

Živa Zidarn^{1*}, Manica Voje^{2*}, Elena Pelivanova³, Peter Kopač⁴

Epidemiologija in diagnostika perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji

Epidemiology and Diagnosis of Perioperative Allergic Reactions in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alergijska reakcija, incidenca, epidemiologija, diagnoza, zaviralci živčno-mišičnega stika, serumska tripsaza

IZHODIŠČA. Perioperativne alergijske reakcije so redke. Večinoma se pojavijo nepričakovano, ni jih mogoče napovedati in imajo lahko resen potek. METODE. Gre za retrospektivno analizo bolnikov, ki so bili obravnavani v Alergološki enoti Klinike Golnik v letih 2017–2022. Analizirali smo demografske in klinične podatke ter potek alergološkega testiranja. REZULTATI. Diagnoza perioperativne alergijske reakcije je bila potrjena pri 56,6 %, sprožilec pa smo ugotovili pri 45,6 % obravnavanih bolnikov. Največ reakcij se je pojavilo med ortopedskimi posegi in med indukcijo anestezije. Najpogostejši alergeni so bili zaviralci živčno-mišičnega stika. Pri 30 % bolnikov je bila med reakcijo odvzeta kri za tripsazo. Pri 19,4 % bolnikov, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo, kljub intenzivni alergološki diagnostiki sprožilec ni bil ugotovljen. RAZPRAVA. Glede na razpoložljive podatke je incidenca perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji 8,7/1.000.000 letno, vendar je dejanska incidenca verjetno višja, saj vsi bolniki z alergijsko reakcijo niso bili testirani oz. niso bili vključeni v našo raziskavo. Zaradi nizkega deleža odvzetih vzorcev krvi za tripsazo med reakcijo in relativno visokega deleža nepojasnjenih reakcij je treba izboljšati ozaveščenost zdravstvenega osebja in zagotoviti tesnejše sodelovanje med anesteziologi in alergologi.

ABSTRACT

KEY WORDS: allergic reaction, incidence, epidemiology, allergy diagnosis, neuromuscular blocking agents, serum trypsinase

BACKGROUNDS. Perioperative allergic reactions are rare, mostly occur unexpectedly, cannot be predicted, and can have a serious course. METHODS. This is a retrospective analysis of patients treated at the Allergology Unit of the Golnik Clinic between 2017 and 2022. RESULTS. The diagnosis of perioperative allergic reaction was confirmed in 56.6% of patients, and the cause was confirmed in 45.6%. Most reactions occurred during

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

¹ Živa Zidarn, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; z.zidarn@gmail.com

² Manica Voje, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Elena Pelivanova, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

orthopedic surgeries. The most common allergens were neuromuscular blocking agents. Most reactions occurred during the induction of anesthesia. Tryptase was measured in 30% of patients. Despite extensive allergy testing, the cause of perioperative allergic reactions could not be confirmed in 19.4% of patients. DISCUSSION. The recorded incidence of allergic reactions during anesthesia in Slovenia is 8.7 cases per 1,000,000 inhabitants per year, although the actual incidence is likely higher, as not all patients with allergic reactions were tested or included in our research. Due to the low percentage of tryptase samples taken during the reactions and the relatively high percentage of unexplained allergic reactions, it is necessary to improve the awareness of healthcare professionals and foster closer cooperation between anesthesiologists and allergists.

IZHODIŠČA

Takojšnja alergijska reakcija je nepričakovana in nepredvidljiva preobčutljivostna reakcija, ki jo izzove stik z določenim antigenom oz. alergenom. Anafilaksija je akutna, sistemska in potencialno smrtno nevarna preobčutljivostna reakcija, ki nastopi hitro (v minutah do nekaj urah po izpostavitvi sprožilcu) in prizadene več organskih sistemov (1).

Stik z alergenom povzroči aktivacijo in degranulacijo mastocitov ter selitev bazofilcev iz krvnega obtoka v tkiva. Mastociti se aktivirajo z imunološkimi ali neimunološkimi mehanizmi. Imunološke delimo na mehanizme, ki so odvisni od imunoglobulinov E (IgE), in mehanizme, ki niso posredovani z IgE (2). Med slednje sodita aktivacija komplementa in reakcija, posredovana z imunoglobulini G (IgG). Mastociti se lahko aktivirajo tudi z neimunološki mehanizmi, med katerimi so najpogostejši zdravila, kot so opiodi, vankomicin, nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, NSAID), zaviralci živčno-mišičnega stika (angl. *neuromuscular blocking agent*, NMBA), kinoloni in rentgenska kontrastna sredstva (3). Vzrok za anafilaksijo je redko lahko tudi neodvisen od aktivacije bazofilcev in mastocitov, npr. z vplivom na encim ciklooksigenazo 1 (angl. *cyclooxygenase-1*, COX-1) (4). O idiopatski anafilaksiji govorimo, če vzroka za anafilaksijo ne najdemo (1).

Dejavniki, sproščeni iz mastocitov, povzročijo sistemsko vazodilatacijo, hipotenzijo, tahikardijo, bronhokonstrikcijo, vazokonstrikcijo koronarnih arterij, aktivacijo sistema komplementa in tvorbo bradikina (1, 5).

Predvideva se, da naj bi vsaj enkrat v življenju anafilaksijo doživelo 0,1 % ljudi. Smrtnost anafilaksije je okrog 0,3 % (1, 6).

Simptomi anafilaksije se običajno razvijejo v nekaj minutah po stiku z alergenom (7). Klinično se kaže s prizadetostjo več organskih sistemov. Prizadeti so predvsem dihala, obtočila, prebavila in koža – organski sistemi, ki vsebujejo največ mastocitov (8–10). Kožni simptomi vključujejo koprivnico, angioedem, generaliziran eritem in srbenje. Bolnikova koža je pordela in topla (8).

Pri prizadetosti dihal opazimo bronhospazem, oteklino sluznice grla, otekanje jezika in dispnejo (8).

Srčno-žilni simptomi vključujejo hipotenzijo, motnje srčnega ritma in sinkopo (8). Pogosto je prisotna tahikardija, vendar je v primeru hude hipovolemije bolnikov srčni utrip lahko tudi normalen ali upočasnen (11).

Simptomi prebavil vključujejo drisko, slabost, bruhanje, kovinski okus v ustih in spastične bolečine v trebuhu (8, 9).

Življenje najbolj ogrožajoče so reakcije, ki se pojavijo na dihalih in obtočilih. Najtežje oblike anafilaksije lahko potekajo

brez kožnih sprememb, bolnik pa je lahko bradikarden (1).

Zdravila so med glavnimi vzroki za anafilaksijo med odraslimi in med najpogostejšimi vzroki smrtnosti pri anafilaksiji (5, 11). Perioperativne anafilaksije so posledica uporabe anestetikov in drugih zdravil med operacijo. Najpogostejše so pri indukciji anestezije, vendar se lahko pojavijo tudi kasneje (12).

Ocenjujejo, da je pojavnost perioperativne anafilaksije v Evropi med 1 : 736 in 1 : 2.297 posegov (13). Zaradi zahtevnosti statistične analize perioperativnih anafilaksij obstajajo razlike med državami, ki so posledica genetske raznolikosti med narodi ter različnih zdravstvenih sistemov in diagnostičnih kriterijev. Vse našteto je tudi razlog, da je določanje incidence in stopnje umrljivosti zaradi perioperativne anafilaksije oteženo (4, 7).

Diagnoza anafilaksije je klinična, kar pa je med anestezijo lahko oteženo, saj lahko podobna klinična slika nastane tudi zaradi drugih vzrokov (npr. direkten učinek zdravil, bronhokonstrikcija zaradi ventilacije, padec tlaka zaradi začetka umetnega predihavanja ali krvavitve itd.). Klinično se lahko preobčutljivostne reakcije kažejo na različne načine, od kožnih simptomov do življenje ogrožajoče anafilaksije, ki prizadene več organskih sistemov (12). Značilna je prizadetost srčno-žilnega sistema in dihal (1). Na anafilaksijo obvezno pomislimo pri nenadnem padcu krvnega tlaka med operacijo. Ta se lahko spregleda, saj ob anesteziji pričakujemo padec krvnega tlaka, ki ni posledica alergične reakcije. Pri bolniku je lahko prisotna tahikardija, vendar ob predhodnem prejetanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev β lahko opazimo tudi upočasnjeno ali nespremenjeno srčno utrip. Pri nekaterih bolnikih je bil zabeležen tudi pojav paradoksalne bradikardije kot posledice skrajne hipovolemije (12).

