilaksije.

## **DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA PRI ALERGOLOGU**

Bolnike z utemeljenim sumom na alergijsko reakcijo po uporabi LA napotimo k alergologu. Odsvetovanje uporabe LA na podlagi pretekle reakcije ni primeren nasvet. Tudi pri bolnikih, ki so imeli nealergijsko reakcijo in jih zelo skrbi prihodnja uporaba LA, je testiranje koristno, ker lahko negativen test v koži in normalno prenašanje LA pod skrbnim nadzorom alergologa zmanjša anksioznost pred naslednjo uporabo LA.

Prvi korak pri obravnavi bolnika pri alergologu je natančno izpolnjena napotnica. Podatki, ki jih je zelo pomembno napisati na napotnico so:

- **natančen opis reakcije** (kdaj se je zgodila, kolik časa po aplikaciji LA, simptomi in znaki (opis barve kože, izpuščaja, srbenja, vitalne parametre, ocena dihanja ter frekvenca pulza), koliko časa je reakcija trajala, ali je pacient potreboval dodatno medicinsko intervencijo (v primeru, da je prejel zdravila zaradi reakcije je treba napisati katera)

- **katera zdravila oz. učinkovine so bile uporabljene pred in med posegom** (protibolečinska zdravila, antibiotik, glukokortikoid, lateks, klorheksidin, formaldehid...)

Pri obravnavi bolnika v alergološki ambulanti je najbolj pomembna anamneza. Bolnik mora natančno opisati reakcijo, uporabljen anestetik, čas od aplikacije zdravila do pojava reakcije, dodatno uporabljena zdravila ter material ob posegu. V anamnezi vedno vprašamo o družinski anamnezi, pridruženih boleznih, znani alergiji in redni terapiji ter dodatno predpisanih analgetikih, antibiotikih. Bolniku pri pregledu pomerimo vitalne parametre ter razložimo potek testiranja. Testiranje začnemo s kožnimi vbodnimi testi in nadaljujemo z intradermalnimi testi. Če so kožni testi negativni, izvedemo subkutani provokacijski test. Pri anamnezi kasne reakcije uporabimo epikutane teste. Laboratorijskih testov za dokazovanje

preobčutljivosti za LA ni na voljo. Alergija pri uporabi lokalnega anestetika je ponavadi po tipu kasne preobčutljivosti in se kaže s sliko kontaktnega dermatitisa. Imunske reakcije po tipu I – anafilaksija je opisana le v nekaj 10 primerih v svetovni literaturi. Pogostejši vzrok za anafilaktično reakcijo so druge snovi, ki se uporabljajo pri zobozdravstvenih posegih. Vbodni kožni testi so le redko pozitivni. Intradermalni kožni testi so pri razredčitvi lokalnega anestetika 1:10 lažno pozitivni pri 10% testiranih oseb. Intradermalni testi z nerazredčenim lokalnim anestetikom so pozitivni pri polovici testiranih, testi s prokainom pa vedno.

Podatkov o navzkrižni reaktivnosti LA je malo in so nekonsistentni. Pri potrjeni preobčutljivosti za lokalni anestetik s testi iščemo alternativni LA, ki bo za bolnika najbolj uporaben. Kemijska struktura in pripadnost skupini amidov ali estrov pri tem ni ključna. Prenášanje preverimo s kožnimi testi in s provokacijo.

## **ANALIZA TESTIRANJA PREOBČUTLJIVOSTI ZA LA**

Od januarja 2018 do novembra 2021 smo v Bolnišnici Golnik opravili 191 testiranj preobčutljivosti na lokalni anestetik 48 je bilo moških, 143 žensk. Pri 187 bolnikih smo testirali en LA, pri treh bolnikih 2 LA, pri eni bolnici 5 LA. Pogostnost testiranja posameznih LA je prikazana v tabeli 1, najpogostejši simptomi med posegom v lokalni anesteziji so prikazani v tabeli 2. Testirane paciente smo poklicali po telefonu. Rezultati so prikazani v tabeli 3.

