

УНИВЕРЗИТЕТ "Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

ас. Д-р Љуба С. Симјановска

РАЦИОНАЛНА ДИЈАГНОСТИЧКА И ПРОГНОСТИЧКА
ПРОЦЕНКА НА МОЖНИТЕ АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

IN VIVO И IN VITRO ТЕСТИРАЊА

Докторска дисертација

СКОПЈЕ 2009

МЕНТОР: Доц. Д-р. Борис Величковски

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

КОМИСИЈА: Проф. Д-р Владимир Поповски - претседател
Стоматолошки Факултет - Скопје

Проф. Д-р Соња Пелеза - член
Медицински Факултет - Скопје

Проф. ас. Д-р Љуба С. Симјановска
Медицински факултет - Скопје

Проф. Д-р Драгољуб Белески - член
Стоматолошки Факултет - Скопје

**РАЦИОНАЛНА ДИЈАГНОСТИЧКА И ПРОГНОСТИЧКА
ПРОЦЕНКА НА МОЖНИТЕ АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ**

IN VIVO И IN VITRO ТЕСТИРАЊА

Дата на одбрана:

Докторска дисертација

Дата на промоција:

Стоматолошки науки - Орална хирургија

СКОПЈЕ 2009

МЕНТОР: Доц. Д-р. Борис Величковски
Стоматолошки Факултет Скопје

КОМИСИЈА: Проф. Д-р Владимир Поповски- претседател
Стоматолошки Факултет -Скопје

Проф. Д-р Соња Пеова- член
Медицински Факултет -Скопје

Проф. Д-р Љубица Павлова- член
Медицински факултет -Скопје

Проф. Д-р Драгољуб Велески- член
Стоматолошки Факултет- Скопје

Доц.Д-р. Д-р Борис Величковски- ментор
Стоматолошки Факултет- Скопје

Дата на одбрана:

Дата на промоција:

Стоматолошки науки- Орална хирургија

Кратенки

в/л- антимагнетон

в/т- антимагнетон

А.Р- Алергиска Реакција

е- ко

в.с. Д- Дукутан дознајќи тест

ДПН- доцан одговор

Ig- Имуно глобулин

IgE- Имуно глобулин E

ИР- Индекс на Ризик

Iд- интрадермогал

И- тесно ланџи

КАТ- Кожни Алерголошки Тестови

КП- Клиничка проба

Л- лесно ланџи

Л.А. Локални Анастези

РАФ- Тромбоцитно Активирачки Фактор

СРС- Супстанција на Скоро Дозна

V- варијабилан деп

NA MOITE

NINO

MONI I

DUSKO

Кратенки

a/g- антиген

a/t- антитело

A.P.- Алергиска Реакција

c- константен дел/регија

s.c. ДПТ- субкутан Дозно Провокативен Тест

DTH- доцен одговор

Ig- Имуно глобулин

IgE- Имуно глобулин E

IP- Индекс на Ризик

i.d.- интрадермален тест

H- тешки ланци

KAT- Кожни Алерголошки Тестови

KП- Клиничка проценка

L- лесни ланци

Л.А. Локални Анестетици

PAF- Тромбоцитно Активирачки Фактор

SRS- Супстанца на Споро Делување

V- варијабилен дел

Содржина

Извадок

Абстракт

Теоретски основи и методолошки приод

| | |
|--|-----|
| 1. Вовед..... | 1 |
| 1.1. Историјат | 1 |
| 1.1.1. Несакани реакции на лекови/медикаменти..... | 4 |
| 1.1.2. Имуноглобулини (Ig)-сосав и поделба..... | 18 |
| 1.1.3. Медијатори на алергиска реакција..... | 23 |
| 1.1.4. Својства на локалните анестетици | 28 |
| 1.1.5. Клиничка манифестација на несаканите реакции | 33 |
| 1.1.6. Дијагностицирање. | 40 |
| 1. 2. Методолошки приод | 44 |
| 1. 2.1 Цели на дисертацијата | 44 |
| 1. 2.2 Материјал | 45 |
| 1. 2.3. Методи и план на работа | 45 |
| 2. Истражувачки наод. | 59 |
| 2.1. Статистички преглед | 59 |
| 2 .2. Резултати | 60 |
| 2. 3. Аналитички осврт | 117 |
| 2. 3.1. Дискусија | 117 |
| Заклучоци | 137 |
| Литература | 139 |

Имунолошкиот систем и начинот на неговата реакција е сложен и разнороден, така што може да се спореди со нервниот систем.

IgE системот е "главен хипокрит" на одбранбените механизми во човечкиот организам. Тој е најверојатно еден од најзначајните и најраспространетите механизми но истовремено поседува и застрашувачки потенцијал што може да доведе до брз фатален исход (моментален смртен исход). Активирањето на имунолошката реакција е последица на допир на организмот со некоја туѓа материја (антиген). Конечниот исход може да биде двоен. Во еден случај може да биде заштитен а во друг случај може да предизвика и оштетување на организмот и тогаш зборуваме за преосетливост или алергиска реакција. Клучен настан во патогенезата на алергиите е производство на антитела на IgE.

При манифестиран алергиска реакција учествуваат повеќе медијатори кои претставуваат група моќни биолошки активни супстанции кои, наредно со предизвикуваат стварање на инфламаторска реакција во која ќе се манифестираат знаците и симптомите на алергиската реакција.

Генетски predisponiranите индивидуи за алергија (атопичари), како и луѓето со мултипла етиологија имаат многу поголем алергиски одговор од останатите.

За верификација на алергиските реакции на локални анестетици не постои единствен унифициран дијагностички тест, со што проблемот за верификација на алергиските реакции го прави уште покомпликсиран.

Во ова студија опфатени се 104 испитаници, при што се користени современи дијагностички тестови: анализа на анамнезата, категоризација на пациентите според индекс на ризик, ин vivo (кожни алерголошки тестови), ин vitro алерголошки тестови и дифинитивна проценка на случајот.

Конечниот резултат од овие испитувања е, при ин vivo тестирањето во 4,8% случаи тестовите беа позитивни, а со ин vitro тестовите во 7,8% од случаите беше се регистрирано присуство на специфични IgE во серумот, кои одреден анестетик. Тестирањето анестетици припаѓа на амидната група анестетици.

Несаканите/итни (невообичаени) реакции во стоматолошката пракса генерално се ретки, иако тоа кога таква несакана реакција ќе се појави може да биде опасно по животот на пациентот.

Клучни зборови: локални анестетици, алергиски реакции, несакани реакции, IgE, атопичари, ин vivo или ин vitro алерголошко тестирање, антигени.

Издаок

Имунолошкиот систем и начинот на неговата реакција е сложен и разновиден, така што може да се спореди со нервниот систем.

IgE системот е "главен хипокрит" на одбранбените механизми во човековиот организам. Тој е најверојатно еден од најзначајните и најфасцинантни механизми но истовремено поседува и застрашувачки потенцијал што може да доведе до брз фатален исход (моментален смртен исход). Активирањето на имунолошката реакција е последица на допир на организмот со некоја туѓа материја (антиген). Конечниот исход може да биде двоен. Во еден случај може да биде заштитен а во друг случај може да предизвика и оштетување на организмот и тогаш зборуваме за преосетливост или алергиска реакција. Клучен настан во патогенезата на алергиите е производство на антитела на IgE.

При манифестацијан алергиска реакција учествуваат повеќе медијатори кои претставуваат група моќни биолошки активни супстанции кои накнадно ќе предизвикаат стварање на инфламациска реакција во која ќе се манифестираат знаците и симптомите на алергиската реакција.

Генетски предиспонираните индивидуи за алергија (атопичари), како и луѓето со мултипна етиологија имаат многу поголем алергиски одговор од останатите.

За верификација на алергиските реакции на локални анестетици не постои единствен унифициран дијагностички тест, со што проблемот за верификација на алергиските реакции го прави уште покомплексен.

Во ова студија опфатени се 104 испитаници, при што се користени современи дијагностички тестови: анализа на анамнезата, категориација на пациентите според индекс на ризик, ин виво (кожни алерголошки тестови), ин витро алерголошки тестови и дефинитивна проценка на случајот.

Конечниот резултат од овие испитување е; при ин виво теститањето во 4,8% случаи тестовите беа позитивни, а со ин витро тестовите во 7,8% од случаите беше се регистрирано присуство на специфични IgE во серумот, кон одреден анестетик. Тестираните анестетици припаѓаа на амидната група анестетици.

Несаканите/итни (невообичаени) реакции во стоматолошката пракса генерално се сметаат за ретки, меѓутоа кога таква несакана реакција ќе се појави може да биде опасно по животот на пациентот.

Клучни зборови: локални анестетици, алергиски реакции, несакани реакции, IgE, атопичари, ин виво и ин витро алерголошо тестирање, антигени.

Abstract

Immune system and the mechanism of the reaction is complicated and variable like the nerve system. The IgE system is the main "hypocrite" of the defence mechanisms in the human body. Most likely it is one of most important and most fascinating mechanism, but at the same time it possess the most frightening potential which could get to fatal result (immediate death).

Activating an immune reaction is result of contact of the organism and foreign substance (antigen). The final result may be dual. In one case may be protected and in the other it may cause damage of the organism. In that case we talk about susceptibility or allergic reaction. The key event in the pathogenesis of allergies is the production of antibodies of IgE.

In manifestation of allergic reaction many mediators take part and present powerful biological active substances which will additionally product inflammatory reaction. In that reaction signs and symptoms of allergic reaction will appear. Individuals which are genetically exposed at allergy and people with multiple etiologies have bigger allergic response then the others.

For verification of the allergic reactions of the local anesthetics doesn't exist unique diagnostic test and the problem of verifying the allergy makes it more difficult. In this study 104 people were examined. Modern diagnostic tests were made: analysis of the questionnaire, categorization of the patients by the risk factor, In vivo tests, In vitro tests and evaluation of the case.

The final results from the tests were: 4,8% of the cases of the in vivo tests were positive, and in 7,8 of the cases in vitro was registered appearance of specific IgE in the serum in direction of certain anesthetic. The tested anesthetics belong of amide group of anesthetics.

Unwanted/emergence reactions in the dentistry generally are considered for rare but when that kind of situation will happen it may be dangerous for the patient's life.

Key words: Local anesthetics, allergic reactions, unwanted reactions, IgE, atopic, in vivo testing, in vitro testing, antigens.

Теоретски основи и методолошки приод

1. Вовед

Иако за алергијата се знаело многу одамна; од времето на Hipokrat и Lukrecie, во денешниот современ свет таа е со се поголема застапеност. Меѓу големиот број на агенси/причинители за појава на алергија се вбројуваат и локалните анестетици, иако процентот на нивната застапеност е мал во споредба со другите фактори (антибиотици, прашина, полен и др).

Имајќи го во предвид фактот дека дневната потрошувачка на локални анестетици во просек изнесува близу 2 000 000 ампули/скарпули од кои само во Америка половина милион, произлегува и неминовно појава на несаканите реакции (меѓу кои и алергиските реакции)(86,110).

Од друга страна урбанизацијата на животната средина, модерниот начин на живеење и се посочицистираните методи за докажување на алергиските реакции на Л. А. (Локални Анестетици) овозможуваат откривање на алергиски реакции. Процентот на алергиските реакции од сите несакани реакции изнесува 2,5-10 % (110).

1.1. Историјат

Сите имунолошки феномени до крајот на 19 век биле сметани дека спаѓаат во одбранбени механизми. Запазувањата од страна на Landsteiner се противеле на ова гледиште. Преосетливоста била позната уште од времето на Galilej и долго време била сметана за мистериозен феномен што не бил поврзуван со имунитетот (14), се до 1992 кога Charles R. Richter и Paul Portier први ја опишале и експериментално ја докажале анафилаксата (14,54).

Пред тоа било покажано од Wassermann i von Dugern дека повторната стимулација на организмот предходно имунизиран со антиген (a/r) ја зголемуваат активноста на антитела (a/t) во серумот. Кон крајот на XIX век откриени се специфични имуни состојки на серумот кои се одговорни за развојот на специфичниот имунитет. Тогаш е започната употребата на антисеруми во лекувањето на различни болести(119), кои најчесто биле од хетерогено потекло (коњи). Првата заштитна (иако емпириски) имунизација-вакцина за големи сипаници ја направил англискиот лекар Edward Jenner (1749-1823)-(144). Во 1905 година Clemens von Pirquet и Bela Schick докажале присуство на преципитински антитела против коњскиот серум и за прв пат укажале дека антителата може да причинат болест, а не само да ја

превенираат (54). Иако Richet уште во 1904 година претпоставил учество на циркулирачки антители во анафилактичката реакција (14), а Parusnitz и Kustner 1921 година тоа го потврдиле и експериментално (14,54,65), дури 1966 година Ishizaka (67) ја открил вистинската природа на антителото што е наречено IgE. Nicholas M. Arthus е забележан како историска личност на имунологијата поради докажувањето во 1903 година на локалната анафилакса причинета од антиген/антитело комплекси што денес го носи името артусова реакција (14,119).

Cosa и Cooke во 1923 го вовеле поимот атопија кој доаѓа од грчкиот збор *ατοπος* - невообичаено (49,119).

C von Pirquet во 1906 година го вовел поимот алергија (од грчки *αλλοο-* друг и *εργον*- работа) за да го означи имунолошкото отстапување од првобитната состојба кон променета реактивност (49).

Иако најдобриот термин за алергија го дал C von Perquet (6,159), постојат и други дефиниции за поимот алергија.

Според некои автори (Даниловиќ,28) таа е израз на антиген-антитело реакција до која доаѓа поради пречувствителност на организмот кон разни супстанции, или перманентно пресметување на организмот со една за него непозната супстанца (23,152). Најбрза и најдраматична реакција е анафилаксата (74, 76, 78, 120).

Како етиолошки фактор за алергија прво се споменуваат рози (Galen забележал дека мирисот на розите кај некои луѓе предизвикува јадеж во носот и секреција), а Cosa опишува алергија на храна. Подоцна е регистрирана алергија и на медикаменти меѓу кои и локални анестетици.