Koprivnica in eritem sta pogosti manifestaciji reakcije, a sta lahko odsotni. Dia-

gnostiko prav tako oteži dejstvo, da bolnik v kratkem času prejme večje število zdravil, zato je težko določiti, katero je bilo vzrok anafilaksiji (12). Ker so bolniki anestezirani, ne morejo poročati o subjektivnih simptomih, kot so srbež, rinitis in kašelj. Običajno imajo večino telesa prekrita z rjuhami in kompresami, zato ne moremo takoj opaziti nastajajoče kožne simptomatike.

Trenutno nimamo na voljo nobenega rutinsko dostopnega testa, ki bi lahko že med reakcijo potrdil anafilaksijo.

V primeru suma perioperativne alergijske reakcije se bolniku odvzame vzorec seruma za določitev vrednosti triptaze. Med dodatne preiskave, s katerimi preiskujemo vzrok perioperativne alergijske reakcije, sodijo kožni testi, določanje specifičnih imunoglobulinov E (sIgE) in test aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test*, BAT). Največjo težavo predstavlja pomanjkanje standardiziranih testov (11).

Za optimalno obravnavo potrebujemo anestezijski zapisnik, v katerem so zabeleženi vrsta operacije ter vsa zdravila in snovi, ki jim je bil bolnik izpostavljen.

Cilj alergološkega testiranja po preboleli epizodi perioperativne alergijske reakcije je določiti, katero zdravilo ali snov je povzročilo reakcijo, katera zdravila so navzkrižno reaktivna in jih bolnik prav tako ne sme dobiti ter katera zdravila lahko bolnik v prihodnje varno prejme. Na alergološko testiranje je treba napotiti vse paciente s težjo reakcijo s prizadetostjo več organskih sistemov in hipotenzijo ter vse reakcije s koprivnico ne glede na stopnjo. Reakcije s prehodnim ali lokaliziranim eritemom, ki spontano izzveni, verjetno ne pomenijo pomembne preobčutljivosti in jih ni treba napotiti na preiskavo (14).

Trenutno v Sloveniji nimamo lastnih podatkov o incidenci in kliničnem poteku alergijskih reakcij ter najpogostejših sprožilcih perioperativnih alergijskih reakcij. Zato smo analizirali dokumentacijo bolnikov,

ki so bili obravnavani v Alergološki enoti Klinike Golnik zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo.

Namen te raziskave je oceniti incidenco, demografske značilnosti pacientov, klinični potek in najpogostejše sprožilce perioperativne alergijske reakcije v Sloveniji ter učinkovitost in uporabnost alergoloških testov, pri čemer smo rezultate primerjali z evropskimi podatki (4, 7, 11, 15, 16).

METODE

V retrospektivni opazovalni raziskavi smo analizirali vse preglede v Alergološki enoti Klinike Golnik, ki so bili opravljeni zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo v letih 2017–2022. Pregledali smo medicinsko dokumentacijo, ki je dostopna v bolnišničnem informacijskem sistemu BIRPIS.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka vloge 0120-257/2023/3).

Kožne vbodne in intradermalne teste (IDT) smo opravljali na volarni strani podlakti z ustreznimi negativnimi (fiziološka raztopina) in pozitivnimi (histamin) kontrolami. V delovni skupini Evropske mreže za alergijo na zdravila (European Network for Drug Allergy, ENDA) je bila razvita standardizirana metoda za IDT: vbrižgamo 0,02 ml zdravila, da nastane 3–5 mm velik podkožni mehurček, okrog katerega narišemo krog. Rezultati se odčitajo po 15–20 minutah, pri čemer se kot pozitiven rezultat šteje povečanje velikosti podkožnega mehurčka za ≥ 3 mm.

V serumu smo določali sIgE za lateks, klorheksidin, etilenoksid, galaktozo- α -1,3 galaktozo (α -gal), v določenih primerih tudi za formaldehid, morfij, sukcinilholin, penicilin in amoksicilin. Teste smo izvajali po navodilih s sistemom ImmunoCAP™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ZDA) (11).

Triptazo v serumu smo določali po navodilih proizvajalca s sistemom ImmunoCAP™ (11).

Upoštevali smo rezultat koncentracije triptaze med reakcijo (sproščene iz degra-

nulirajočih mastocitov), če je bil vzorec seruma odvzet od 15 minut do 2 uri po sumu na perioperativno alergijsko reakcijo. To vrednost smo primerjali z bazalno vrednostjo triptaze, izmerjene več kot 24 ur po dogodku.

Za BAT smo celotno heparinizirano kri spodbujali z zdravilom. Aktivacijo bazofilcev smo nato ovrednotili z analizo izražanja lizosomskega membranskega glikoproteina CD63 na bazofilcih (CD123+, HLA-DR- na celicah) z metodo pretočne citometrije, kot je bilo že opisano (12, 17).

Stopenjski provokacijski test s celotnim terapevtskim odmerkom smo opravljali z antibiotiki, analgetiki in lokalnimi anestetiki. Stopenjski provokacijski test z 10 % terapevtskega odmerka smo opravljali s hipnotiki in sedativi. Provokacijskega testiranja z mišičnimi relaksanti v naši enoti ne opravljamo, saj nimamo na voljo anesteziologa.

Diagnozo perioperativne alergijske reakcije smo potrdili, če smo pri skladni klinični sliki s katero izmed zgoraj opisanih metod potrdili alergijo na snov, uporabljeno med anestezijo.

Pri nekaterih bolnikih z dokazano perioperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s povišanjem triptaze, odvzete med reakcijo, smo identificirali sprožilec na podlagi časovne korelacije med aplikacijo zdravil in nastopom prvih simptomov. Poleg tega smo z zgoraj opisanimi testi z zdravili, ki jih je bolnik prejel do ene ure pred nastopom simptomov, izključili druge možne sprožilce.

Težo perioperativne alergijske reakcije smo določili iz dostopnih kliničnih podatkov bolnikov. Pri določanju stopnje in resnosti perioperativne alergijske reakcije smo si pomagali s poenostavljenim modelom iz prispevka Hopkinsa in sodelavcev (18). Določanje stopenj je prikazano v tabeli 1.

Porazdelitev podatkov smo ugotavljali s testom normalnosti porazdelitve podatkov D'Agostino-Pearson omnibus ali Shapiro-Wilk. Glede na porazdelitev podatkov smo uporabljali t-test ali test Mann-Whitney. Za primerjavo nominalnih kate-

Tabela 1. Stopnje teže perioperativnih alergijskih reakcij.

Stopnja	Sistem	Simptomi
1	izolirana kožna simptomatika	koprivnica, eritem
2	bronhokonstrikcija	oteženo predihavanje bolnika, dvig tlaka pri predihavanju, slišni piski nad pljuči
3	hemodinamska prizadetost	nepričakovan padec krvnega tlaka
4	prizadetost vsaj dveh zgoraj opisanih organskih sistemov	

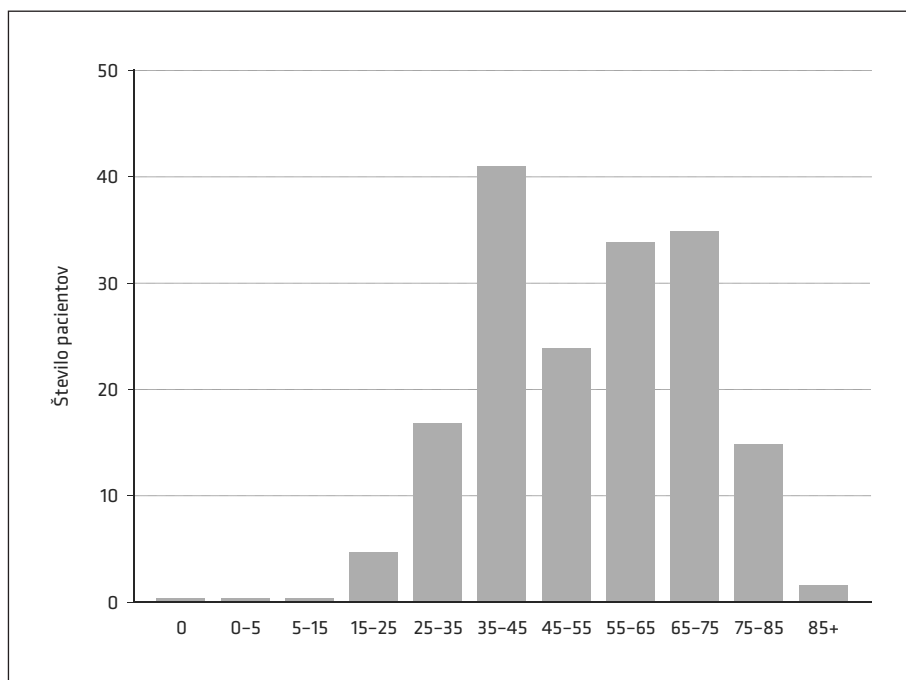
goričnih podatkov smo uporabili test χ^2 . Kot statistično pomembno smo upoštevali vrednost $p < 0,05$. Analize smo izvedli s programom GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, ZDA).