Tabela 1: Pogostnost testiranja posameznih LA

Vrsta	Št. testiranj	Št. pozitivnih testov
lidokain	123	2*,**
bupivakain	11	/
artikain	45	1*
mepivakain	18	1*
prokain	1	/

\* Pri eni bolnici smo zabeležili pozitivne kožne teste alergološkega testiranja na mepivacain in lidokain, ter pozitivni intradermalni test na artikain.

Leta 2018 je pri zobozdravniku prejela lokalni anestetik mepivakain (Scandicain). Med aplikacijo ni bilo nobenih težav, približno eno minuto po injekciji je otekla v obraz, v nekaj minutah pa se je pojavilo srbenje telesa, ki se je od temena razširilo proti nogam. Ob tem jo je tudi mrazilo, koža okrog nosu je postala rdeča, težave z dihanjem ni imela.

Nato smo opravili provokacijsko testiranje za lidokain in dokazali dobro prenašanje le-tega. Gospa je slednjega že večkrat prejeta pri zobozdravniku in težav ni imela.

\*\* Druga pacientka je imela dvakrat težave po blokadi, prvič, ko jo je dobila zaradi težav s kolkom, po dvajsetih minutah se je pojavila koprivnica, otekanje in težje dihanje. Naslednjič pa po blokadi zaradi težav s hrbtom. Takrat so se težave pojavile že v desetih minutah. Pojavila se je koprivnica, otekanje ter srbež. Pri gospe smo opravili kožni testi s Kenalogom, ki so bili negativni ter kožni vbodni test z lidokainom (Xylocain), ki so bili negativni.



Ob provokacijskem testiranju pri 0.1 ml nerazredčenega Xylocaina smo opazili najprej eno urtiko na trebuhu, ob tem srbež lasišča, hrbta. Provokacijski test smo začasno prekinili in potem ponovili enak odmerek, ob čemer ni bilo težav. Ob povišanju odmerka na 1 ml pa nekoliko več kožnih sprememb. Opazili smo 4 urtike na hrbtu, 1 na obrazu; ob tem so vitalni znaki ostali stabilni. Težave so minile po 2 tbl. antihistaminika. Glede na anamnezo in izvid provokacijskega testa je bila urtikarija najverjetneje sprožena z lokalnim anestetikom Xylocainom. Ob prihodnji obravnavi bomo preverili prenašanje alternativnega lokalnega anestetika.

*Tabela 2: Najpogostejši simptomi med posegom v lokalni anesteziji*

urtikarija	20
srbež	9
eritem	27
izguba zavesti	22
slabost, vrtoglavica, mravljinčenje	25
povišan pritisk	2
angioedem	22
tahikardija	12
lokalna oteklina, otrdelost obraza	11
krči	2
tremor	6
dušenje	11
ni opisane reakcije	13
preventivno testiranje	10

Tabela 3: Anketa o prenašajo LA, po tem ko smo opravili testiranje

LA prenašajo	78
LA niso še dobili	70
Bojijo se dobiti LA, kljub negativnemu testiranju	2
Brez kontakta	41

## ZAKLJUČEK

Med bolniki, ki so bili napoteni na testiranje zaradi zapleta po lokalnem anestetiku, smo ugotovili takojšnjo preobčutljivost pri dveh od 191 bolnikov, nikoli pa ni bilo anafilaksije. Za testiranje smo uporabili komercialni pripravek lokalnega anestetika, zato ni podatka o tem, ali je šlo za reakcijo na lokalni anestetik ali na katerega od aditivov.

Ob napotitvi bolnika pri alergologu je ključna natančno opisana reakcija. Pri bolnikih, ki so testirani in imajo negativen izvid alergološkega testiranja je nestrokovno, če se posegi namesto v lokalni izvajajo v splošni anesteziji. V primeru, da ima bolnik alergijo za druge alergene, ki se pri posegu ne uporabljajo, ni smiselno in ni utemeljeno preventivno testiranje.