Првиот регистриран податок за употреба на локална анестезија е од страна на американскиот забен лекар Horacie Wells кој во 1844 год. ја извршил првата екстракција на заб во наркоза. Од тој период започнува усовршувањето на анестетичките средства и развојот на хирургијата како гранка на медицината. Под поимот анестезија (*anaesthesia*) која е со грчко потекло се подразбира неосетливост, односно безболност. Локалните анестетици за разлика од општите анестетици се лекови кои предизвикуваат неосетливост на одреден дел од телото или област при потполно зачувана свест. Таа може да биде патолошка, хируршка предизвикана со хируршки зафат или терапевска, но една од друга треба да се разликуваат. Нејзините корени датираат меѓу многубројните пронајдоци на медицината од XIX век. Пред повеќе од 100 год. со пронаоѓањето на инхалативните средства веќе било возможно да се реши прашањето на болката при што Galen ја изнесува својата мисла "*De vinum est sedare dolorem*", (божествено е да се ублажат болките) (146). Во 1842 год. селскиот лекар Kraford Long во некое американско село го употребил етерот и успеал безболно да извади 2 помали

тумори во окципитална регија. Предходно во 1800 год. англискиот хемичар Humphry Davy утврдил дека ако се вдиши азотен оксидул тој успива.

Локалната анестезија била позната и многу порано иако не давала добри резултати, а ја користел самоукиот француски бѐрбер - хирург Ambroise Pare кој вршел притисок на нервното стебло при хирушката интервенција.

Главниот наполеонов хирург J.D.Larrey 1766-1842 год. применувал ниска температура при ампутација кај ранетите.

Австрискиот офталмолог Karl Kolmer ги комплетираше студиите на кои работел Sigmund Freud за анестетичките својства на кокаинот и иако бил на пат да се стекне со слава, сепак Kolmer бил прогласен за татко на локалната анестезија.(137)

При крајот на XIX век со пронаоѓањето на кокаинот WS Halsted во 1885 год. применил метода за локална анестезија со блокада на нервното стебло која покасно (1882 год.), била усовершена од страна на германскиот хирург Karl Ludwig Schleich(78).

1.1.1. Несакани реакции на лекови/медицименти

Дефинирано од Светската здравствена организација несаканите реакции на лекови ги вклучуваат сите нетерапевтски последици на лековите кои се случуваат кај дози употребени кај луѓето за профилакса, дијагноза и терапија со исклучок на неуспешен третман, намерно или случајно труење и злоупотреба на лекот:(3,134).

Треба да постојат три најголеми фактори за да лекот продуцира несакана реакција (101).

1. Директно изложување на лекот (фармаколошка активност)
2. Губење ефект на хемискиот, генетскиот, метабилниот и морфолошки променет примател
3. Иницијација на имуниот одговор.

Несаканите реакции може да се класифицираат како(3)

1. предвидливи- често зависни од дозата на лекот и провоцирани од познати фармаколошки дејства на лекот
2. непредвидливи- нетолерантност кон лекот, идиосинкразија, алергични и псевдоалергични реакции, како и
3. реакции кои се предизвикани од странични ефекти, токсични реакции и интерреакции помеѓу лековите и
4. имунолошки реакции. (96)

Исто така несаканите реакции може да се јават како резултат на две причини:(108)

1. причина- пациентот да биде со конституционална предодреденост или,
2. причина- медикаментот(неговите својства)

1.а) Причинител може да биде самиот примач (пациент) како резултат на нервниот систем, атописката констелација, психоген механизам и др.,

б) Причинител може да биде давателот/терапевтот во случај да се даде несоодветен анестетик или како резултат на рутински -манипулативни пропусти.

2. Причинител за несаканите реакции може да биде и лекот (Л.А.) и неговите продукти кои се со мала молекулска тежина и припаѓаат во групата на хаптени кои сами по себе не се имуногени, но откако ќе се врзат обично ковалентно за некоја макромолекула (најчесто ткивен протеин) како

носач стануваат имуногени т.е. алергогени. Л.А. може да предизвикаат несакани реакции при покачено ниво на анестетикот во плазма концентрација т.е. нерегуларна биотрансформација (степенот на апсорпција во циркулацијата ќе го надмине степенот на елиминација).

Другите ризик фактори ја вклучуваат дозата, патот на администрацијата, времетраењето на третманот, повторното примање на лекот и придружните болести. Ризик фактори кај домаќинот би ги вклучиле; годините, полот, атопијата и специфичниот генски полиморфизам. (3)

Според d'Athis (27) несаканите реакции главно се сведуваат на две етиологии:алергиска и токсична, иако алергиската е доста ретка.

Според дејството на етиолошкиот фактор Patterson et Al во 1995 год.(116), несаканите реакции ги поделиле на: вазовагални, токсични (најверојатно поради интравазална апликација), со психогенски индуциран механизам (хисторични напади), или реакции кои настануваат заради дејството на епинефринот.

Несаканите реакции на локалните анестетици може да се поделат на:

- реакции кој се предизвикани од странични ефекти, токсични реакции и интерреакции меѓу лековите,
- идиосинкразиски реакции и
- имунолошки реакции.

Идиосинкразијата е дефинирана како индивидуална единствена (унифицирана) хиперосетливост на типичниот лек, храна или друга супстанца, спротивна реакција на некој лек, што неможе да биде објаснета од познати фармаколошки или биохемиски механизми или спротивна реакција на лекови, но таа не е ниту предозираност ниту алергиска реакција (5,96).

Реакции кои не се во врска со анестетикот(160)

- Психомоторни; хипервентилација, вазовагална реакција, адренергична
- Стимулација на симпатикус
- Оперативна траума

Врз база на нус ефектите од локалната и регионалната анестезија несаканите реакции се поделени во две групи: (36) Едната група содржи спротивни неповолни реакции кои се должат на техничката инволвираност, а во другата група се они реакции кои се должат на својствата на самите лекови поодделно, меѓутоа нема остра поделба помеѓу овие две групи. Стравот и ризикот од фатални реакции што се поврзани со алергија (и на локални анестетици) е причина овој проблема да е преодуциран (6,93,152), па затоа се потребни некои термилошки појаснувања (6, 65, 116).

Термилошки појаснувања на несаканите реакции

Хиперреактивност е термин кој содржи и имулошки и неимулошки механизми на несакана реактивност на организмот.

Рана хиперсензитивност претставува сензитивност посредувана со антитела, што се манифестира со ткивни реакции.

Алергија- претставува реакција предизвикана од имун одговор на еден или повеќе антигени од околината што резултира со инфламација и дисфункција на организмот.

Најбрза и најдраматична реакција е анафилаксата (49,51,54, 91).

Атопија- е генетски детерминирана состојба на хиперсензитивност на општи алергени од околината посредувани со IgE антитела.

Некои луѓе се со посебна предиспозиција за појава на алергиски реакции, кои се должат на генетските карактеристики, чиј механизам не е нималку едноставен, а се нарекува атопија.

Фактори на сензибилизација

Имулошкиот систем и начинот на неговата реакција е сложен и разновиден, така што може да се спореди со нервниот систем. Активирањето на имулошката реакција е последица на допир на организмот со некоја туѓа материја (антиген). Конечниот исход може да биде двоен. Во еден случај може да биде заштитен бидејќи ги остранива патогномичните микроорганизми и нивните токсини од организмот, а дејствува и против туморите. Во друг случај може да предизвика и оштетување на организмот и тогаш зборуваме за преосетливост или алергиска реакција.

Појавата на алергиските болести зависи од факторите како што се:(144)

1. Антигенските својства на супстанцата (осетливост на сензибилизација од алергенот),
2. Зачестеноста, начинот и траењето на примената клиничката експресија на болеста,
3. Локализација на целниот орган и
4. Конституалната(генетска) предиспозиција. :(148)

Фактори кои влијаат на имуногеноста се(72):

- Степенот на различност на а/г
- Релативната молекуларна маса
- Сложеноста на структурна молекула.

1. Колку што е поголем степенот на различноста на а/г молекула поголема е и имуногеноста.

2. За да една молекула биде имуногена нејзината релативна маса- Мг треба да биде над 10 000 во серум, но има и исклучоци.

3. Колку што е посложена структурата на молекулата, толку е поимуногена.

Имунолошка класификација на алергиските реакции

За надминување на конфузноста на проблемот околу класификацијата на алергиските реакции која претставува неблагодарна работа, а од друга страна и неопходна, извршени се повеќе класификации за истата:

Првата класификација за алергиските болести ја направил Urbach 1935 год. и сите болести ги поделил на: алергиски, параалергиски и неалергиски. После оваа класификација следи друга при што болестите се поделени на(6,74):

-болести на ран сензибилитет, кај кои после внесување на антигенот во тек на неколку минути или часови се манифестираат кожни реакции и

-доцни реакции кои се манифестираат после 24 часа.

Двата система на класификација на несакани реакции дадени од Zurcher и Krebs во 1992 год. опфаќаат поделба:(160).

1. Според предвидливоста на реакцијата:

- а) тип А - аргументирани (предвидливи обично зависни од дозата),
- б) тип Б - бизарни (непредвидливи независни од дозата).

2. Според патогенезата:

- а) реакции со имунолошки механизми по Coombs
- б) реакции со неимунолошки механизми,
- в) реакции со непознати механизми.

Според имунолошката класификација на Geel и Coombs од 1963 година сензибилитетот/алергиските реакции се дели на ран во кој спаѓаат од I, II и III тип и доцен (касен) сензибилитет-IV тип (1, 33, 74, 101,115,123,129)

Табела 1. Класификација на алергиските реакции по Gell i Coombs -- клинички примери и антителата кои учествуваат во истите(130)

| Тип | Механизам | Антитела или клетки | Време на реакција | Клинички примери |
|-----|---|-------------------------------------|-------------------|---|
| I | Анафилакса (имедијатна, хомоцитотропна, антигенско индицирана, антитело -посредувана) | IgE | Сек-мин | -анафилакса(лекови, инсекти,антисерум) -атолична -бронхијална астма -алергиски ринит -уртикарија -ангиоедем -треска |
| II | Цитотоксична (антимембранска) | IgG,IgM (активирачки комплемент) | | -трансфузиска реакција -синдром Goodpasture -автоимуна хемолита -хемолитичка анемија -реакција на одредени лекови |
| III | Имуни комплекси(слично на серумска болест) | IgG(формира комплекс на комплемент) | 6-8 часа | -мембранозен гломерулонефрит -серумска болест -лупус нефрити -професионален алергиски алвеолити -акутен вирусен хепатит |
| IV | Клеточно-посредувана(одложена или туберкулин-тип на одговор) | | 48 часа | -алергиски контактен дерматит -инфективен гранулом(туберкулозен, мукозен) -ткиво графт реакција -хроничен хепатитис |

Тип I (анафилактична преосетливост)- класични протагонисти на хиперсензитивната реакција се: алергенот, маст клетката и IgE антителото.

Во овој тип на реакција се вбројуваат: (90, 101)

- анафилактичен шок (генерализирана и локализирана анафилакса),
- некои форми на уртикарија,
- неуродерматитис,
- Квинкеов едем,
- кивавица,
- астма,
- алергичен гастритис,
- алергичен колитис.

Во реакцијата на рана преосетливост преовладуваат оштетувања на крвните садови и пенетрирање на крвните елементите во околното ткиво особено на Еозинофилите. (90)

Знаците и симптомите на генерализираната анафилакса се варијабилни. Четири големи клинички симптоми се карактеристични: (101,130)

- ✓ кожни реакции;
- ✓ - мускулен спазам на(ГИТ- Гастро Интестинален Тракт и Генитоуринарен тракт или на Респираторен систем);
- ✓ -респираторен дистрес и
- ✓ - кардиоваскуларен колапс.

Тип II- (цитотоксична преосетливост) карактеристично е активирањето на комплемент системот (фагоцитоза или разорување на клетката која настанува по врзување на антителата за клеточните антигени (реакција a/g - a/t). Ако дојде до реакција на a/g со a/t на ниво на клетка настанува смрт на клетката. За таа цел постојат неколку можности.(1)

Настанува опсонизација на клетката, се активира комплемент системот, се создаваат компоненти на C3b- овозможена е фагоцитоза и се активира C5b-9, што резултира со лиза на клетката.

Тип III- (имунокомплексен) предизвикан со создавање на слободни комплекси на антигенот и антителата, а по одложување на тие комплекси во ткивото доаѓа до негово оштетување. Во овој тип се вбројуваат (108)

Серумска болест, Системски Лупус еритематосус(SLE), Системски и кожен васкулитис, Arthus-овата реакција, како и фармерски гради(74).

а) Arthus-ова реакција настанува после 3-6^h при што се активира системот на комплемент C3a и C5a (постои вишок на а/т)

б) Серумска болест се среќава кај болни на кои им е даден ксеногеничен серум со цел на лекување на заразни болести, кој дејствува како а/т и предизвикува создавање на IgG и IgM. (постои вишок на а/т).(1)

Тип IV- (целуларен) доцна пречувствителност се јавува после 24 часа и е посредувана со сензибилизираните Т- Ly или поради ослободување на лимфокини од нив и по допир со специфичниот антиген настанува оштетување на ткивото со типични манифестации; црвенило и оток (76,108) или појава на болката во вилиците, слабост и гушење.)(129,130) Макрофагите се одговорни клетки на DTH одговорот - (доцен одговор) ја зголемуваат фагоцитозата и се одговорни за паразити. DTH одговорот е одговор со две острици (ги активира макрофагите)- се формира гранулом кој ги оштетува клетките од организмот и крвните садови и доведува до некроза(130)