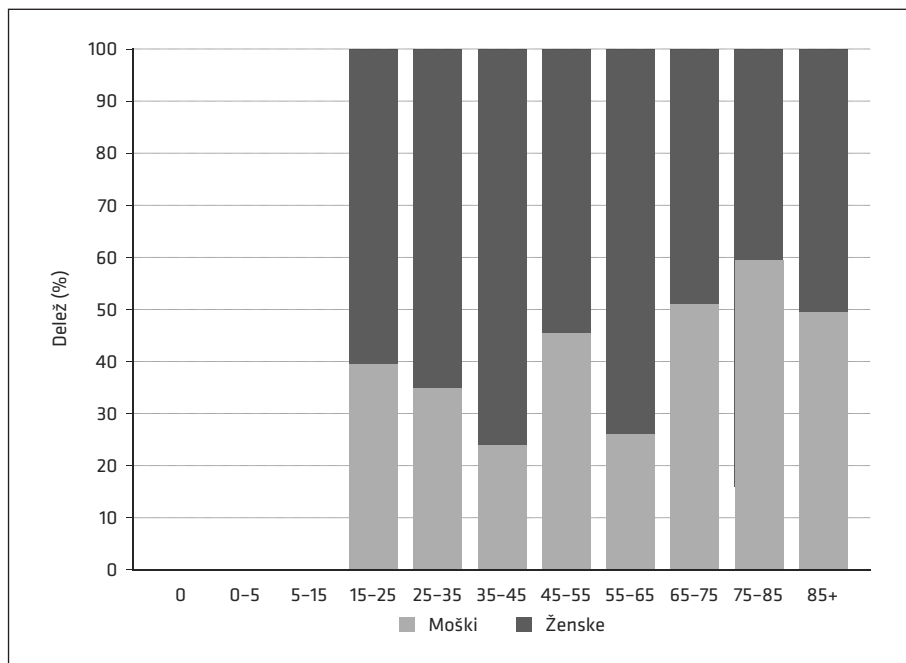
REZULTATI

Med januarjem leta 2017 in majem leta 2022 je bilo v Alergološki enoti Klinike Golnik pregledanih 173 pacientov s sumom na perioperativno alergijsko reakcijo. Povprečna starost napotenih bolnikov je bila

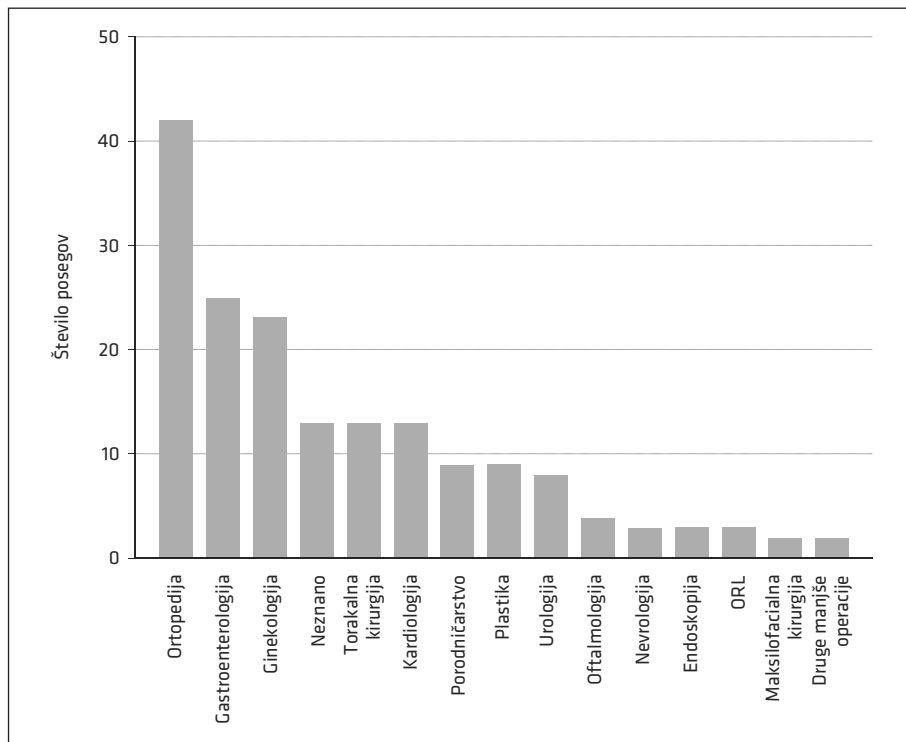
54,6 let (standardna deviacija (SD) = 16,3 let), večino (61,85 %) so predstavljale ženske (slika 1 in slika 2).

Najprej smo analizirali demografske in klinične značilnosti vseh napotenih bolnikov, ne glede na to, ali smo kasneje potrdili perioperativno alergijsko reakcijo ali ne. Največ napotenih bolnikov je imelo zaplete med ortopedsko operacijo (24,4 %), sledile so gastroenterološke operacije (14,5 %), ginekološke operacije (13,4 %) in kardiološki, torakalni ter neznani posegi (7,6 %) (slika 3).

**Slika 1.** Razporeditev starosti vseh napotenih bolnikov.



Slika 2. Razmerje med spoloma vseh napotenih bolnikov glede na starost.



Slika 3. Vrste posegov, med katerimi so bolniki doživeli zaplet. ORL – otorinolaringologija.

Največ reakcij se je zgodilo med indukcijo anestezije (47,9 %), med operacijo jih je bilo manj (28,9 %), najmanj se jih je zgodilo po zaključeni operaciji (16,2 %). V 7 % iz dokumentacije ni bilo razvidno, kdaj se je reakcija zgodila.

Glede teže reakcije ugotavljamo, da je šlo najpogosteje za prizadetost vsaj dveh sistemov (prizadetost enega od teh se je kazala s hemodinamsko spremembo), sledila je izolirana kožna simptomatika, najredkeje je šlo za izolirano bronhokonstrikcijo (slika 4).

Bolniki s težjo reakcijo so bili starejši od tistih z izolirano kožno prizadetostjo. Povprečna starost pacientov s težjo reakcijo je bila 57,16 let (SD = 17,22 let), povprečna starost pacientov z izolirano kožno simptomatiko pa 50,79 let (SD = 15,45 let).

Skupno število opravljenih obravnav je bilo 173. V letu 2017 smo opravili 22 obravnav, leta 2018 pa 27. V letih 2019 in 2020

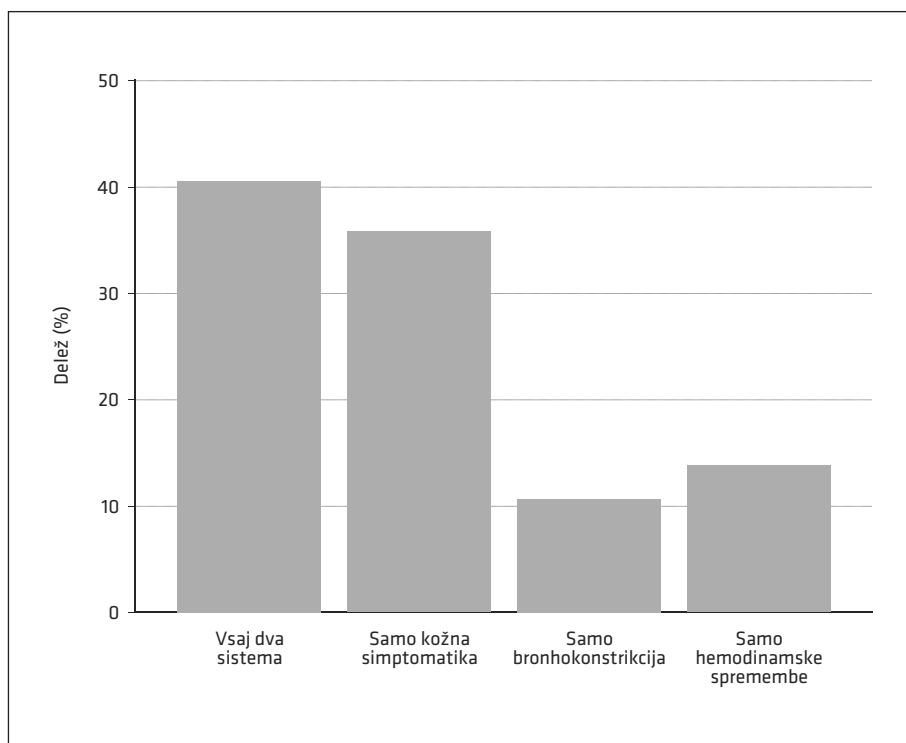
smo opravili po 38 obravnav, v letu 2021 pa 40. Za leto 2022 smo analizirali le obravnave iz začetka leta, in sicer 8.