## LITERATURA

1. Tomoyasu, Y., Mukae, K., Suda, M., Hayashi, T., Ishii, M., Sakaguchi, M., Watanabe, Y., Jinzenji, A., Arai, Y., Higuchi, H., Maeda, S., & Miyawaki, T. (2011). Allergic reactions to local anesthetics in dental patients: Analysis of intracutaneous and challenge tests. *The Open Dentistry Journal*, 5(1), 146–149.
2. Kvisselgaard, A. D., Mosbech, H. F., Fransson, S., & Garvey, L. H. (2018). Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated—results from 5 years of provocation testing in a

Danish allergy clinic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1217–1223.

3. Ogle, O. E., & Mahjoubi, G. (2012). Local anesthesia: Agents, techniques, and complications. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 133–148.
4. M. Košnik, D. Štajer, B. Jug, T. Kocjan, M. Koželj, *Interna medicina*, Ljubljana 2022:1296.

## ALERGIJA V STOMATOLOGIJI

ZBORNIK SREČANJA ALERGOLOŠKE IN IMUNOLOŠKE  
SEKCIJE SZD V SODELOVANJU S STOMATOLOŠKIMI  
STROKOVNIMI ZDRUŽENJI

Urednik zbornika	Mitja Košnik
Strokovni odbor srečanja	Mitja Košnik, Maja Benko, Janja Jan, Borut Gašpirc, Nataša Hren Ihan, Ksenija Renner
Organizacija srečanja	Robert Marčun, Mitja Košnik
Oblikovanje	LEPPA
Izdajatelj	Alergološka in imunološka sekcija SZD
Leto izdaje	2022
Naklada	400 izvodov
Tiskarna:	Tisk Žnidarič d.o.o.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.314:616-056.43

ALERGIJA v stomatologiji / [urednik zbornika Mitja Košnik]. - Ljubljana :  
Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2022

ISBN 978-961-7092-28-8

COBISS.SI-ID 103404803

## KAZALO

<i>KAKO ALERGIJO VIDI ZOBOZDRAVNIK</i> -----	4
<i>POUK ŠTUDENTOV DENTALNE MEDICINE GLEDE PREOBČUTLJIVOSTI – KAJ JIH (NA)UČIMO</i> -----	9
<i>KDAJ ZOBOZDRAVNIKU NI TREBA BITI ZASKRBLJEN GLEDE ALERGIJE, KDAJ PA</i> -----	13
<i>PREOBČUTLJIVOST ZA KLORHEKSIDIN</i> -----	24
<i>ZOBOZDRAVSTVO IN PREOBČUTLJIVOST ZA LATEKS</i> -----	29
<i>LABORATORIJSKO DOKAZOVANJE PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ V ZOBOZDRAVSTVU</i> -----	41
<i>BOLNIK S HEREDITARNIM ANGIOEDEMOM PRI ZOBOZDRAVNIKU</i> -----	54
<i>SINDROM PEKOČIH UST ALI ORALNA DISESTEZIJA</i> -----	57
<i>ALERGIJA V ČELJUSTNI IN ZOBNI ORTOPEDIJI: OD VZROKOV DO OBRAVNAVE</i> -----	65
<i>NAŠE IZKUŠNJE TESTIRANJA Z DENTALNIMI MATERIALI</i> -----	72
<i>PROBLEMI POVEZANI Z NOŠENJEM MASK IN ROKAVIC</i> -----	87
<i>STRANSKI UČINKI LOKALNIH ANESTETIKOV</i> -----	91
<i>IZKUŠNJE ALERGOLOGOV GLEDE PREOBČUTLJIVOSTI ZA LOKALNE ANESTETIKE</i> -----	99