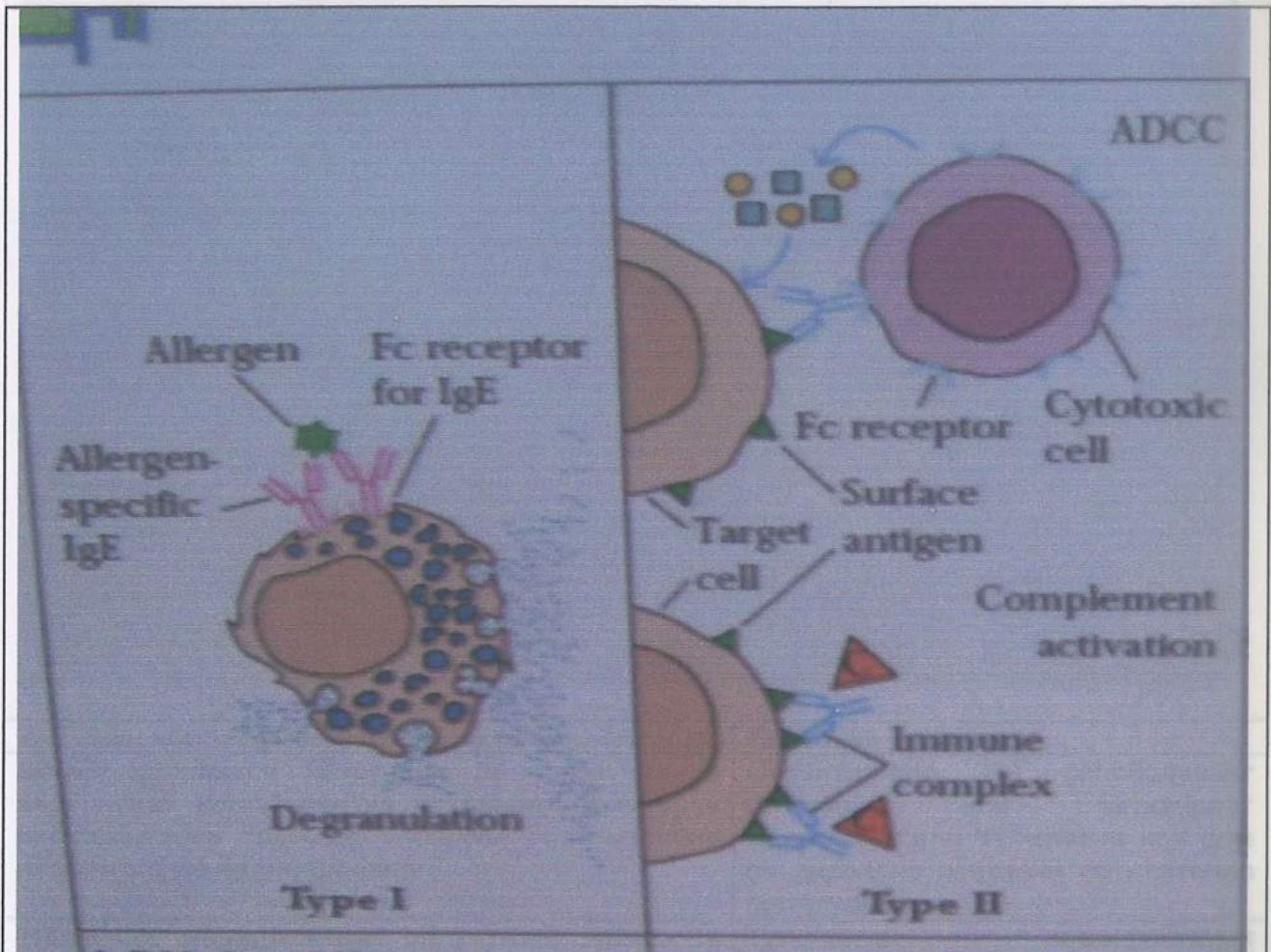
Ова реакција на касна преосетливост прв ја запишал Jener, а после неколку столетија и Robert Koch- позната како Koch-ов феномен (86). 80 % од алергиските реакции на локалните анестетици се вбројуваат во овој тип на преосетливост. IV тип на преосетливост вклучува преосетливост на бактерии, вируси, паразити, како и при: (74)

- а) контактен дерматитис,
- б) акутна пулмонална реакција и
- в) други реакции.

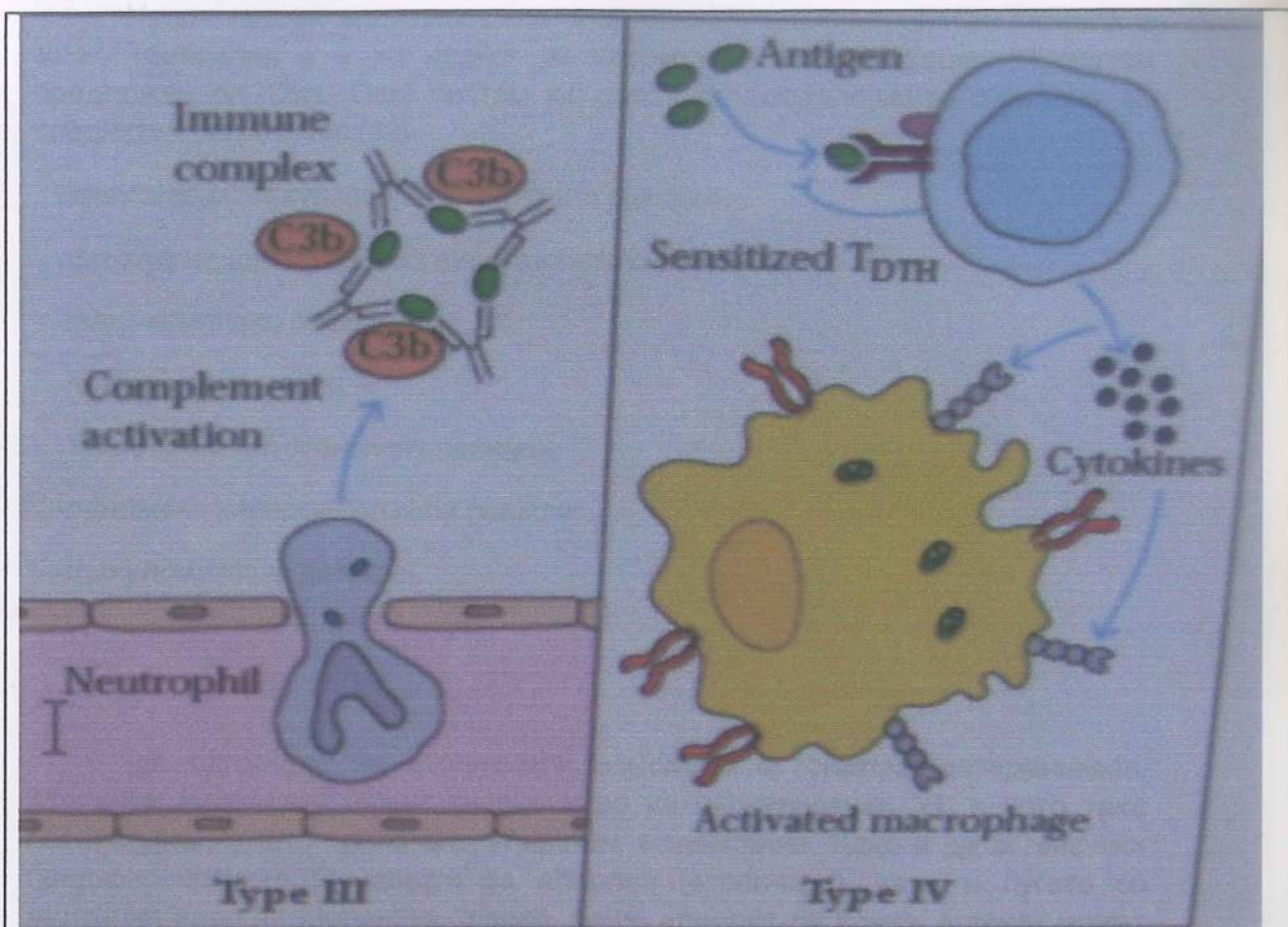
или

- а) контактен егзем,
- б) туберкулинска реакција и
- в) отфрлање на трансплантатот.

Табела 2. Класификација на имунолошката реакција по Gell и Coombs-механизам на настанување(130)



| | |
|---|---|
| IgE хиперсензитивни медијатори | IgE медијаторна цитотоксична хиперсензитивност |
| а/г индуцира премостување на ИГЕ (сврзани за масните клетки и базофилите) со ослободување на вазоактивни материи | а/г директно се против клетките и а/г при што се манифестира клеточна деструкција преку комплементна активација на Adcc |
| Типични манифестации кои вклучуваат анафилакса и локализирана анафилакса како поленска грозница, астма, уртикарија, алергија на храна и егзема. | Типичната манифестација вклучува реакција на трансфузија на крв, еритроblastоза и автоимунa хемолитичка анемија. |



| | |
|---|---|
| ИгЕ имун комплекс медијаторна хиперсензитивност | Клеточни медијатори |
| а/г-а/т комплекси натрупани во разни ткива индуцираат комплементна активација и сигурен инфламаторен одговор поврзан со масивна инфилтрација на неутрофили | Сензитивните Th1 ослободуваат цитокини кои активираат макрофаги или ТС клетки кои што се директно поврзани со клеточно оштетување |
| Типичните манифестации вклучуваат Arthus-ова реакција и генерализирани реакции како што се Серумска болест, некротизирачки васкулитис, гломерулонефритис, реуматичен артритис и системски lupus eritematosus. | Типичните манифестации резултираат контактен дерматит, ТВС-лезии и калем реакции-пресадување. |

зафатени еден или повеќе органични системи. Ако двата родители имаат atopија, 75% постои шанса да и детето има atopија, ако само едниот родител е atopичар тогаш можноста и детето да биде atopичар е 50 %, а кај 30 % од случаите.

Овие имунолошки (вклучен е имуниот систем) реакции може да бидат поволни, но во некои случаи, нашиот имун систем оди преку граница и преминува или губи контрола реагирајќи на безопасните супстанции кои обично се безопасни за индивидуата(пациентот)(63,130).

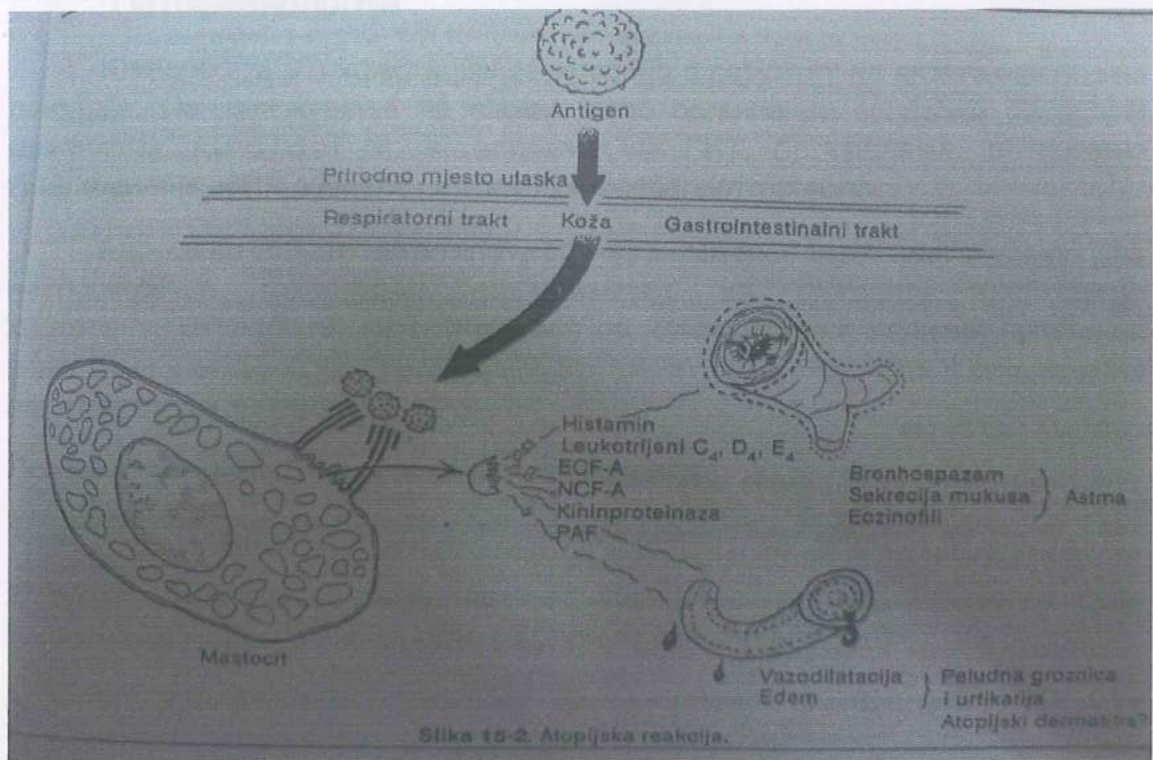
Некои автори веруваат дека овој класификационен систем можеби е многу генерален и е во корист на скорешниот класификационен систем предложен од Сел. Овој систем ги дели имунопатолошките одговори во следните 7 категории: (63)

- инактивација/активација на антитело реакции,
- цитотоксични или цитолитични антитело реакции,
- имун-комплекс реакции,
- алергиски реакции,
- Т-клеточни цитотоксични реакции,
- одложени хиперсензитивни реакции,
- грануломатозни реакции.

Атопија

IgE одговорот на атопичните индивидуи е генетски детерминиран. Атопични индивидуи имаат високо ниво на циркулирачки IgE и исто така повеќе од колку што треба циркулирачки еозинофили. Како и да е генетски предиспонираните индивидуи за алергија (атопичари), како и луѓето со мултипли алергии (поленска треска, асма, алергија на храна, егзема) можат да имаат многу поголем алергиски одговор од останатите. Генетската склоност кон атопија е одреден со генски локуси. Еден познат локус е на хромозомот 5q и е поврзан за регионот кој е кодиран за повеќе видови на цитокини вклучувајќи IL3, IL4, IL5, IL9, IL13 и GM-CSF. Вториот локус е на хромозом 11q 13 регион и е поврзан со регија што го кодира β синџирот со висок афинитет на IgE рецептор(68, 130). Атопичните индивидуи имаат високо ниво на циркулирачки IgE и исто така повеќе од колку што треба циркулирачки еозинофили. Овие индивидуи се склони на алергии како поленски ринитис, егзема и астма.

Кај генетски предиспонираните лица кон атопија може да бидат зафатени еден или повеќе органски системи. Ако двата родители имаат атопија, 75% постои шанса да и детето има атопија, ако само едниот родител е атопичар тогаш можноста и детето да биде атопичар е 50 %, а кај 38 % од случаите со атопија ниту еден од родителите не е атопичар(1). Застапеноста на атописката болест изнесува околу 10 % кај Американците.



Сл. Бр. 1. Атописка реакција

Само првата реакција е добра за дијагноза, додека другите две можат да предизвикаат повреда и смрт.

Сензитивирачка доза

Анафилактикоидни реакции

Анафилактоидни реакции се оние кои продуцираат иста клиничка слика како анафилаксата, но тие не се посредувани од специфични IgE анти тела(81). Тие се јавуваат по првото изложување на дадената супстанца-лек(129).

Клиничките манифестации на анафилактоидните/псевдоалергични реакции може да се јават, а притоа да нема имунолошко посредство. Се јавуваат кај осетливи индивидуи поради неимунолишко ослободување на вазоактивни и воспалителни медијатори(31). Неимуните реакции се моментални, често силни и поради тоа се дефинираат како анафилактоидни.