Triptaza je bila analizirana pri 30 % bolnikov.

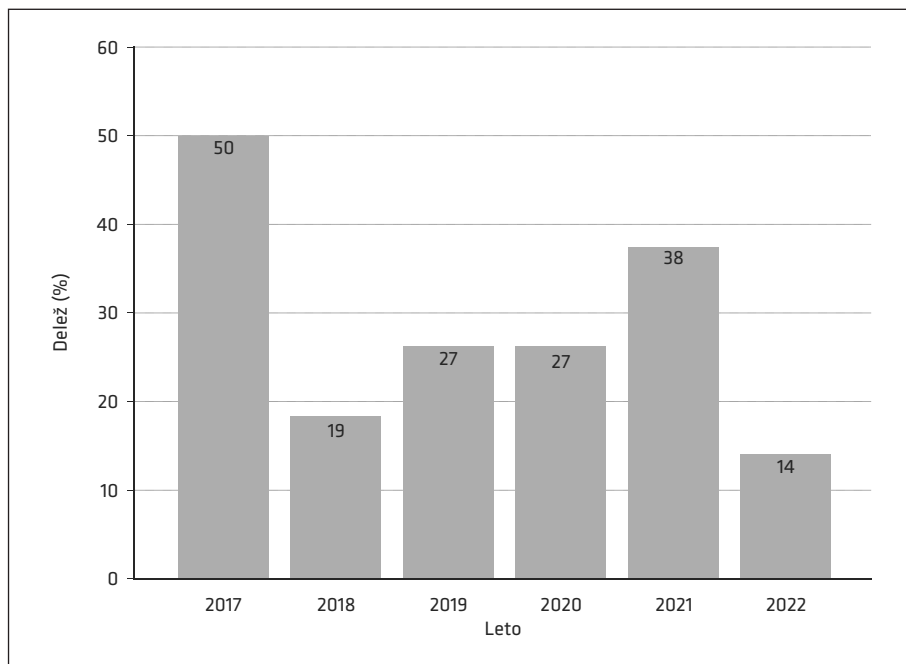
Med letoma 2018 in 2021 je odstotek odvzetih vzorcev za določitev triptaze med reakcijo naraščal (slika 5).

V letih 2017–2022 smo opravili povprečno 2,46 (SD = 1,11) meritev serumskih IgE, 4,85 (SD = 3,90) kožnih testov z različnimi zdravili, 1,39 (SD = 1,86) BAT in 0,55 (SD = 0,81) provokacij na bolnika.

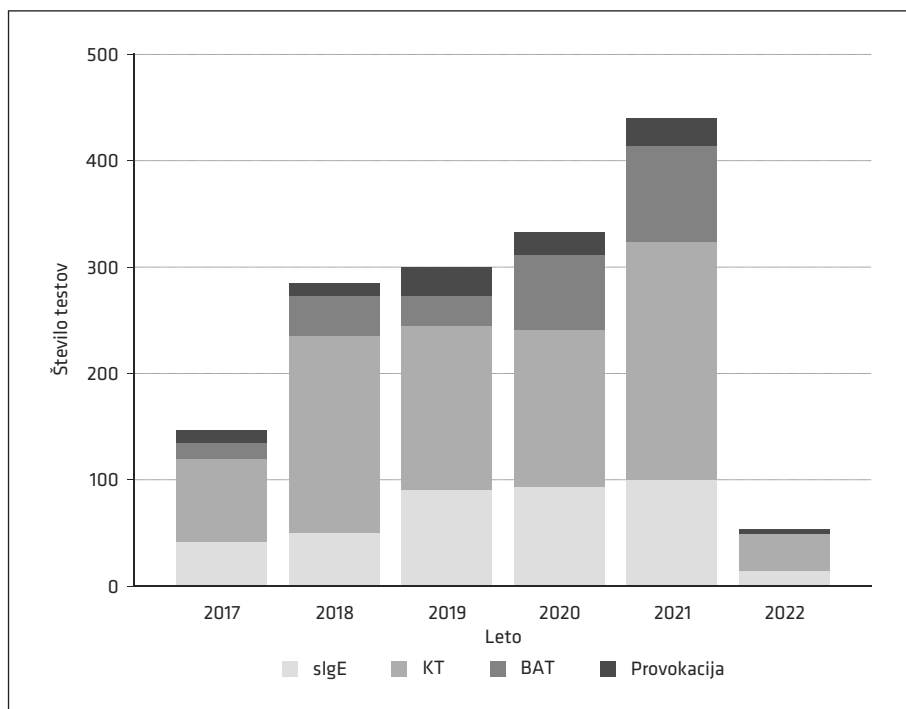
V zadnjih letih se je število opravljenih testov pomembno povečalo. Leta 2017 smo opravili skupno 147 preiskav, od tega 45 meritev sIgE, 77 kožnih testov alergije, 15 BAT in 10 provokacij, leta 2021 pa se je število preiskav povečalo na 441, od tega smo opravili 102 meritvi sIgE, 223 kožnih testov, 89 BAT in 27 provokacij (slika 6).



Slika 4. Klinična slika reakcije pri vseh napotenih bolnikih.



Slika 5. Delež bolnikov, pri katerih je bila med reakcijo odvzeta kri za določitev triptaze.



Slika 6. Število opravljenih testov. slgE – specifični imunoglobulini E, KT – kožni test, BAT – test aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test*).

Diagnozo perioperativne alergijske reakcije smo postavili pri 98 od 173 obravnavanih bolnikov.

Z opravljenimi testi smo pri bolnikih s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo ugotovili sprožilec pri 79 (80,6 %) pacientih. Vzrok za perioperativno alergijsko reakcijo smo ugotovili s pozitivnim izvidom kožnega testa v 54,4 %, s pozitivnim izvidom sIgE v 24,1 %, v 8,9 % smo perioperativno alergijsko reakcijo potrdili s porastom triptaze, sprožilec pa s časovno korelacijo med danim zdravilom in začetkom reakcije ter izključitvijo drugih možnih vzrokov, BAT je bil pozitiven v 7,6 %, v 5,1 % je bila pozitivna provokacija z zdravilom.

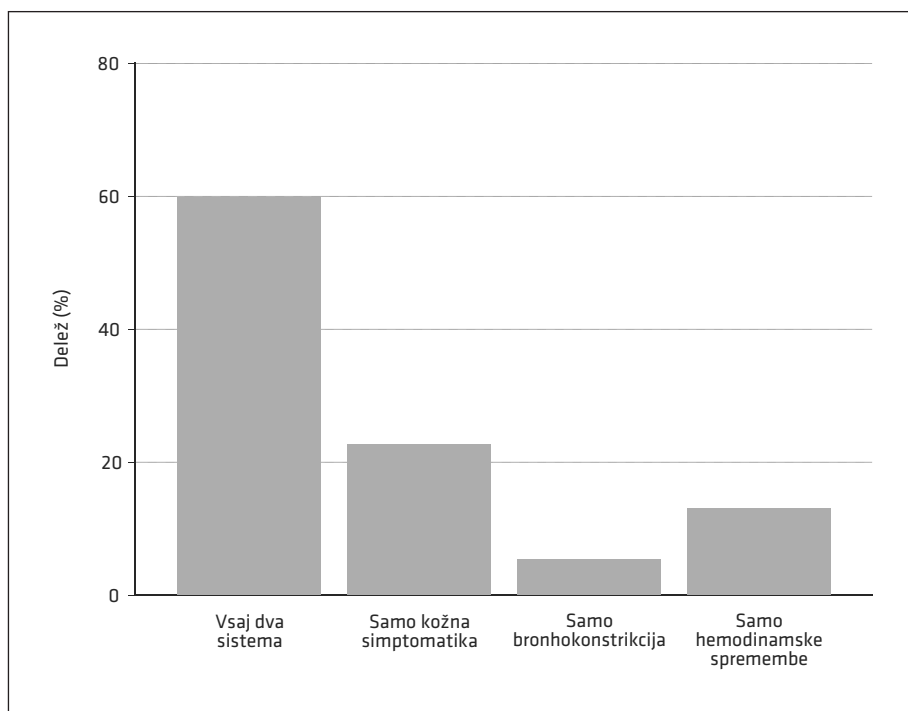
Povprečna starost bolnikov, pri katerih smo potrdili perioperativno alergijsko reakcijo, je bila 54,61 let (SD = 16,02 let); večji del so predstavljale ženske (n = 98; 53,06 %).

Največ napotenih bolnikov, pri katerih smo potrdili perioperativno alergijsko reak-

cijo, je imelo zaplete med ortopedsko operacijo (21,4 %), sledile so gastroenterološke operacije (16,3 %), ginekološke operacije (12,2 %), kardiološke operacije (12,2 %) in torakalna kirurgija (9,2 %).

Pri bolnikih s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo je kriterije za anafilaksijo izpolnjevalo 56 bolnikov, saj so imeli opisano prizadetost več kot enega organskega sistema. Pri ostalih, ki so imeli prizadet le en organski sistem, je verjetno šlo za blažjo alergijsko reakcijo. Možno je tudi, da vsi simptomi in znaki niso bili prepoznani in ustrezno dokumentirani (slika 7).

Sprožilci perioperativnih alergijskih reakcij so bili naslednji: 37,8 % NMBA (od tega 64,3 % rokuronij, 19,0 % atrakurij, 4,8 % cisatrakurij, 4,8 % suksametonij, 4,8 % vekuronij in 2,4 % mivakurij), 18 % klorheksidin, 10,8 % antibiotik (od tega 83,3 % cefazolin in 16,7 % amoksisicilin) in ostali sprožilci (33,4 %). Med redkimi sprožilci so



Slika 7. Klinična slika reakcije v skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo.

bili posamezni primeri preobčutljivosti za sugamadeks, svežo zmrznjeno plazmo, dipidolor, makrogol 3350, tiopental in lateks.

Sprožilci anafilaksije pri ženskah so bili naslednji: 47,6 % NMBA (od tega 63,2 % rokuronij, 26,3 % atrakurij, 5,3 % cisatrakurij in 5,3 % suksametonij), 9,5 % klorheksidin, 7,9 % antibiotik (od tega 66,7 % cefazolin in 33,3 % amoksisicilin) in ostali spro-

žilci (35,0 %). Sprožilci anafilaksije pri moških so bili naslednji: 38,5 % NMBA (od tega 36,4 % rokuronij, 36,4 % suksametonij, 18,2 % cisatrakurij in 9,1 % veku-ronij), 26,9 % klorheksidin, 11,5 % antibiotik (od tega 66,7 % cefazolin in 33,3 % amoksi-cilin) in ostali sprožilci (23,1 %).

V skupini bolnikov s potrjeno periope-rativno alergijsko reakcijo je bil pri reak-

Tabela 2. Primerjava značilnosti bolnikov, pri katerih smo potrdili preobčutljivost za zdravila, uporabljena v splošni anesteziji, in bolnikov, pri katerih perioperativne alergijske reakcije nismo ugotovili. ORL – oto-rinolaringologija.

	Bolniki s potrjeno alergijsko reakcijo (n = 98)	Ostali testirani bolniki (n = 75)	Vrednost p
Starost	57 (20–88)	53 (23–87)	0,92
Spol (moški/ženske)	23/52	43/55	0,08
Teža reakcije ^a :			< 0,0001 ^b
stopnja 1	25 (25,5 %)	44 (58,7 %)	
stopnja 2	5 (5,1 %)	12 (16,0 %)	
stopnja 3	12 (12,2 %)	9 (12,0 %)	
stopnja 4	56 (57,1 %)	10 (13,3 %)	
Čas reakcije ^c :			0,20
indukcija	53 (54,1 %)	30 (40,0 %)	
med operacijo	33 (33,7 %)	17 (22,7 %)	
po operaciji	8 (8,2 %)	20 (26,7 %)	
neznano	4 (4,1 %)	8 (10,7 %)	
Vrsta operacije:			0,7444
ortopedija	21	21	
gastroenterologija	16	9	
ginekologija	12	11	
neznano	7	6	
torakalna kirurgija	9	4	
kardiologija	12	1	
porodničarstvo	3	6	
plastika	4	5	
urologija	5	3	
oftalmologija	3	1	
nevrologija	3	0	
endoskopija	0	3	
ORL	1	2	
maksilofacialna kirurgija	1	1	
druge manjše operacije	1	2	

^a stopnje teže perioperativnih alergijskih reakcij, kot so opisane v tabeli 1

^b statistično značilna vrednost p ($p < 0,05$)

^c čas reakcije glede na fazo anestezije: indukcija, med operacijo, po operaciji, neznan

cijah, ki so se začele ob indukciji, sprožilec najpogosteje rokuronij (16 primerov). Pri reakcijah med operacijo razlog najpogosteje ni bil odkrit (8 primerov). Najpogosteje odkrita sta bila rokuronij (6 primerov) in klorheksidin (6 primerov). Pri reakcijah, ki so se zgodile po operaciji, je bil najpogosteje odkrit sprožilec rokuronij (4 primeri).

Pri 19 (19,4 %) bolnikih, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s porastom triptaze, nismo odkrili sprožilca. Klinična slika teh bolnikov je bila v 52,6 % težka (hemodinamska prizadetost), v 21,0 % pa je šlo za opisano izolirano kožno simptomatiko. Pri njih smo opravili povprečno 2,95 (SD = 0,62) meritev serumskih IgE, 4,68 (SD = 2,14) kožnih testov, 2,05 (SD = 2,50) BAT in 0,53 (SD = 0,90) provokacij. Kožni testi in serumski IgE so bili izvedeni pri vseh, BAT je bil opravljen pri manj kot polovici (47 %) ter provokacija pri skoraj tretjini (31,5 %). V povprečju je bilo

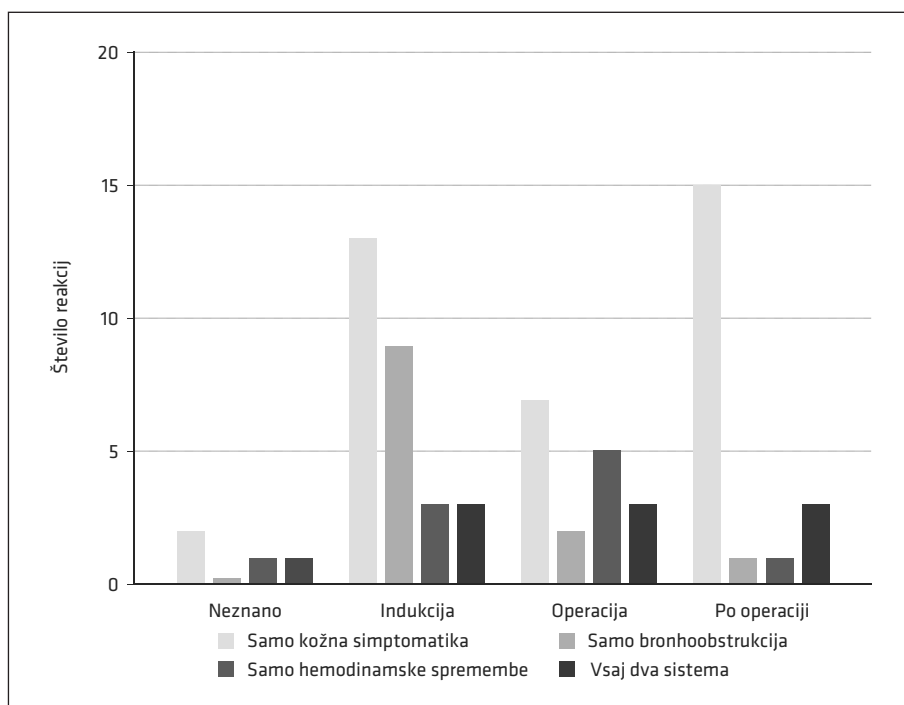
v tej skupini opravljenih 10,21 (SD = 3,7) različnih testov na bolnika.