Предизвикувачка (алергиска) доза

При повторан контакт со во-а/т настанува а/т-а/т реакција со тоа што а/т се врзува на Fab фрагментот од Ig₁ (настанува прамостување) на површината на базофилите или маст клетките. Во присуство на C₃A' се поттикнува сложена серија на интермембрански и клеточни настани што кумулираат со структурни

Патофизиологија

Клиничката манифестација за алергија е резултат на антиген-антитело реакција. По изложување на страно тело организмот се брани со бројни механизми, како што се; а) епителот на ГИТ, б) кашлање, в) кивање г) мукоцилијарната обвивка на трахеобронхијалното стебло.

Ако веќе влезе антигенот во организмот тогаш настануваат два неспецифични механизми; -мобилизација на фагоцити (леукоцити, хистеоцити, макрофаги) и активирање на неспецифични хемиски супстанции (лизозими и ензими) кои треба да го отстранат антигенот. Има и специфична заштитан а организмот.

Постојат три можни реакции на а/г-а/т реакцијата:

1. а/т се продуцираат со цел да го неутрализираат или изменат а/г
2. а/г-а/т комплексите се јавуваат во крвните садови, што може да даде оклузија и исхемична некроза (Артусова реакција- тип III)
3. а/г-а/т комплексите активираат протеолитички ензими што отпуштаат одредени хемикалии од клетките и предизвикуваат анафилактички одговор.

Само првата реакција е добра за домакилот, додека другите две може да предизвикаат повреда и смрт.

Сензитирачка доза

За да се формираат антитела мора пациентот претходно да дојде во допир со некој антиген, кој ќе влиае на В лимфоцитите да поминат во плазма клетки, кои ќе произведат специфични Ig за тој а/г. При повторен контакт со алергенот ова индивидуа ќе изреагира на истиот или многу сличен а/г на него- што е случај кај вкрстените реакции. IgE се цитофилни и селективно се врзуваат за клеточната мембране на маст клетките во интерстицијалниот простор или базофилите во васкуларниот простор со фиксирачки дел (Fc фрагмент). Латентниот период на присуство на а/г е со варијабилно траење (неколку дена до години). По латентниот период, а/г не е веќе присутен но се создава високо ниво на IgE и пациентот е сензибилизиран кон одредениот алерген.

Предизвикувачка (алергиска) доза

При повторен контакт со со а/г настанува а/г-а/т реакција со тоа што а/г се врзува на Fab фрагментот од Ig, (настанува премостување) на површината на базофилите или маст клетките. Во присуство на CA^+ се поттикнува сложена серија на интермембрански и клеточни настани што кумулираат со структурни

и функционални мембрански промени, растопување на гранулите, егзоцитоза и отпуштање на хемиските медијатори во циркулацијата.

Антигени, алергени и хаптени

Антигени- се сложени молекули кои што во организмот имунокомпетентните клетки ги препознаваат како туѓи (1). Не секогаш таквата молекула во организмот ќе биде фактор и ќе предизвика имунолошка реакција.

Антиген е секоја супстанца способна да продуцира антитело. Повеќето се протеини со $M_r = 5000-40\ 000$. Виртуелно сите протеин било од животинско, растително или микробиолошко потекло имаат антиген потенцијал. Лековите се со мала молекуларна маса и не би требало да се антигени, но тука хаптенската теорија го објаснува механизмот на кој лекот станува антиген. Хаптени се молекули со мала молекуларна маса кои реагираат со а/т, но сами по себе неможат да предизвикаат создавање на а/т, затоа им е потребен носач. Но и некои макромолекули може да се однесуваат како хаптени. Носачи најчесто се белковини, при што градат хаптен- протеин комплекс со носач протеинско циркулирачки албумин.(1) Носач може да бидат и др. материи; Ег, синтетски макромоллекули, бактериофаги, при што носачот нема пасивна улога и тој реагира. Во самото препознавање на носачот играат улога T-Li, а за препознавање на хаптенот се задолжени B-Li. (132)

Алерген е секој антиген кој дава алергиски симптоми и предизвикува алергиска реакција. Терминот алерген се однесува за специфично непаразитски а/г способни да стимулираат тип I хиперсензитивни одговори кај алергични индивидуи.(132). Антигеничната молекула таква реакција не предизвикува, но може да реагира со а/т или со сензибилизираните Li ако веќе постојат.

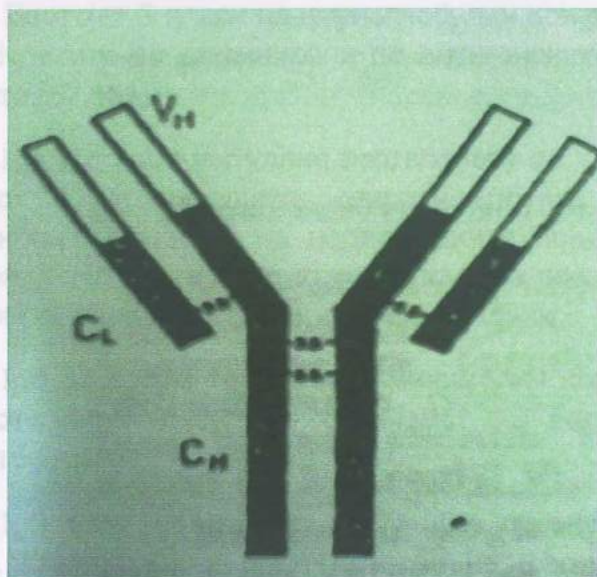
Имуногенична е онаа молекула која може да предизвика специфична имунолошка реакција.

Имуногеничните молекули секогаш се антигенични, а антигеничните некогаш може да бидат имуногенични. А/т не ја препознаваат целата молекула на а/г, препознавањето и реагирањето се случува само на одредени делови (ограничени) на молекулата кои се викаат антигенски детерминанти или епитопи. Бројот на антигенските детерминанти (епитопи) на една молекула ја одредува антигенската валенција т.е. молекулата. Бројот е променлив и зависи од нејзината величина.

1.1.2. Имуноглобулини (Ig)-сосав и поделба

Антитела (а/т)- се гликопротеини составени од 82-96% на полипептиди и 4-18% јагленохидрати со молекулска тежина 190 000 (8,36,51), кои се создаваат по допир на имунолошкиот систем со туѓа материја-антиген. А/т се наоѓаат во плазмата. 20% од вкупните протеини на плазмата припаѓаат на серумската фракција. Меѓу клеточната течност, секретите на ендокрините жлезди врзани за површината на В-Лс се однесуваат како рецептори за а/т(1,129,144).

Основните единици на градба на антителата ја чинат два пара истоврсни полипептидни ланци L- лесни (light) ланци и H- тешки (heavy) ланци, кои се разликуваат по бројот на аминокиселините. Секој полипептиден ланец има еден аминотерминален дел- варијабилен V- (варијабилна регија) и карбокситерминален C дел- константна регија. Делот од молекулата на антителата кои се врзуваат со антигенот се одликуваат со многу мал број на аминокиселини од V регионот на H и L ланецот (тешки и лесни).



сл. Бр.2. Ig

Електро микроскопски е потврдено дека молекулата на антителото(а/т) има тродимензионална структура во вид на буквата Y, а дисулфидните(S-S) врски помеѓу остатоците од цистеин се важни за одржување на нормалната тродимензионална структура на имуноглобулините. Овие врски може да бидат меѓуланчани (меѓу два L-ланци) или внатрешно ланчани. Ig се прилично неосетливи на делување на протеолитичките ензими но најлесно се цепат во делот кој се наоѓа на средина на тешките ланци, измеѓу првиот и вториот домен од константниот

CH1 и CH2 регион. Врзувањето на а/г се наоѓа во Fab фрагментите, точно во Vh и VI домените, а другиот т.е. фрагментот Fc има ефекторна функција т.е. го активира одбранбениот механизам и одредување на другите биолошки својства кои се независни од специфичноста. На двата краја се наоѓаат фрагментот Fab, на кој се врзуваат вкупно две молекули на а/г точно во Vh и VI домените, додека преостанатиот дел Fc ги одредува биолошките својства кои се независни од специфичноста. (1,2,129,144).

Имуноглобулините се изразито стабилни молекули благодарение на голем број на дисулфидни врски меѓу цистеинските остатоци (20-25 по молекула) па така е можно серумите да се чуваат со години замрзнати (1). Имуноглобулините се произведени од B лимфоцити (кои содржат 10-15 % циркулирачка лимфоцитна популација) Имуноглобулините ја опфаќаат хетерогената група на протеини кои опфаќаат околу 20% од вкупните протеини на плазмата.

Постојат 5 класи на имуноглобулин кои се нарекуваат: IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. Класите се дефинирани по антигенските разлики во C регионот на H ланците (57,131).

IgA е со процентуална застапеност од 10-15% од сите Ig, а се наоѓа во серумот и надворешните секрети (пљунка и исплувок) и претставува одбранбен механизам на надворешните површини на телото и мукозните мембрани. Неговата продукција започнува последните шест месеци во утерус, а возрастното ниво го достигнува до 5 години.

IgD во серум се наоѓа во минимални количини и претставува 0,2% од вкупното ниво на Ig. Во организмот тој веројатно е важен како антиген рецептор на B-Li.

IgG е со застапеност од 75-80% од вкупното ниво на Ig во нормален серум. Главна улога е да се врзе на фагоцитот на бактеријата и да ги неутрализира бактериските токсини. Ја поминува плацентата и го штити фетусот и продолжува 6 месеци по раѓањето. Кратко по раѓањето почнува синтеза на IgG и 4 или 5 години од живот го достигнува возрастното ниво.

IgM е најтешкиот Ig кој е активен во аглутинација и цитоллиза. Неговата застапеност изнесува од 5-10% од вкупното ниво на Ig. Продукцијата почнува после 6 месеци од феталниот живот. Возрастното ниво се достигнува до крај на првата година.

Физичко хемиски карактеристики на IgE

Во 1919 година еден терапевт забележал како последица од трансфузија на крв, појава на транзиторна астма. Ова бил првиот индикатор дека во крвта постои фактор кој е медијатор во алергијата.

Во 1966-67 година група научници на чело со Ishizaka од Denver, Colorado пронашле нов антисерум фактор како нов Ig- кој го именувале како sE глобулин. Независно од нив во 1965 година, Bennich i Johanson исто така откриле нов Ig што го именувале како IgND. (13,67)



Kimishige Ishizaka

сл. Бр.3.

Во 1968 година во Луизијана-Швајцарија овие две групи научници (автори) се состанале и решиле новиот Ig кој го откриле и го именувале со различни имиња да биде наречен со заедничко име како IgE (57).

IgE во крвта (серумот и другите секрети) нормално се наоѓа во многу мали количини бидејќи е врзан за клетките. Кај фетус на човек на први се јавува IgM (околу 10 недела по гестација, а во 12 недела се појавува IgA. Синтезата на IgE започнува во 11 недела, а во текот на првата година на постнаталниот живот нивната синтезата се појачува. Синтезата на IgE настанува претежно во лимфното ткиво, респираторниот и гастроинтестинален тракт, а вклучени се и тонзилите и аденоидите. Тука се

наоѓаат големи концентрации на плазма клетки кои лачат IgE. Дефинирањето на B-Li во плазма клетки кои подоцна ќе лачат IgE настанува под дејство на T-Li.(90)

IgE е најмалку застапен во серумот, 0,03mg/100ml (101), или само 0,004% (1), односно 0,1-0,4 mg/ml. Алергичните индивидуи имаат нешто повеќе од 1mg/ml IgE во серумот (130) и може да се измери само со многу осетливи радиоимунолошки методи. Овие ниски нивоа ги прават студиите многу тешки. IgE продукцијата во нормални услови се одржува на ефикасно но ниско ниво, дури и по сензибилизацијата. Ако било која од можните причини, инфективни агенси, хормонски пореметувања, јатрогени манипулации го наруши нивото на IgE се нарушуваат бројни механизми што го намалуваат капацитетот за одржување на нормалното ниско ниво. Во тој период организмот е сензибилизан со една или повеќе алергогени супстанции, при што настапува т.н. алергиски пробој проследен со развој на алергиска симптоматологија (80,81,113).

Улога на IgE

IgE системот според Katz (81,119) е "главен хипокрит" на одбранбените механизми во човековиот организам. Тој е најверојатно еден од најзначајните и најфасцинантни механизми но истовремено поседува и застрашувачки потенцијал што може да доведе до брз фатален исход (моментален смртен исход).

Иако за основната функција на имуниот систем, традиционално беше сметана како заштита на организмот од инфекција, денес поимот за заштита се рedefинира сеопфатно како способност за реализација на основните регулаторни процеси во рамките на генетски определена хомеостаза на организмот.

IgE може да бидат вклучени во еден друг механизам (индиректен) што е фундаментален за патогенезата на алергиските заболувања (113). IgE имаат цитотропно својство што значи дека фрагментот Fc се врзува за рецепторите на одредени целни клетки. Во конкретниот случај тоа се мастоцити, базофили, леукоцити и тромбоцити. За создавање на цитотропни антитела и нивно врзување за целните клетки потребни се 14 дена. Ако се внесат повторно антигени ќе дојде до a/g-a/t реакција, а крајниот резултат ќе биде дегранулација на целните клетки и ослободување на различни медијатори.

Затоа контролата на продукција на IgE не е само важна за симптоматски третман на алергијата, туку во исто време може да ја превенира детериоријацијата на алергијата преку механизмите на D23/IgE посредувана презентација на алергенот од B-клетката (17,18,26,30,113,142).

Регулатори на продукцијата на IgE

Во физиолошки услови Хисто-Компатибилниот Комплекс (МНС)- втора класа молекули се откриени на клеточната површина на макрофагите и В Li (12). Овој факт ја докажува клучната улога на овие молекули во препознавањето на антигените од страна на Т Li како и во контактот на В Li со Т помагачките Th1 и Th2 клетки без чија помош не е можна продукција на антителата (12,90,125). Денес подобро се познаваат генетските фактори и улогата на Th1 и Th2 клетките во контролата на IgE синтезата, но се повеќе предизвикува интерес; улогата на надворешните фактори, феталниот раст и развој во откочување на атопискиот имун одговор, кој веројатно се вкрстува со патиштата на имуно регулација и дополнително го усмерува одвивањето на реакцијата (64,66,69,126).