Izvedli smo statistično analizo, da bi ocenili, ali obstajajo pomembne razlike v starosti, spolu, teži reakcije in času začetka reakcije med skupino bolnikov, pri katerih smo potrdili sum na perioperativno alergijsko reakcijo, ter skupino, v kateri smo ga ovrgli. Rezultati so prikazani v tabeli 2.

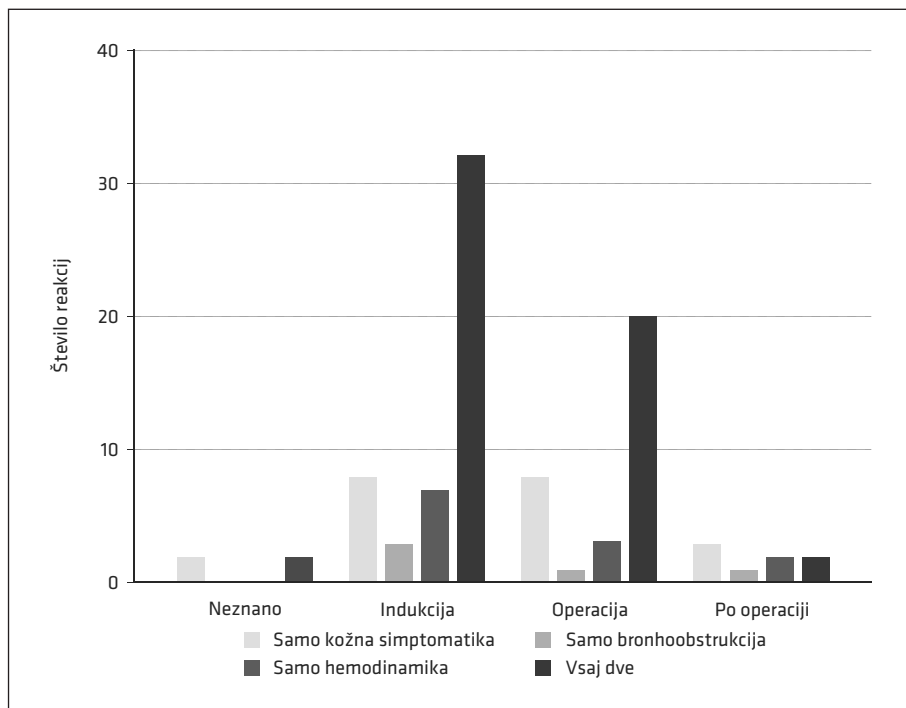
Skupini se nista razlikovali po starosti, spolu in času reakcije, prav tako ne po vrsti operacije.

Statistično pomembno razliko ($p < 0,0001$) smo potrdili pri teži reakcije.

Pri skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo je bil med indukcijo anestezije in operacijo prevladujoč zelo težek potek reakcije, medtem ko se je po operaciji reakcija pogosteje kazala zgolj s kožno simptomatiko. Pri skupini brez potrjene reakcije je v vseh fazah prevladovala kožna simptomatika (slika 8). Težje



Slika 8. Teža reakcije glede na fazo anestezije v skupini brez potrjene perioperativne alergijske reakcije.



Slika 9. Teža reakcije glede na fazo anestezije v skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo.

reakcije glede na fazo anestezije pri ostalih testiranih bolnikih prikazuje slika 9.

RAZPRAVA

Naša raziskava je prva retrospektivna raziskava v Sloveniji, ki ocenjuje incidenco, najpogostejše sprožilce in značilnosti klinične slike perioperativnih alergijskih reakcij. V obdobju med letoma 2017 in 2022 je bilo v Alergološki enoti Klinike Golnik obravnavanih 173 bolnikov, ki so bili napoteni zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo.

Večina napotenih je bila žensk, starih med 20 in 87 let, kar je skladno s podatki iz literature (15). Zakaj je prevalenca alergije za zdravlila višja pri ženskah, zaenkrat ni pojasnjeno. Raziskave kažejo, da večja pogostost perioperativnih alergijskih reakcij korelira s splošno večjim deležem operativnih posegov pri ženskah. Druge raziskave ne opisujejo večjih razlik v vzorcu

sprožilcev med spoloma, razen v primeru klorheksidina in metilenskega modrila, kar smo ugotovili tudi v svoji raziskavi. Klorheksidin je najpogostejše sprožilec alergijske reakcije pri uroloških operacijah, ki so pogostejše pri moških, metilensko modrilo pa je najpogostejše sprožilec alergijske reakcije pri operacijah dojk, ki so pogostejše pri ženskah (15).

Najpogostejša vrsta operacije, med katero je prišlo do zapleta, je bila ortopedska operacija (24,2 %), sledili so gastroenterološke operacije (14,5 %), ginekološke operacije (13,4 %) in kardiološki, torakalni ter neznani posegi (7,6 %). Ti podatki so skladni s poročili drugih skupin, saj so bile ortopedske in ginekološke operacije med najpogostejšimi tudi pri poročilih angleške skupine (15). Razlike so najverjetneje posledica neenotne uporabe zdravil in materialov med posameznimi vrstami operativnih posegov. Za Slovenijo trenutno ni na voljo obja-

vljenih podatkov o tem, katera zdravila in materiali se najpogosteje uporabljajo pri različnih kirurških tehnikah. Pomembno je tudi upoštevati, da so ortopedske, ginekološke in gastroenterološke operacije na splošno najpogosteje izvajani posegi (12, 19–21).

Med vsemi napotenimi bolniki je bila perioperativna alergijska reakcija najpogosteje opisana med indukcijo anestezije, kar je skladno s podatki iz literature. V tem času bolnik dobi največ intravenskih zdravil. Pri večini teh bolnikov je bil potek anafilaktične reakcije težak, s hemodinamsko prizadetostjo. Reakcije po intravenskih zdravilih lahko nastopijo tako hitro, da se kožni znaki ne razvijejo, zato je pri odsotnosti koprivnice ali angioedema pomembno opazovanje drugih simptomov alergijske reakcije. Ker je diferencialna diagnoza med operacijo široka, je koristen vzorec triptaze, odvzete med reakcijo, vendar je bil v naši raziskavi tak vzorec odvzet le v tretjini primerov (1, 4, 12, 22). To pomeni, da je treba zdravstveno osebje še bolj izobraževati in ozaveščati. Delež bolnikov z izmerjeno triptazo med reakcijo se z leti povečuje, kar kaže na napredek pri ozaveščanju. Skupni sestanek alergologov in anesteziologov na temo perioperativne anafilaksije je bil izveden v letu 2013. V letu 2014 je bil izdan slovenski dogovor o obravnavi bolnikov z anafilaksijo, kar je lahko vplivalo na ozaveščenost strokovne javnosti. Ponovni strokovni sestanek alergologov in anesteziologov je bil izveden leta 2022; možno je, da je bil premor med obema sestankoma predolg in je to vplivalo na manjšo ozaveščenost v vmesnih letih (23).

Z alergološkim testiranjem smo potrdili senzibilizacijo z zdravili pri polovici vseh napotenih pacientov. Bolniki, pri katerih smo potrdili senzibilizacijo, se po spolu, starosti in vrsti operacije niso razlikovali od napotenih bolnikov, pri katerih senzibilizacije nismo potrdili.

Bolniki s perioperativno alergijsko reakcijo so imeli v večini primerov težjo reak-

cijo, s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov, medtem ko so bolniki, pri katerih perioperativne alergijske reakcije nismo potrdili, imeli večinoma prehodno, blago, izolirano kožno simptomatiko. Bolniki s prehodno kožno simptomatiko so bili najverjetneje na testiranje poslani zaradi preprečevanja prihodnjih težjih alergijskih reakcij. Diferencialna diagnoza neželenih reakcij med splošno anestezijo je široka. Nekatera anesteziološka zdravila (npr. propofol) lahko povzročajo tudi prehodne rdečine (4, 24). Tudi po mednarodnih smernicah prehodne rdečine med operacijo ni treba alergološko obravnavati (12).