Целни клетки на имуните реакции посредувани со IgE

Основните, "привелигирани" целни клетки во имуните реакции посредувани од IgE се: мастоцитите и базофилните гранулоцити (24,48,66,70), рецептор за IgE посредуваните Tr, макрофагите, еозинофилите и Li (10,51,68,69). Способноста на IgE за врзување на целните клетки се должи на C3 и C4 комплементите (10, 49). Досега документираните докази тврдат дека врзувањето на IgE молекулата за рецепторното место на целната клетка се должи на карбоксилниот терминален дел (Fc) од импелон синџирите или поточно тоа се Ce3 и Ce4 (10,49.68).

Познато е дека секоја клеточна мембрана содржи 40 000-100 000 рецепторски места кои се потенцијално достапни за интеракција со IgE антителата(41), а - една една клетка на мастоцитот или базофилниот гранулоцит може да врзе дури и половина милион молекули на IgE антитела (50). Тоа значи дека, ако еден алерген со повеќе места на врзување (потребно премостување на две рецепторни места) по пат на полимеризација на клеточно-асоцираните IgE молекули со помош на дво или мултивалентен антиген (56, 57, 68, 70) се врзе со неколку IgE а/т прицврстени за мастоцитот или гранулоцитот предизвикува моментална промена во клеточната мембрана и е сигнал за активирањето на низа ензими (серин-протеаза, аденил-циклаза, метил трансфераза (66,119). Тоа претставува сигнал за активирање на ензимски процес во кој прво се отвараат канали за влез на Ca во клетките, а на крај доаѓа до пад на c околу гранулите што доведува до ослободување на хистаминот и другите медијатори, зависно од нивото на циркулирачката аденозин монофосфатаза (AMP) во базофилите и мастоцитите.(90,119)

Во секој случај многу мастоцити и базофили руптурираат, други ја ослободуваат својата содржина (медијатори) или пак лачат материји кои не се наоѓаат во гранулите. Припојувањето на IgE за маст клетките и базофилите се одвива доста бавно-скоро еден ден, а потоа тие остануваат доста долго поврзани за нив/недели, месеци, додека нивниот полуживот им е само два до три дена. Временскиот период за создавање на цитотропни антитела и нивно врзување за целните клетки изнесува околу 14 дена.

Медијатори на алергиска реакција

Медијаторите на алергиската реакција се група моќни биолошки активни супстанции што се составен дел на гранулите на целните клетки или пак се синтетизираат од арахидонската и другите масни киселини при активација на овие клетки (49). Нивната примарна физиолошка улога е веројатно одбрана од повреда на ткивото со предизвикување на воспаление, а потоа и стимулација и регенерација на истото (49,55). Моќните хемиски медијатори посредници на анафилактичката реакција, чие дејство е значајно врз низа ткива и органи се: хистамин, серотонин или супстанца на споро делување, леукотриен, метабилити на арахидонска киселина, хепарин и др. Се излачуваат во мастоцитите и базофилните клетки (57,70,71,136). За да дојде до нивно ослободување, мора да настане еден каскаден процес. Во таа каскада приматот го завзема антигенот кој предизвикува создавање на антитело, кое се врзува за мембраната на маст клетките и базофилите во кои се содржани медијаторите. Тие медијатори накнадно ќе предизвикаат стварање на инфламацииска реакција во која ќе се манифестираат знаците и симптомите на алергиската реакција.

Алерген----→

IgE-антитело----→

Маст клетка / базофил----→

Медијатори----→

Инфламација----→

Симптоми и знаци на болест----→

Медијаторите претставуваат појачувач на терминалниот ефективен механизам кој служи како појачувач и ефектор на реакцијата а/г-а/т. Медијаторите на алергиската реакција може да се класифицираат како примарни и секундарни(130).

1. Примарните се продуцирани пред дегранулацијата и се сместени во гранулите. Најсигнификантни медијатори се:

- хистамин
- протеази
- еозинофилен хемостатски фактор
- неутрофилен хемостатски фактор
- хепарин

Хистаминот- кој е формиран со декарбоксилација на аминокиселината хистидин, е голем компонент на маст клетката (зафаќа 10% од гранулатот) и базофилните Le, по ослободувањето се манифестираат различни фармаколошки реакции: (130)

- ❖ Контракција на глатките мускули (интестиналните мускули),
- ❖ Зголемена пропустливост на капиларите (венулите)
- ❖ Зголемена секреција на егзокрините жлезди (мукозна секреција од пехарестите клетки)

Првите две наведени реакции настануваат по реакција на хистаминот со H1 рецепторите, а додека третата реакција со H2 рецепторите (излучување на желудечен сок). Биолошките ефекти се воочливи за неколку минути од активација на мас кл, а се проследени со врзување на хистаминот за H1 рецепторите. Еднаш ослободен од мас кл, хистаминот иницијално се врзува со специфичните рецептори на таргет клетките. Постојат три типа на хистамински рецептори; H1, H2, H3 (128), а клетките на периферните органи имаат две врсти рецептори за хистамини H1 И H2 (19,24).

Хистаминот е медијатор на болка и јадеж и најчесто се смета за најважен причинител на алергиската реакција, иако улогата на леукотриените е исто така важна, иако леукотриените можат да бидат 3 000-10 000 пати попотентни во предизвикување на бронхоконстрикција(11,90).

Антихистамините можат да спречат голем дел на анафилактички реакции, но не и сите, бидејќи во анафилаксата учествуваат и други медијатори.

Еозинофилен хемотаксичен фактор на анафилакса (ECF) е медијатор што има способност да привлекува еозинофили во таргет органот кој е вклучен во алергиската реакција. Иако Еозинофилите не се вклучени во алергиската реакција, нивниот број во тие ситуации е редовно зголемен. Се чини дека улогата на Еозинофилите во текот на интензитетот на алергиската реакција има механизам на негативна повратна спрега.

Секундарните медијатори или се синтетизираат после активирање на таргетираната клетка, или се ослободуваат по раскинувањето на фосфолипидната мембрана долж дегранулациониот процес.

Секундарните медијатори вклучуваат

- SRS-супстанца на споро делување, (1,74)
- тромбоцитен фактор
- леукотриени,
- простагландини,
- брадикинини и
- разни цитокини.

SRS(Slow Reactiong Substance of anaphylaxis) супстанца на споро делување која се создава при интеракција на а/г -IgE антитело на маст клетката и трансформација на липидите од клеточната мембрана во арахидонска киселина. Тие даваат продолжена бронхомускулна контракција особено при астма која почнува поспоро и трае подолго. Овој ефект е 6 000 пати попотентен од тој на хистаминот (73) .

PAF -тромбоцитен активирачки фактор е најпотентна супстанца која прави агрегација на човековите Тt. Произведува многу важни клинички симптоми на анафилакса како кардиоваскуларен колапс, пулмонален едем и пролонгирано зголемување во пулмоналниот отпор (124,127)

Леукотриените посредуваат бронхоконстриктори,го зголемуваат капиларниот пермеабилитет и го потенцираат дејството на хистаминот (95,135,143). Овој ефект не се намалува ниту блокира со хистаминските блокатори.

Леукотриените посредуваат бронхоконстриктори го зголемуваат капиларниот пермеабилитет и го потенцираат дејството на хистаминот (95). Овој ефект не се намалува ниту блокира со хистаминските блокатори.

Простагландини- PG се метаболите на арахидонска киселина и скоро сите клетки ги произведуваат. PGD2 дава долготрајна контракција на мазните мускули и зголемена васкуларна пропусливост. Контракцијата на човековите бронхијални и трахеални мазни мускули се јавува како прво да се посредувани од хистаминот но околу 30-60 секунди понатамошна контракција е продолжена од леукотриените и простагландините

Леукотриени и простагландини
Како секундарни медијатори леукотриените и простагландините не се формираат додека масната клетка е подложена на дегранулација и ензиматично раскинување и распаѓање на фосфолипидите во плазматичната мембрабна. Следната ензимска каскада создава простагландини и леукотриени. Затоа е потребно подолго време за биолошки ефекти на овие медијатори да станат видливи. Нивните ефекти се поизразени и подолготрајни од оној на хистаминот.

Причинители (алергени) на преосетливост

Во принцип секој лек може да предизвика алергиска реакција, па дури и лекови кои се користат за симптоматско лекување на алергиските заболувања. Локалните анестетици исто така може да предизвикаат алергиски реакции, кои се всушност и наша проблематика (главна цел) на ова испитување, а за кои ќе стане збор во понатамошниот текст. Не секогаш може да се предвидат несаканите реакции кои се јавуваат независно од дозата, видот на анестетикот и апликацијата (36). Алергијата предизвикана од самиот анестетик е исклучително ретка, најчесто таа е предизвикана од хемиски (орално, парентерално или локално аплицирање/примање), биолошки (деривати од природни или преработени технолошки извори) и инертни супстанции користени во формулација на активни лек супстанции (43,103), како и дериватите кои се додаваат како стабилизатори во самиот лек, а кои не се истакнати во самиот состав на лекот(34,44,83, 111,153) .

Најчести алергени кои асоцираат тип I хиперсензитивност:

| Протеини: | Лекови: |
|---|----------------------|
| - серум | - пеницилин |
| - вакцини | - сулфонамиде |
| | - локални анестетици |
| | - салицилати |
| Полен од растенија: <ul style="list-style-type: none"> - Трава - Коров - Бреза - Дрва | |

| Храна: | Инсекти |
|----------------|---------------------|
| - Лешници | - Убод од пчела |
| - Морска храна | - Убод од оса |
| - Јајца | - Убод од мравка |
| - Грав | - Убод од бубашваби |
| - Грашок | - Убод од грињи |
| - Млеко | |
| | - мувла |
| | - животински влакна |

Реакциите на пречувствителност кон локалните анестетици се ретки и во главно се ограничени на средства од типот на естри, бидејќи во својот состав ја имаат NH₂ (аминогрупата) во параположба, за разлика од другите групи чија аминогрупа се наоѓа во орто или метаположба, а исто и соединенијата со долготрајно дејство - депопрепарати (45,46,94,111,146,148). Прокаинот дава алергиска реакција бидејќи неговиот разграден продукт- параамино бензоична киселина е силен алерген.(86) Анестетиците од амиден тип кои содржат paraben, metiparaben или p-hydro- хубензоат можат исто така да предизвикаат AP (44,78,86,131). Исто така и анестетиците кои во својот состав содржат бисулфити/сулфити (анестетици со вазоконстриктор), можат да дадат алергиска реакција(101).

Вкрстени реакции меѓу двете групи на анестетици (естерска и амидна) не се забележува или меѓу анестетиците од истата група(131).

Пат на внесување на алергените во организмот

Антигените може да навлезат во организмот на неколку начина; со инхалација, преку исхраната-орален пат, преку кожа (кутано) , или инекционо-парентерално.

1.1.4. Својства на локалните анестетици

Локалните анестетици (Л.А.) се хемиски соединенија кои аплицирани површински или инфилтративно, го блокираат спроведувањето на нервните импулси низ сензорните нервни влакна и на тој начин предизвикуваат аналгезија т.е. анестезија на одреден дел од ткивото (органот), кој е инервиран од соодветниот нерв, без негово трајно оштетување. Дејство на локалните анестетици- Л.А. настанува како дејство/акција преку малите отвори на нервната мембрана при што обезбедуваат премин на Na^+ низ мембраната во клетките и премин на K^+ низ мембраната надвор од нервната клетка. На тој начин поларизируваниот нерв е неспособен да се деполаризира и да го пренесе импулсот. Враќањето на осетливоста оди по обратен редослед

Примена и поделба на локалните анестетици

Во однос на индикацијата за употреба на Л.А., тие се користат во терапевски цели за исклучување на болката, што се јавува како субјективен симптом при сите стоматолошки интервенции и дијагностицирање на неопределена болка во максилнофацијалната регија.

За успешна и сигурна примена на Л.А. потребна е предострожност во однос на: примената на најмала концентрација на анестетикот, вазоконстрикторната компонента и избегнување на неговата интравазална апликација.

При докажана алергија или оправдано сомнение за алергија во однос на превентивните мерки стоматологот има можност во однос на изборот на лекот: да ја одреди најмалата оптимална концентрација, технички правилно да ја изведе анестезијата, а во случај кога се работи за лице со хиперсензитивна реакција или atopичар, да го упати на алерголошко тестирање и евентуално ако е потребно да изврши премедикација (107,112).

Локалните анестетици може да бидат групирани според нивната хемиска структура. Во литературата постојат податоци за нова поделба на Л.А. според хемиските својства, дадена од група на автори (Marindale ; Pradal и Vervloet(106,153) .

I Естерска група на бензоична киселина

1. Естри на параамино бензоева киселина (procaine, chlorprocaine, butethamine),
2. Естри на бензоична киселина (cocaine, mepylcaine, tetracaine),
3. Естри на метаамино бензоева киселина (metabutethamine, isobucaine).

II Останати

1. **Амиди** (dibucaine, lidocaine, prilocaine, bupivacaine, etidocaine, mepivacaine),
2. **Естри** (promoxire),
3. **Кетони** (dyclonine),
4. **Фенетидински деривати** (phenocaine),
5. **Антихистаминици** (chlorpheniramine),

Табела бр. 3. Класификација на локалните анестетици дадена од Marindale (106)

| Амиден тип | Естерски тип | | | |
|--|---|---------------------------------------|---|---|
| | Естри на бензоична киселина | Естри на метаамино бензоична киселина | Естри на параамино бензоична киселина | Останати |
| Bupivacain Buttailcaine Carticaine Cinechaine Clubucaine Etil parapiperidino acetylominobenzoate Epidocain Lidocaine Mepivacain Oxitasine Prilocaine Eopivacaine Tolicin | Amylocain Cocaine Cyclomethycaine Hexylcain Meprylcaine Propanocaine | Clormecaine Proxymetacaine | Amethocain Benzocain Butacaine Butoxycaine Butylaminobenzoate Chloroprocaïn Isobutamben Oxybuprocaine Parethoxycain Procaine Propoxycaine Tricaine | Bucricaine Dimethisoquine Diperonon Dyclocaine Ethil chloride Ketocaine Mertecaine Octacain Pramoxine |

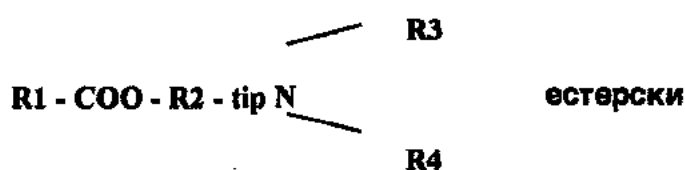
Анестетиците се групирани според времетраењето во три групи:(100)

1. Анестетици со кратко дејство од 45-75 мин
2. Анестетици со средно дејство 90-150 мин
3. Анестетици со долго дејство- 180 мин и повеќе.

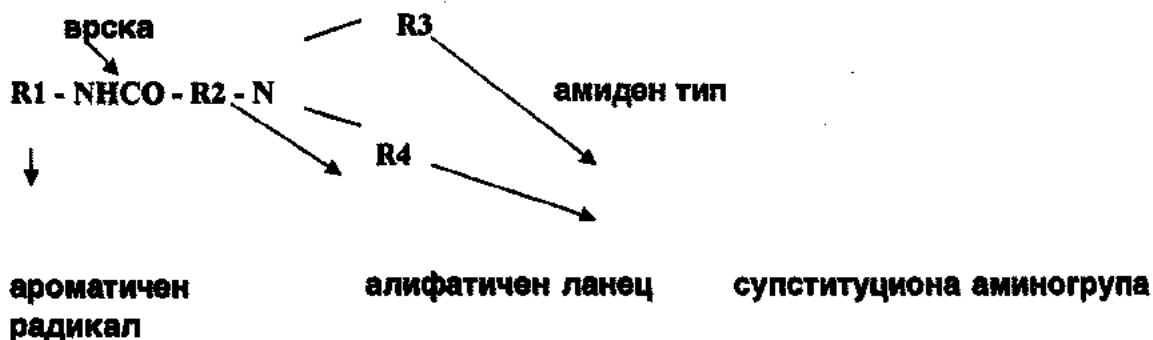
Хемиска структура на Л.А.

Локалниот анестетик содржи ароматичен радикал R_1 на едниот крај на молекулата која со својот алифатичен ланец R_2 се врзува за amino-групата, која е супституирана за радикалите R_3 и R_4 на другиот крај на молекулата. При тоа надворешниот алифатичен ланец R_2 е врзан за ароматичниот радикал R_1 било со естерска или амидна врска.

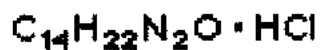
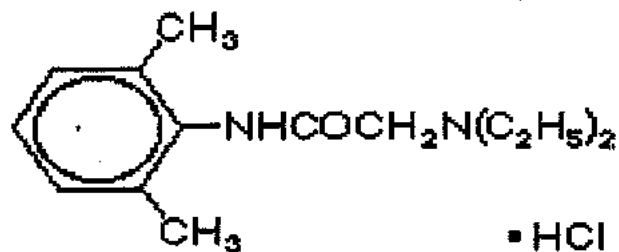
Заедничката хемиска карактеристика на Л.А. се терцијалните амини одвоени од ароматичниот прстен од интермедијалниот ланец, кој во својата молекула содржи естерска или amino врска по која што се врши хемиската поделба на анестетичките групи (148).



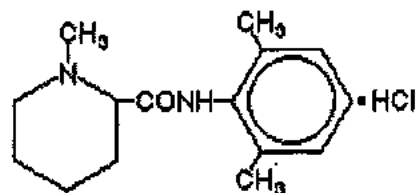
Синтетичките компоненти употребени како инјектирачки локални анестетици се слабо базни и слабо растворливи во вода.



Хемиски формули на неколку Л.А.



Lidocain



Меривакаин

Procain

Разликата меѓу некои често користени Л.А. се состои во врстата на радикалот, супституиран некој атом и должината на алифатичниот ланец.

Состав на Л.А.

Секој раствор на локален анестетик во својот состав покрај анестетичното средство, вазоконстрикторот, пуферот, стабилизаторот, може да содржи и конзерванси, адитиви и контаминанси чиј хемиски состав не се ни споменува, а кои можат и тоа како да бидат причинители за појава на несакана алергиска реакција (34, 44, 74, 111, 148).

Бидејќи повеќето локални анестетици се вазодилататори додавањето на вазоконстриктор во нивниот состав не само што го продолжува времетраењето на анестезијата, туку ја намалува и можноста од настанување на системска реакција(100). Тие исто така може да предизвикаат и несакани

ефекти, особено ако се примаат во поголеми дози или концентрации или ако се вбригаат интравазално.

Вазоконстрикторната компонента во локалниот анестетик, ако е содржана во него може да е од типот на:

1. Група на симпатомиметички амини (adrenalin, noradrenalin и korbazil-изомер на адреналинот)
2. Деривати на вазопресинот (хормон на задниот резен на хипофизата - vazopresin и oksitocin)

Биотрансформација на Локалните Анестетици (Л. А.)

Инјектибилните анестетици се подложни на биотрансформација (метаболирање) во зависност од нивната базична естерска или амидна група во интермедијарниот ланец неговата концентрација и местото на депонирање, а првенствено од ензимите во плазмата и хепарот како и функцијата на бубрезите (83). Л.А. од естерски тип се инактивираат од хидролази, што може да се одвива во црниот дроб или во плазмата, иако некои хидролази делуваат и на двете места. Во плазма естерскиот тип се инактивира од плазма холинестераза.

Л.А. од амиден тип се подложуваат на биотрансформација во црниот дроб од микросомалните ензими.

Несаканите реакции од алергиски тип може да се предвидат со земање на исцрпна анамнеза, за евентуални суспектни клинички знаци по претходен контакт со анестетик (6,153).

1.1.5. Клиничка манифестација на несаканите реакции

Следењето на клиничката слика со манифестирање на несаканите реакции на лекарства, контрастни средства и Л.А. кои се изведени во три швајцарски болници во временски период од 13 години и врз база на клиничките манифестации на симптомите направена е класификација на реакциите во три типа според реакционото време од страна на Hoigne et al. (61).

- Хиперсензитивни реакции со реакционо време од 0-60 минути
- Хиперсензитивни реакции со реакционо време од 1 час до 24 часа
- Хиперсензитивни реакции со реакционо време од еден/1 ден до неколку недели.

Најбрза, најдраматична и животозагрозувачка клиничка слика дава анафилаксата која спаѓа во Тип I на имунолошки реакции.

За да се појави акутна имедијатна алергија или анафилакса треба да се исполнети неколку услови: (18,101,130)

1. Антиген индуцирана стимулација на имунолошкиот систем со специфичен имуноглобулин E (IgE) антители формација
2. Латентен период по изложување за сензибилизација на базофили и маст клетки.
3. Последователно изложување на последователниот антиген (лек алерген, отров од инсект или храна) и
4. Реакцијата може да биде предизвикана од мали количини на алерген која потенцијално може да биде фатална(144).

Нивото на интензитетот на анафилакчката реакција варира, а фактори кои се одговорни за тоа се:

1. Количеството на присутни а/г или а/т
2. афинитетот на а/т за а/г
3. концентрацијата на хемиските медијатори
4. концентрацијата на рецепторите за медијаторите
5. афинитетот на медијаторот за рецепторот.

Анафилаксата се јавува нагло/по неколку мин. по внесувањето на алергенот и може да предизвика смрт поради опструкција на дишењето или иреверзибилен васкуларен колапс. Обично е посредувана со IgE антители, со

солободување на хистамин и леукотриен, но некои анафилактички реакции може да се предизвикани од IgG и IgM посредувани со комплемент зависен механизам кои создаваат анафилатоксини или кинини(72).

Ако реакцијата опфаќа еден орган или систем се реферира како локализирана анафилакса. Во случај кога има губење на свест и хипотензија анафилаксата се нарекува анафилактичен шок. Во фаталниот исход доминираат респираторните и кардиоваскуларните реакции кои први се јавуваат. Најчесто во почетокот е присутна кожната реакција. Максималниот интензитет, реакцијата го добива за 5-30 мин. по изложувањето на алергенот/антиген. Колку тоа време е пократко реакцијата има побрза прогресија и тогаш станува збор за животозагрозувачка реакција.

Најчесто почетна е кожната реакција, при што пациентот се жали на: топло голицкање на лице, уста, горен граден кош и дланки. Пруритусот е универзален и е пратен со црвенило или уртикарија.(101,130)

Клиничките симптоми за алергија може да се манифестираат и на респираторниот систем. Астмата претставува алергија на долните дишни патишта и е првата класична алергиска респираторна манифестација, при што настанува бронхоспазам на мазните мускулни влакна. Астматичниот напад е проследен со следните симптоми:

- респираторен дистрес, - диспнеа, - црвенило, - тахикардија, - можна цијаноза, - вознемиреност, - потење, - употреба на акцесорните мускули при респирација, - црвенило и др.

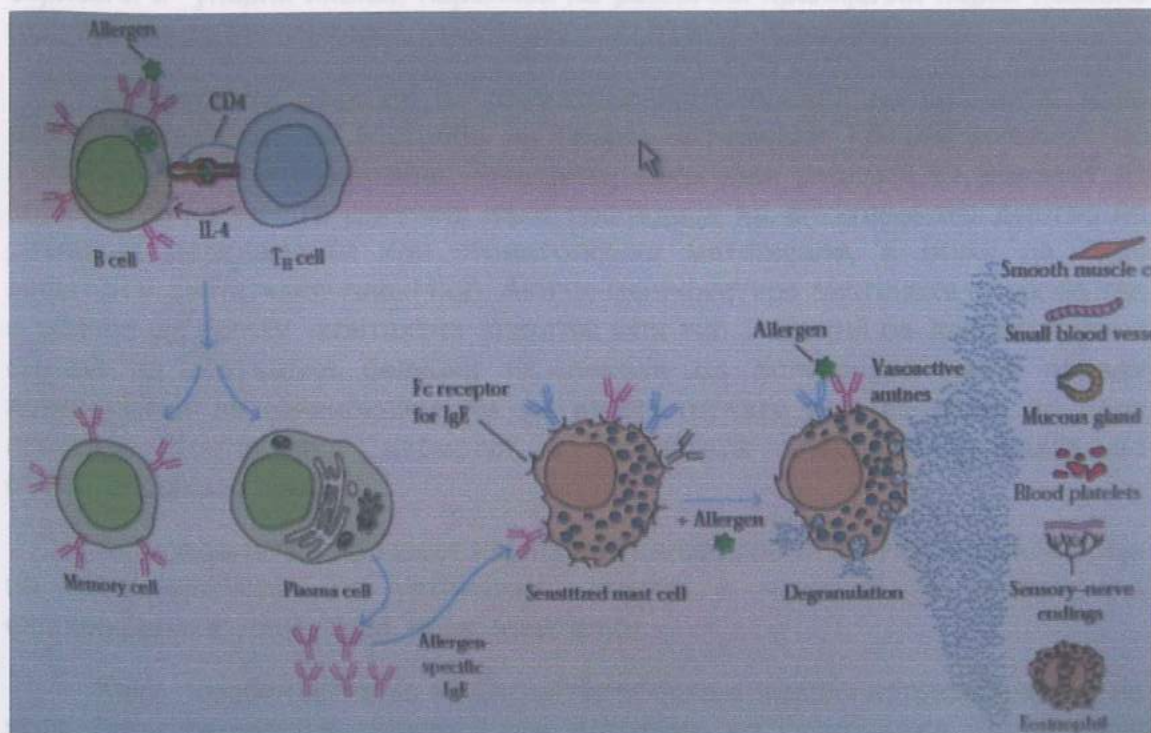
Втората респираторна манифестација на алергија е ларингеалната едема. Акутната ларингеална едема се шири до ларинкс и предизвикува едем на вокалниот дел на гласните жици со опструкција на дишните патишта. Клиничкичката манифестација вклучува ; опструкција на дишните патишта (мала или нимала размена на воздух) која резултира летален исход, ако навреме не се интервенира.

Табела бр. 4. Клинички манифестации на алергија (101)

| Афектиран дел | Манифестации |
|----------------------------------|---|
| Кожа | <ul style="list-style-type: none"> - уртикарија - пруритус - ангиоедема - еритем |
| Респираторен систем | <ul style="list-style-type: none"> - диспнеа - везикуларно дишење - црвенило - цијаноза - тахикардија - вознемиреност - потење - активирање на акцесорните мускули на респирација |
| Генерализирана анафилакса | |
| Фаза I- кожа | <ul style="list-style-type: none"> - нелагодност на пациентот - чешање - црвенило и циновски пликови на гради и лице - науzea и vomitus - коњуктивит и вазомоторен ринит - пилоерекција |
| Фаза I- GIT и GUT | <ul style="list-style-type: none"> - абдоминална болка - науsea и vomitus - диареа - фекална и уринарна непостојаност |
| Фаза II- RS | <ul style="list-style-type: none"> - чувство на субстернално стегање - кашлање - везикуларно дишење - диспнеа - цијаноза - ларингеален едем |
| Фаза III- KVS | <ul style="list-style-type: none"> - лебдење - палпитација - тахикардија - хипотензија - кардиална аритмија - губиток на свест - cardiac arrest |

Генерализирана (системска) анафилакса ги опфаќа сите органи или системи. Кај постепена генерализирана анафилакса симптомите прогресивно се развиваат низ четири ареи- органи; Кожа, Гастро Интестинален Трак (ГИТ) и Генитоуринарен трак (ГУТ), Респираторен Систем (РС), Кардиоваскуларен Систем (КВС) и која претставува драматична состојба која може да даде смрт за неколку минути. Иако се смета дека кожната реакција може да биде прва

Клинички манифестации на алергички реакции од Л.А.
 реакција на генерализирана анафилакса и не е животозагрозувачка, сепак таа реакција треба да се следи.



Слика бр. 4. Механизам на настанување на алергиска реакција

Кожа- Пациентот се жали на неудобност (му се лоши), чешање, црвенило со уртики на лице и горен дел од градниот кош.

РС- субстернално стегање или болки во градите, кашлање, цијаноза и ларингеална едема.. Други реакции кои може да се јават: се коњуктивитис, рхинитис.

ГИТ и ГУТ- абдоминални болки, наузеа и можен vomitus, фекална и уринарна непостојаност.

КВС- знаците и симптомите се јавуваат следни кои предизвикуваат; тахикардија, хипотензија, чувство на лебдење, аритмија проследена со губење свест и cardiac arrest.

Има опишано случаи на одложена генерализирана анафилакса понеколку часа, што зависи за кое време антигенот ќе влезе во циркулацијата,(130) а, должината на реакцијата на кој било дел од организмот може да варира од минути до денови и повеќе. Со соодветен пристап и терапија целата реакција може многу брзо да се скрати.

Системските реакции спаѓаат во раниот тип но не е исклучено да се јават како задоцнети реакции (115,117).

Клинички манифестации на алергиски реакции од Л.А.