Diagnostika perioperativne alergijske reakcije je med najzahtevnejšimi v alergologiji. Za opredelitev do diagnoze je bilo v povprečju treba opraviti 10 testov različnih vrst (serumski IgE, kožni testi, BAT, provokacija). Število opravljenih testov se je vsako leto povečevalo, kar kaže na razvoj stroke in vedno širšo dostopnost novih diagnostičnih metod. Z večjim številom testov smo sprožilec odkrili pogosteje, vendar razlika ni bila statistično značilna.

Napotenih primerov, v katerih smo anafilaksijo zanesljivo potrdili z alergološko obravnavo, je bilo v petih letih 56. Tako je ocenjena incidenca perioperativne anafilaksije v Sloveniji vsaj 5,0/1.000.000 letno, če upoštevamo vse primere potrjene perioperativne alergijske reakcije, pa 8,7/1.000.000. To je nekoliko pod evropskim povprečjem, kar kažejo primerjave z Anglijo (9,4/1.000.000) in Francijo (12,0/1.000.000). Naša definicija anafilaksije je v primerjavi z britanskim (The 6th National Audit Project, NAP6) in francoskim (Mertes in sodelavci) kriterijem strožja v tem, da zahteva prizadetost vsaj dveh organskih sistemov. V omenjenih raziskavah je za potrditev anafilaksije zadoščala tudi izolirana, vendar huda prizadetost le enega vitalnega sistema (npr. hud bronhospazem ali hipotenzija) (9, 16).

Najpogostejši sprožilci perioperativne anafilaksije so bili NMBA, klorheksidin,

antibiotiki in α -gal. Rokuronij je v Sloveniji najpogostejše uporabljen NMBA, zato je tudi najpogostejši vzrok perioperativne alergijske reakcije. Ti podatki so skladni s podatki iz drugih raziskav: NMBA so eden izmed najpogostejših vzrokov za perioperativno alergijsko reakcijo na svetu. V naši raziskavi se je izkazalo, da je bil rokuronij povezan s štirimi primeri perioperativne alergijske reakcije, diagnosticiranimi v pooperativnem obdobju. Na prvi pogled je to presenetljivo, saj se rokuronij običajno uporablja v fazi uvajanja v anestezijo. Vendar pa podrobnejša analiza primerov ponuja verjetno razlago. Trije primeri so se pojavili pri krajših abdominalnih operacijah, četrti pa pri daljšem ortopedskem posegu. Pri dolgotrajnih operacijah je za vzdrževanje ustrezne živčno-mišične blokade treba ponovno aplicirati mišični relaksant. Prav tako je pri abdominalnih posegih pogosto potrebna globoka mišična relaksacija vse do zaključka operacije, saj ta olajša zapiranje trebušne stene. Ker ima rokuronij na voljo specifičen antidot – sugamadeks, ki omogoča hitro prekinitev njegovega delovanja – je njegova uporaba v zaključni fazi operacije varna in zato možna praksa. Poleg tega je treba upoštevati, da so klinični znaki anafilaksije med splošno anestezijo pogosto prikriti, kar je lahko vzrok za zapoznelo prepoznavo. Možno je, da se je alergijska reakcija v teh primerih začela že intraoperativno po aplikaciji rokuronija, vendar je bila v celoti prepoznana šele v pooperativnem prostoru (4, 25). Največ primerov perioperativne alergijske reakcije zaradi preobčutljivosti za mišične relaksante so zabeležili v Franciji, Avstraliji in na Novi Zelandiji, v Združenem kraljestvu, Norveški, Belgiji, Južni Koreji in Španiji (4). Manj pogoste so v ZDA, na Švedskem in Danskem (12). Ena izmed teorij, zakaj na Švedskem praktično ni alergije na NMBA, medtem ko je ta najpogostejša v ostalih evropskih državah, je ta, da je zdravilo folkodin, ki se uporablja za zaviranje

kašlja, navzkrižno reaktivno z NMBA. Pacienti se lahko senzibilizirajo z jemanjem folkodina in nato razvijejo alergijo ob prvi aplikaciji NMBA. Na Švedskem in Danskem folkodin nikoli ni prišel v uporabo. To bi lahko bil pomemben razlog za bistveno nižjo pogostost alergije na NMBA. V Sloveniji in v ostalih evropskih državah je bil folkodin umaknjen šele leta 2023. Ker naša analiza obravnava primere iz obdobja pred tem umikom, pričakovanega padca incidence v svoji raziskavi še nismo mogli zabeležiti. Vpliv te spremembe na področju javnega zdravja bo tako viden šele v prihodnjih analizah (26, 27).

Med antibiotiki sta bila najpogostejša sprožilca perioperativne alergijske reakcije cefazolin (83,3 %) in amoksicilin (16,7 %), kar je najverjetneje posledica pogoste uporabe teh dveh antibiotikov med operativnimi posegi.

Ugotovili smo, da je drugi najpogostejši sprožilec perioperativne alergijske reakcije v Sloveniji klorheksidin. Klorheksidin je t. i. skriti alergen, saj na alergijo za klorheksidin redko pomislimo, čeprav je skoraj vedno prisoten v operacijskem okolju (15). Klorheksidin je v številnih državah pogosto razkužilo; z njim so prevlečeni venski katetri, nahaja se tudi v lubrikantih. Bolniki in zdravstveni delavci so klorheksidinu izpostavljeni tudi z razkuževanjem kože (4). Pojavnost perioperativne alergijske reakcije, povzročene s klorheksidinom, se med državami zelo razlikuje. V Združenem kraljestvu predstavlja 9 % reakcij, na Danskem 9,6 % in v Belgiji 14,9 %, v Franciji pa manj kot 1 % (4, 15, 16, 28–30). Ta razlika je lahko povezana tako z razlikami v postopkih razkuževanja kot s pomanjkanjem standardiziranega alergološkega testiranja (4). Prav tako je pomembno omeniti alergijo na α -gal. Gre za še en skriti alergen, ki se nahaja v mesu in nekaterih zdravilih, kot je npr. cetuksimab, zdravilo za zdravljenje tumorjev, prisoten pa je tudi v preparatih, ki vsebujejo derivate želatine, kot so npr. Gelaspan (31).

Lateks je pri nas redek sprožilec perioperativne alergijske reakcije, kar se razlikuje od podatkov, pridobljenih v okviru angleškega projekta NAP6. Lateks je pogosta sestavina številnih medicinskih in zobozdravstvenih pripomočkov (rokavice za enkratno uporabo, zobne zapornice, cevke za dihalne poti in intravenske cevke, brizge, stetoskopi, katetri, obloge in povoji) (32). Raziskave, narejene v Evropi med letoma 2014 in 2015, so pokazale, da se število prijavljenih primerov alergij na lateks v zadnjih desetih letih zmanjšuje. Vzrok je najverjetneje prizadevanje proizvajalcev in zdravstvenih delavcev za zmanjšanje nepotrebne izpostavljenosti lateksu (15, 27, 32–37). Primarni ukrepi temeljijo na večji osveščenosti o tveganju alergije na lateks, izogibanju lateksu pri ogroženih skupinah prebivalstva, zlasti pri otrocih, uporabi rokavic iz lateksa brez prahu in prepoznavanju kliničnih znakov anafilaksije (4). Lateks se še posebej odsvetuje v primerih, v katerih je bolnik že doživel klinične znake alergije ob stiku z lateksom, pri bolnikih, ki so imeli mnogo kirurških ali uroloških kanilacij (zaradi visoke incidence senzibilizacije) in pri bolnikih z alergijo na tropsko sadje (zaradi visoke stopnje navzkrižne reaktivnosti z lateksom) (38).