Компликациите од стоматолошките локални анестетици вклучуваат сериозни и упорни икања, парализа на различни кранијални нерви посебно оние кои се во близина на a. superior ant. т.е. III и IV нерв. (36)

Алергиските реакции во стоматолошката пракса не се чести, иако може да настанат по употреба на бројни материјали кои се користат во протетика или конзерватива. Локалните алергиски реакции се јавуваат на слузницата на усната шуплина како последица на антигенското дејство на различни медикаменти или стоматолошки материјали, а може да биде зафатен и денталниот плак(122). Ако се манифестира вистинска алергија таа е обично од тип IV -контактна алергија или тип I. Бројни се документирани случаи на системски реакции на лекови од естерската група поради потенцијалот за сензибилизација на аминок групата која се наоѓа во пара позиција. Контактниот дерматит е најчестата алергиска реакција во стоматолошката пракса.

Ангиоедемата е процесот кај кој е локализиран отокот со нормална боја на кожа (отсуство на уртикарија, еритем и чешање), а местото на експонирање е: лице, раце, нозе, гениталии.

Како посебен интерес во Стоматологијата е вмешаност/комбинација на усна, јазик, фаринкс и ларинкс, кое доведува до опструкција на дишните патишта. Ангиоедемата се јавува најчесто по администрирање на локален анестетик кој во својот состав содржи метилпарабен. Оралната лигавица по 30-40 минути по експозиција на анестетикот станува еритематозна и едемична.

Табела бр. 5. Симптоми на алергиска реакција на локални анестетици: (41)

| Системи | симптоми | Знаци |
|-------------------------|---|---|
| Кожа | Свраб и горење | Уртикарија, црвенило и периорбитален едем |
| Респираторен систем | Диспнеа и стегане во гради | Кашлање, гушење, кивање, едем на ларинкс, намален белодробен капацитет, белодробен едем и бронхоспазам |
| Кардиоваскуларен систем | Вртоглавица, малаксаност, ретростернал притисок | Дезориентација, губење на свест, хипотензија, тахикардија, дизритмија, белодробна хипертензија и кардиоваскуларен колапс. |

Клиничката слика обично се јавува со кожен егзантем и ангионевротски едем кој ги зафаќа усните, очните капаци, јазикот и соседните ткива, бронхоспазам, диспнеја, цијаноза, паѓање на крвниот притисок, кашлање, гушење, парестезии, јадеж, инконтиненција, температура, дилатација на зениците, губиток на свест и конвулзија (84,146). Некои автори наведуваат и можност од повраќање, наузеја и диареја. Постојат три вида објективни клинички знаци по кои се препознава(дијагностицира) анафилаксата од другите несакани реакции, а кои понекогаш може да се комбинирани (7,20,82,155).

- едем на ларинкс
- бронхоспазам
- васкуларен колапс со изразен хипотензија.

Од локалните алергиски реакции најчести се(122) : Stomatitis allergica, Cheilitis allergica, Glossitis allergica, Enantema ficsum i Oedema quinke.

Stomatitis allergica- се карактеризира со генерализирани промени на целокупната слузокожа на усната празнина при што е изразен полиморфизам на промените. Се забележува енантем, едем, макули, везикули, були или ерозии на слузницата со десквамација и улцерација и ретко-некроза на ткивото. Интензитетот на промената зависи од степенот на сензибилизација. Кај помалку изразена сензибилизација промените се карактеризираат со изразено црвенило и оток на слузокожата. Кај изразена сензибилизација се забележува подигање на слоевите на епителот со појава на везикули, були и лезија на епителот. Субјективни тегоби се јавуваат кај пациентите кога ќе настанат изразити промени и ерозии на епителот по прскање на везикулите при што се јавува болка при јадење и зборување.

Cheilitis allergica- претставува локална алергиска реакција која ја зафаќа усната, а е последица на различни козметски препарати. Промените се карактеризираат со оток на румениот дел од усните, везикули, ерозии и крусти. Субјективните тегоби се јавуваат во вид на напнатост, јадеж или болка при појава на ерозија на усните.

Glossitis allergica- најчесто ја зафаќа горната површина и бочните делови на јазикот како ограничена десквамација на слузокожата на која се запазува отсуство на филиформни папили, додека фунгиформните папили се забележуваат во вид на црвени чворови. Причината најчесто е нутритиве алерген а поретко е како последица од локална иритација.

Enantema fixum-има алергиска етиологија; медикаменти (сулфонамиди, аналгетици. Фиксните енантеми се локализирани на тврдото непце и дорзалната страна на јазикот, а промените се полиморфни. Субјективните тегоби зависат од интензитетот на промената а се манифестираат со болка при јадење и зборување. Ако некротичните промени ги зафатат подлабоките слоеви на ткивото и дојдат до мускулатурата на јазик болката ќе биде интензивна.

Angioneurotski-Kvinke-ov edem- Почнува надвор од усната шуплина и се карактеризира со нагла појава на блед оток со нормална $t^{\circ}C$ на кожата на лицето, па се шири на усните, јазикот и букалната слузница или ждрелото, а посебно ларинксот. Кај пациентот постои ризик од опструкција на дишењето. Отоците траат кратко некогаш 30 секунди, мин., а некогаш и неколку дена со можна појава на рецидиви(5). Квинкеовиот едем прв го опишал Quinck 1882 година со промер од 2-10 см а се јавува на кожа и поткожно ткиво. Мора да се внимава на спазмот бидејќи Bulock опишал 170 случаи од кои во 21 % доаѓа до летален исход.

За успешна и безопасна примена на Л.А. потребна е предострожност во однос на: примената на најмала концентрација на анестетикот, вазоконстрикторната компонента и избегнување на неговата интравазална апликација.

Меѓутоа при докажана алергија или оправдано сомнение за алергија, во однос на превентивните мерки стоматологот има можност, во однос на изборот на лекот - да ја одреди најмалата оптимална концентрација, технички правилно да ја изведе анестезијата, а во случај кога се работи за лице со хиперсензитивна реакција или atopичар, да го упати на алерголошко тестирање и евентуално да изврши премедикација ако е потребно (108,112).

Несаканите реакции на Л.А. од алергиски тип може да се предвидат со земање на исцрпна анамнеза за евентуално суспектни клинички знаци како на пример: гушење, мачнина, несвестица, осип, висока температура, црвенило или регистрирано алергија на други супстанции (локални анестетици, антибиотици) (6,101,153).

1.1.6. Дијагностицирање;

Според препораките и искуствата од актуелната литература, асортиманот или мозаикот на комплементарни дијагностички тестови го чинат: анамнезата, клиничката слика, *in vivo* кожните тестови и *in vitro* тестовите за хуморален и целуларен имунолошки одговор.

I - Анамнестички податоци опфаќаат(101,108)

- идентификација на сите лекови кои ги зел пациентот (дури и навидум безопасните кои претходно се земани без никаква реакција
- одредување на временскиот интервал помеѓу експозицијата на лекот и појавата на симптомите
- одредување на типот на дадениот лек, времетраењето на третманот и претходна експонираност на лекот
- детални клинички податоци за клиничките манифестации
- анамнеза за симптомите кои се смируваат веднаш по прекинувањето на лекот за кој сметаме дека е најверојатно причина за алергиската реакција.

II. Клиничката слика е најчесто во преносно својство, бидејќи ние не сме директно вклучени (опсерватори) во збиднувањата кои се случиле и како се манифестирале, туку се потпираме на релативни искази од пациентот или придружникот, за вистинската слика на настанот.

III. Кожни тестирања

За побезбедно користење на Л.А. потребно е да се користат Кожни Алерголошки Тестови (КАТ), кои треба да ја испровоцираат алергиската реакција во контролирана /лесна форма. Единствениот недостаток е реткиот но присутен ризик од анафилакса, особено ако се користат неразредени раствори, па поради тоа нивната употреба е ризична и секогаш треба да се има при рака антишок терапија (6,38,46, 93,141,144,150).

Prick, Scratch i Id тест се користат кај Тип I алергиски реакции т.е. уртикариелни или ангионевротски реакции. Епикутаното (patch) тестирање се изведува за откривање на клеточно посредуваниот тип на хиперсензитивноста (151). DPT е најверодостоен "in vivo" тест кој се изведува со одредена процедура (115). Како и да е, заради сигурност треба да се изврши и плацебо тестирање(58).

IV. In vitro тестирања

Одредувањето на вкупните и специфични IgE антители во серумот на испитаникот, претставува најважен in vitro метод за дијагноза на IgE-посредуваната хиперсензитивност (4, 30,149).

Wide и соработниците во 1967 година го вовеле првиот in vitro Radioallergosorbent test (RAST) метод за докажување на спечифичните IgE во серумот (158).

Другите in vitro тестови(MIF=Macrofage Inhibitory Factor, LTA= Lymphocyte Toxicity Assay,Shear,1990) не се користат рутински во секојдневната клиничка пракса (139). Тестот за ослободување на хистамин (хистаминскиот тест) и тестот на базофилна дегранулација (Shelley,1972) (138) се применуваат во дијагностика на раниот (Тип I) алергиски одговор. (Кај нас веќе од пред неколку години е исфрлен од употреба).

Тестот на трансформација на лимфоцитите- TTL го препорачуваат бројни автори како сензитивно специфичен и информативен тест за целуларниот и за хуморалниот хиперсензитивитет (17,21,29,91).

До пред неколку години CAP-Sistem/ FEIA аналог на RAST беше последниот најсофицистиран имунолошки метод за детекција и квантитативно одредување на медикамент- специфичен IgE.

Најновиот, најсовремен и хит метод меѓу in vitro тестовите со кои може да се одреди квантитативната висина (количина) на специфичните IgE на Л.А. е in vitro ELISA Spesific IgE (A0249) тестот на R-Biopharm AG.

Од практичен, дијагностички и терапевтски аспект важно е да потсетиме дека: IgE се враува со висок афинитет за својот рецептор на мастоцитите и базофилните гранулоцитите, дисоцирајќи многу споро. Постојат извесни морфолошки и функционални разлики помеѓу сврзоткивните и мукозните мастоцити (128). Нивото на на IgE во серумот, обично корелира со ткивно/клеточно врзаните IgE.

Според Деспотовиќ и Бојковиќ дијагностичките дилеми се должат на манифестацијата на неимунолошките ефекти на Л.А. како што се:(22)

- а) предозираност на медикаментот,
- б) интолеранција,
- в) идиосинкразија,
- г) споредни ефекти,
- д) секундарни ефекти.

Генерално не е возможно да се отстранат псевдоалергиските реакции преку кожните тестови, па зголемената претпазливост е неопходна (107).

Според некои автори премедикацијата во случај на можна медикаментозна алергија подразбира одредена процедура на подготовка на пациентот во случај на апликација на анестетикот. Подготовката започнува со погоден антихистаминик или во комбинација од два хемиски препарати пет-шест дена пред давање на анестезијата. При посериозен потенцијален ризик се ординира и парентерално некој од антихистаминиците 30 мин. до еден час на самиот ден на интервенцијата.

Таа подготовка оди по одреден глобален алгоритам за превенција, иако за секој пациент би требало да има поединечна шема, предложена од тим сочинет од лекар дијагностичар (алерголог) или имунолог, матичен лекар и стоматолог.

Најдобар начин да се избегне медикаментозна алергија е профилакса - да се избегне алергенот/каузална терапија, но во праксата за жал тоа е невозможно. Битна е брзината на третманот, но лекувањето мора да биде прилагодено кон болниот во зависност од органот кој е зафатен.

Алармантни симптоми кои сугерираат медицинска интервенција вклучуваат; грутка или стегање во грло, зарипнатост, дисфагија, инспираторен стридор, стегање во градите, диспнеа. КВС-синкопа несвестица, силно тресење. ГИТ- гадење, повраќање, грчеви. РС- ринореа, назална конгестија и кивање. Повеќето пациенти со акутна анафилакса имаат тахикардија и хипотензија, а околу 90 % имаат црвенило, уртикарија и ангиоедем. (109).

Во литературата постојат повеќе податоци за протоколот на терапијата на анафилактичните реакции која е индивидуализирана и е дадена во Прилог 2, 3 и 4.

Терапијата на анафилаксата е индивидуализирана и се состои од почетен (иницијален) и секундарен третман. Потенцијалниот третман за анафилакса оптака трапевтски протокол и фармаколошка интервенција (109,129). Како и да е основната цел е одржување на животните функции кај човекот.

Терапијата може да биде каузална и симптоматска.

Каузалната терапија- да се отстранат сите алергени материи кои предизвикуваат алергија при што некогаш е тоа доволно за да се избегнат сите симптоми.

Симптоматска терапија се користи за смалување на моменталните тегоби и превенирање на понатамошното влошување на алергиската реакција.

Терапија на анафилаксата опфаќа (130)

Иницијална терапија:

1. Прекин на давање на анестетикот
2. Обезбедување на 100 % кислород
3. i.v. експозиција на волуменот на крв
4. epinefrin

Секундарна терапија:

1. антихистаминици
2. катехоламини
3. бронходилататори
4. кортикостероиди

24 часовна опсервација на пациентот во болничка установа заради опасност од задоцнета реакција.

Превентивни мерки: земање на анамнестички податоци за слични симптоми при претходно вадење на заб и давање на анестезија, мачнина, слабост несвестица, гушење, регистрирана алергија на други лекови, фамилијарна анамнеза (122), висока температура, осип, црвенило(101).

Кај атопија создавањето на IgE а/т се одвива во нормална особа, па фенотипската експресија на атопија може да се зголеми со апсорпција или преработка на а/т пред да дојде во контакт со клетките кои создаваат IgE а/т.

Лекување на атопија: Десензибилизација

Бидејќи проблемот со застапеноста на алергиските реакции кон Л.А. е многу актуелен и сеуште недоразрешен и недоволно обработен како кај нас така и во светот, па и мотивираноста за докажување и расветлување на овој проблем е уште поголема. Со оглед на тоа дека податоците за преваленцијата на алергиските реакции на Л.А. во светската литература се недоволни и контрадикторни, а исто така бидејќи не постојат официјални статистички податоци на кои се надоврзуваат и високиот степен на необјективност и предрасуди, како кај пациентите така и кај медицинскиот персонал неопходно е стручно и научно дорасветлување на несаканите состојби асоцирани по апликација Л.А.