Pomemben rezultat je, da pri 19 bolnikih (19,4 %) s perioperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s porastom triptaze, sprožilca nismo uspeli potrditi. To pomeni, da verjetno nismo bili dovolj natančni pri iskanju in testiranju možnih sprožilcev. V tem primeru sta potrebna ponoven posvet z anesteziologom in pregled dokumentacije glede tega, ali je bil bolnik izpostavljen še kakšnemu drugemu zdravilu ali skritemu alergenu, ki ga nismo testirali. Pogosti skriti alergeni so razkužila (npr. klorheksidin, etilenoksid itd.), barvila, polietilen glikol, metil celuloza, derivati želatine in lidokain. Preveriti je treba tudi, ali ima bolnik pridruženo klonsko bolezen mastocitov. Naši podatki se nekoliko razlikujejo od

podatkov iz drugih evropskih raziskav. V okviru projekta NAP6 so bili zbrani in pregledani podatki 266 pacientov iz vseh bolnišnic Nacionalne zdravstvene službe (The National Health Service, NHS) v Združenem kraljestvu, ki so doživeli anafilaksijo med operacijo. Najpogostejši vzroki perioperativne anafilaksije so bili antibiotiki, sledili so NMBA, klorheksidin in barvilo Patent Blue (15). Raziskava v Franciji med letoma 1997 in 2004 je pokazala, da so bili najpogostejši vzrok perioperativne anafilaksije NMBA, ki so jim sledili lateks in antibiotiki. Večina reakcij je bila posredovana z IgE, incidenca reakcij je bila nekoliko višja pri ženskah (16). Podobno kot v Franciji so bili najpogostejši vzrok perioperativne anafilaksije v Španiji NMBA, sledili so opioidi in analgetiki. Večina reakcij se je zgodila med indukcijo anestezije, povprečna starost je bila 45,8 let (7). Na Portugalskem so bili glavni vzroki perioperativne anafilaksije NSAID in antibiotiki. Reakcija je bila opažena pri vseh starostnih skupinah (1–74 let), povprečna starost ob prvi anafilaksiji je bila 36,4 let (11). Možne razlage za te razlike so, da različne države uporabljajo različne protokole za anestezijo in se poraba vrste anestetikov lahko pomembno razlikuje. Razlike so tudi v diagnostičnih in klasifikacijskih merilih (39). Citirane raziskave se med seboj razlikujejo tudi po različni zasnovi.

Naša raziskava je bila retrospektivna, medtem ko je bila npr. angleška raziskava NAP6 prospektivna in natančnejša (15). Največja omejitev naše raziskave je, da niso bili zajeti vsi bolniki, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo. Analizirali smo lahko samo tiste bolnike, ki so bili napoteni in so prišli na alergološko testiranje na Kliniko Golnik. Bolnikov, ki niso bili napoteni ali so zavrnili alergološko testiranje, nismo vključili v analizo. Zavedamo se, da obstaja skupina bolnikov, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo, vendar jih po zaključeni obravnavi niso napotili na nadaljnjo diagnostiko.

Incidenca blagih reakcij je verjetno podcenjena, saj takšni bolniki morda niso bili napoteni na nadaljnje testiranje. Prav tako nismo mogli vključiti bolnikov, ki so umrli med anafilaksijo med anestezijo, saj do teh podatkov nismo uspeli dostopati.

Menimo pa, da smo lahko zajeli večino reakcij, saj je v Sloveniji samo en terciarni alergološki center (v sklopu Klinike Golnik), v katerem se obravnavajo najtežji alergološki primeri.

LITERATURA

1. SZD: Dogovor o obravnavi anafilaksije [internet]. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; c2015 [citirano 2024 Apr 4]. Dogovorjeno: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/07/szd-ais-dogovor-o-obravnavi-anafilaksije.pdf>
2. Mendoza RP, Anderson CC, Fudge DH, et al. Metabolic consequences of IgE- and Non-IgE-mediated mast cell degranulation. *J Immunol.* 2021; 207 (11): 2637–2648. doi: 10.4049/jimmunol.2001278
3. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017; 8: 1193. doi: 10.3389/fimmu.2017.01193
4. Mertes PM, Ebo G, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 16–28. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.027
5. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11 (4): 319–25. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283481ab6
6. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 Aug;43(3):435–451. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.009.
7. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg.* 2015; 121 (1): 117–123. doi: 10.1213/ANE.0000000000000776
8. Poziomkowska-Gęsicka I, Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in West Pomerania province in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (8): 2787. doi: 10.3390/ijerph1708278
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020; 13 (10): 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
10. AAAAI: Mast Cell Activation Syndrome [internet]. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; c2024[citirano 2024 Jul 4]. Dosegljivo na: <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/related-conditions/mcas#top>
11. Mota I, Gaspar Â, Benito-Garcia F, Correia M, et al. Drug-induced anaphylaxis: Seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018; 50 (5): 211–6. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.66
12. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1872–1884. doi: 10.1111/all.13820
13. Gonzalez-Estrada A, Avila-Castano K, Irizarry-Alvarado JM, et al. Incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single-center, prospective, US cohort experience. *J Allergy Clin Immunol Global.* 2023; 2 (1): 88–92. doi: 10.1016/j.jacig.2022.09.010
14. SZD: Alergijske reakcije med splošno in regionalno anestezijo. Sestanek alergološke sekcije SZD in Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino [internet]. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; c2022 [citirano 2024 Jul 25]. Dosegljivo na: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2022/12/szd-jesenski-sestaneke-alergosekcije-zbornik-2022.pdf>
15. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: Epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018; 121 (1): 159–71. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.014

16. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (2): 366–73. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.003
17. Klinika Golnik: Test aktivacije bazofilcev (BAT). Klinika Golnik - Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik [internet]. Golnik: Klinika Golnik; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/strokovna-javnost/laboratorij-za-klinicno-imunologijo-molekularno-genetiko/test-aktivacije-bazofilcev-bat>
18. Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (1): 29–37. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.029
19. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71 (5): 647–58. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03913.x
20. Althoff, F. C., Xu, X., Wachtendorf, L. J., Shay, D., Patrocinio, M., Schaefer, M. S., Houle, T. T., Fassbender, P., Eikermann, M., & Wongtangman, K. Provider variability in the intraoperative use of neuromuscular blocking agents: a retrospective multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (4): e048509. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048509
21. Eurostat: Surgical operations and procedures statistics [internet]. Luxembourg: Eurostat; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics
22. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015; 8 (1): 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
23. Klinika Golnik. Strokovne prireditve [internet]. Golnik: Klinika Golnik; c2024 [citirano 2024 Jun 15]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/strokovne-prireditve>
24. CBZ: Navodila za uporabo - Propofol Claris 20 mg/ml emulzija za injiciranje ali infundiranje [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; c2024 [citirano 2024 Jun 25]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/B9418688EC129736C12579EC00200769/\\$File/a-008806.pdf](http://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/B9418688EC129736C12579EC00200769/$File/a-008806.pdf)
25. Takahoko K, Iwasaki H, et al. The association between intraoperative objective neuromuscular monitoring and rocuronium consumption during laparoscopic abdominal surgery: A single-center retrospective analysis. *Cureus*. 2021; 13 (11): e19245. doi: 10.7759/cureus.19245
26. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* [internet]. 2009; 29 (3): 419–27. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.002
27. EMA: Pholcodine-containing medicinal products - referral [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c2024 [citirano 2025 Jun 27]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products>
28. Opstrup MS, Mallng HJ, Krøigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single-centre evaluation. *Allergy*. 2014; 69 (10): 1390–6. doi: 10.1111/all.12466
29. Leysen J, Witte L, Bridts C, et al. Anaphylaxis during general anaesthesia: A 10-year survey at the University Hospital of Antwerp [internet]. Seattle: Semantic Scholar; c2013 [citirano 2025 Jun 27]. Dosegljivo na: <https://www.semanticscholar.org/paper/Anaphylaxis-during-general-anaesthesia%3A-a-10-year-Leysen-Witte/3fd26aba6c39cc15ba97960f64778db0a234caaa>
30. Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: The 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017; 61 (3): 290–9. doi: 10.1111/aas.12855
31. Zurbano-Azqueta L, Antón-Casas E, Duque-Gómez S, Jiménez-Gómez I, Fernández-Pellón L, López-Gutiérrez J. Alpha-gal syndrome. Allergy to red meat and gelatin. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022; 222 (7): 401–5. doi: 10.1016/j.rceng.2021.06.005
32. AAAAI: Latex Allergy [internet]. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/latex-allergy>
33. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18 (5): 350–6.
34. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: A 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology*. 2005; 102 (5): 897–903. doi: 10.1097/00005542-200505000-00006
35. Saager L, Turan A, Egan C, et al. Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions: A registry analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122 (3): 551–9. doi: 10.1097/ALN.0000000000000529
36. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78 (8): 868–78.
37. Mertes MP, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology*. 2003; 99 (3): 536–45. doi: 10.1097/00005542-200309000-00007

38. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia controversies and new insights. *Anesthesiology*. 2009; 111 (5): 1141–50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bbd443
39. Turner, PJ, Campbell DE, Motosue MS, et al. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (4): 1169–76. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027

Prispelo 25. 8. 2024