1.2. Методолошки приод

1.2.1. Цели на дисертацијата

1. Да се определи реалната застапеност на хиперсензитивни реакции на Л.А. врз основа на извршените *in vivo* и *in vitro* алерголошки тестирања
2. Да се определи застапеноста на медикаментозната алергија и atopиската предиспозиција врз основа на алерголошките тестирања.
3. Да се стандардизира предиктивноста на можна алергиска/анафилактичка реакција со што поголема прецизност според пресметаниот индекс на ризик (И.Р.).
4. Да се посочи најризичниот анестетик, или група анестетици според добиените резултати и да се дефинираат пациентите со atopиска дијатеза.
5. Да се дефинира специфичноста на групата на пациенти кај кои ќе биде применета антиалергиска премедикација.
6. Да се одреди процентот на можни меѓусебни вкрстени реакции меѓу анестетиците.
7. Да се утврди дали постои корелација помеѓу нивото на вкупни и специфични IgE според резултатите добиени со *in vitro* тестирањање.
8. Да се утврди дали постои асоцираност помеѓу добиените резултати при *in vivo* и *in vitro* тестирањата.
9. Врз основа на релевантни податоци добиени со помош на анкетниот парашалник, пресметаниот индекс на ризик од анафилакса, како и резултатите од *in vivo* и *in vitro* тестирањата, да се дизајнира најсигурен дијагностички модел во кој ќе бидат вклучени само најбрзи, најсигурни и по можност економски најоправдани дијагностички методи.

1.2.2. Материјал

Во ова проспективна студија вклучени се пациенти со анамнестички податоци за несакана реакција во која бил инволвиран различен агенс (најчесто антибиотик, анестетик, нутритивен агенс и др.). Пациентите се избирани по случаен, јандомизиран и консекутивен избор. Кај сите нив беа спроведени дијагностички и прогностички постапки, организирани во комплексен и последователен програм.

Иследуваната (cluster) група е сочинета од 104 пациенти од двата пола на возраст од 7-77 години, кои се поделени во три групи.

1. Прва група (испитувана)- 42 пациенти со анамнестички податоци за било каква несакана, или алергиска реакција на локален анестетик или друг медикамент.
2. Втора група (испитувана)- 42 пациенти со анамнестички податоци за атопија (нутритивни причинители, увод од оса, пчела, полени и др.)
3. третата група (контролна)- 20 пациенти кои анамнестички не даваат никаков податок за несакани/ алергиски реакции.

1.2.3. Методи и план на работа

Во методите и планот на работа вклучени се приоритетни дијагностички методи кои претставуваат суштинско значење за докажување или исклучување на алергиска реакција, како и понатамошен третман.

За оваа истражување беа користени следните дијагностичките методи:

1. Анкетен метод - прашалник
2. Алерголошки методи
 - а) *in vivo* алерголошки тестови
 - б) *in vitro* алерголошки тестови
3. Клиничка проценка на случајот
4. Статистичка обработка на добиените резултати.

Анкетен метод - прашалник

1. Анкетниот метод /прашалникот е изработен по стандардни препораки на WHO/CZO (Светската Здравствена организација), модифициран за нашата проблематика, а кој во исто време ќе ни пружи доволен број на информации за агенсот/ причинителот на несаканата реакција.

Исто така од анкетниот прашалник меѓу другото ќе се добијат доволен број на податоци за реакцијата, општите и специфични (атописки) особености на пациентот, како и можноста за пресметување на ризик од анафилакса кои ќе бидат доволен показател за понатамошното иследување.

Прилог 1.

Анализа на анамнезата и пресметување на ризик од анафилакса со инкриминираниот агенс

Целта на овој скоринг систем е стандардизирана категоризација на пациентите според пресметаниот ризик од анафилакса при следна апликација на лекот/Л.А., било во дијагностички или терапевтски цели. Финалниот збир на поени се внесува во индекс на ризик (ИР) од анафилакса, кој содржи IV категории.

Со оваа анализа може да се изврши примарна селекција на пациентите, кои без ризик може да се подвргнат на понатамошни „ in vivo“ кожни алерголошки тестирања - I и II категорија. А оние со висок ризик - III и IV категорија каде ризикот е многу поголем и неопходна е голема предпазливост во понатамошното испитување и во тој случај се отпочнување сотестирање со најнеагресивниот тест (patch), па редоследно се продолжува се до најагресивните како scDPT тест (субкутан Дозно Провокативен Тест).

Анализа на анамнезата од прашалникот - ИР -

Според Балабанова -модифициран за наши цели

| АКА (Анамнестичи каузален алгоритам) | да | не |
|--|-----------|-----------|
| 1. Дали реакцијата временски корелира со лекот | +1 | 0 |
| 2. Дали има комбинација на лекови | -1 | 0 |
| 3. Дали реакцијата била пред >10 години | -1 | 0 |
| 4. Дали е дадена терапија | +1 | 0 |
| АА (Анафилакса алгоритам) | | |
| 1. Без компатибилна симптоматологија или Hoigné Sy | 0 | 0 |
| 2. Слични знаци и претходно | +1 | 0 |
| 3. Моновалентна симптоматологија | +1 | 0 |
| 4. Убедлива поливалентна симптоматологија | +2 | 0 |
| ЛА (Лична анамнеза за атопија) | | |
| 1. Непроверени податоци | +1 | 0 |
| 2. Убедлив единечен податок | +2 | 0 |
| 3. Убедливи неколку податока | +3 | 0 |
| ФА (Фамилијарна анамнеза за атопија) | | |
| 1. Непроверен податок | +1 | 0 |
| 2. Моновалентен (единечен податок) | +2 | 0 |
| 3. Поливалентни (неколку) податоци | +3 | 0 |

Класификација на испитаниците - IR

| | | |
|-----------|---------|----------|
| I група | минимум | 3 поени |
| II група | до | 6 поени |
| III група | до | 9 поени |
| IV група | до | 13 поена |

I група = негативна (-) анамнеза или анамнеза со низок ризик

II,III,IV група = позитивна (+) анамнеза или анамнеза со растечки ризик

Алерголошки методи

2. За дијагностицирање на хиперсензитивните реакции постојат; *in vivo* и *in vitro* методи

а) *in vivo* тестовите се поагресивни од *in vitro* тестовите но за разлика од нив се изведуваат во покус временски интервал, поекономични се, а се смета дека и веродостојноста е многу поголема.

Традиционалната алерголошка " *in vivo*" дијагностика со кожни тестови е воведена емпириски уште од пред еден век од страна на Blackey -1879, Jadsson -1891, Bloch -1910, Mantoux -1908, Schloss -1912 и Cook во 1922 год.

Во *in vivo* тестирања спаѓаат следните тестови: patch, scratch, i.d. i s.c. DPT, кои се користени во ова испитување, некои повеќе некои помалку во зависност од моменталната потреба за истите.

При овие тестови за позитивна контрола се користи хистаминот, а за негативна контрола се користи; пуфер, дестилирана вода или физиолошки раствор.

Тестирањето беше извршено во соработка со Клиниката за дерматовенерологија во алерголошка амбуланта при Медицинскиот факултет во Скопје, Центарот за алергологија - ординација за медикаментозна алергија во Заводот за медицина на трудот при Здравствениот дом во Скопје и Дијагностичка амбуланта Авицена во која беа вршени *in vitro* тестирањата.

Епикутано тестирање (patch test)

Patch тестот се изведува за откривање на клеточно-посредуваниот, одложен тип на хиперсензитивност. „Patch“ тестот кој се смета за најнеинвазивен за пациентот и побезбеден од останатите „in vivo“ КАТ (кожни алерголошки тестови). Овој тест обично се изведува кај пациенти кои припаѓаат на III и IV категорија според индексот на ризик или пак кога се испитуваат агенси во цврста (прашката) состојба (што не беше случај во нашето испитување) .

Patch тестот е воведен е од страна на Jadasson и Bloch (1895 год).

Самото изведување на овоа метода е вообичаена со оклузивна patch тест техника (Pirila 1975) но можна е и „отворена“ варијанта. Начинот на изведувањето на тестот е со фластер техника на кој фластер претходно се нанесува медикаментот / Л.А. или било кој друг агенс, кој потоа се лепи на грбот на пациентот. Секој нанесен агенс (ако се повеќе) се обележува редоследно како е поставен на лепенката. Резултатите од тестот се читаат после 48-72 часа после лепењето на фластерот и во зависност од објективниот / визуелен и субјективен наод (добиеен од пациентот) се верифицираат као (+) позитивна, негативна (-) или +/- (двојбени) лажно позитивна реакција.



сл.бр.5.

PATCH test

Prick test

Shick и Cook- независно еден од друг вршеле интракутано тестирање, а Lewis ова тестирање го вршел со увод во кожа низ капка од алерген. Методата покасно е прифатена од Squire и Pepys и е наречена prick- тест.

Prick (scratch) и i.d. тест се користат кај тип I алергиски реакции т.е. уртикариелни или ангионевротски реакции. Со прик (prick) тестот тестирани се сите 84 пациенти (двете испитувани групи), при што се вршени две контроли на тестот: позитивна и негативна контрола. Позитивна контрола е вршена со хистамин а негативна со пуфер, aqua destilata или физиолошки раствор. Во однос на негативната проба, кое од средствата беше користено беше во директна зависност од институцијата каде беа работени самите тестови, но и во едниот и во другиот случај намената и целта се исти.

Начин на изведување на тестот : тестирањето се врши на воларната страна на подлактицата, при што претходно се брише раката / подлактицата со алкохол, а покасно се нанесуваат капка до две од испитуваниот Л.А. и со инсулинска игла или ланцета се минува низ капката и се прободува кожата. При овој тест зависно од промерот на иглата од алергенот во кожата продира 0,001 ml раствор од алергенот. Резултатите од тестот се читаат после 15-20 мин. при што се мери;

големината / ширината на уртиката и на самиот еритем. Мерењата се праваат според позитивната проба на тестот / хистаминот.

PRICK test
сл.бр.6.



i.d. test

I.d. тест е поосетлив од prick тестот, а можноста од анафилакса е многу поголема со еден недостаток, позитивна реакција може да се најде и при здрави луѓе.

После (-) негативниот prick тест се продолжува со i.d. тест кој исто така се изведува на воларната страна на подлактицата со претходно пребришување и правење на позитивна и негативна проба.

Разликата меѓу овие два теста се состои во тоа што со игла се влегува интрадермално и се вбризгува 0,1 мл од алергенот / Л.А. Исто така резултатите се читаат после 15-20 мин. по извршеното тестирање и тестот се оценува како „+“ позитивен, „-“ негативен или „+/-“ двојбен.



Slika br. 7. I.d. test.

Мора да се напомене дека овој тест се изведува само со истиот анестетик со истата концентрација која ја ја користи отоматологот.

sc (DPT) субкутан дозно провокативен тест

За дозно провокативниот тест се смета дека е единствениот „ in vivo “ тест кој може да го исклучи ризикот од можна алергиска реакција на тестираниот агенс (локален анестетик).

DPT може да биде - sc (субкутан) и интрамускулен. За исклучување на алергиската реакција на Л.А. најчесто се користи sc тест.

Изведувањето на sc-DPT се врши со локален анестетик кој во својот состав не содржи вазоконстрикторна компонента (во конкретниот случај се работи за адреналин).

Неколку автори го даваат својот модул за тестирање, спрема тоа како би требало да тече самата постапка на тестирањето.

Според Vervloet и Pradał начинот на работа е следниот : испитувањето се изведува на подлактицата во неколку постапки при што дозата и концентрацијата (разредувањето) постапно се зголемуваат.

- забрзано постапно изложување на пациентот,
- се даваат последователни интрадермални инјекции, почнувајќи со концентрација од 1:10000, потоа 1:1000, па 1:100 и чист 1:1 во интервали од по 10 минути.
- ако не се појави реакцијата се продолжува со субкутани инекции во интервали од 15 минути.
- 0,1 ml – 1 :10000
- 0,1 ml – 1 :1000
- 0,1 ml – 1 :100
- 0,1 ml – 1 :10
- 0,1 ml – 1 :1 (неразреден)
- 0,5 ml – 1 :1 (неразреден)
- на крај ако нема реакција се дава i.m. инекција од 1 ml.

Доколку и после ова не се јави реакција на пациентот му се издаде потврда во која се вели : „ овој пациент прими 1,6 ml од анестетикот без никаква реакција и во моментот не покажува знаци што одат во прилог на алергија кон анестетикот .

Мора да се напомене дека овој тест се изведува само со истиот анестетик со истата концентрација која ќе ја користи стоматологот.

Patterson et al ја преферираат следната процедура на тест дозирањето :

Тестот се изведува на 15 минутен интервал:

- тест со увод со неразреден анестетик
- ако тестот е негативен, се инјектира 0,1 ml од 1:100 разредување субкутано (S.C.)
- ако нема локална реакција, се инјектира 0,1 ml од 1:10 разредување S.C.
- ако нема локална реакција, се инјектира 0,1 ml од неразреден локален анестетик S.C.
- ако нема локална реакција се инјектира 1 ml и потоа 2 ml од неразреден анестетик S.C.
- потоа се дава белешка на пациентот за да ја даде на неговиот стоматолог или лекар која гласи :
„ Овој пациент прими 3 ml од соодветниот локален анестетик без реакција и не е на поголем ризик од последователна алергиска реакција отколку целокупната популација.

Од испитуваната група од вкупно 104 испитувани пациенти кај сите случаи се изведени sc-DPT (било на еден или на два анестетика, во зависност од потребата или моменталната расположивост на анестетичното сретство). Шематскиот пристап кон изведување на овој тест е во поблизок сооднос со шемата што ја даде Vervloet и Pradal, која кореспондира со начинот на претходните последователно изведени и други „ in vivo ” тестови. sc-DPT се преферира да се прави кај случаи со многу мал ризик од настанување на анафилактичка реакција, со низок ИР и после претходно негативно тестирање (0) или (Ø) од prick и i.d. тест. Овој тест е работен и кај пациенти со суспектна анамнеза за алергиска реакција на некој од алергените (локален анестетик, медикамент, увод од инсект и сл.), со цел да се види дали има некаква заемна врска меѓу анестетикот и медикаментот, нутритивниот агенс, уводот од инсектот или суспектен друг анестетик, како и потвдување (на корелациониот сооднос на претходно направените кожни тестови со дозниот тест) или исклучување на веродостојноста на позитивноста од претходните кутани тестови.

sc-DPT во најголем број од случаите се изведува само со еден анестетик, кој е одреден од страна на стоматологот, без разлика дали претходно во последователните КАТ (кожни алерголошки тестирања), се тестирани повеќе анестетици.

После направениот тест, на пациентот му се издава белешка во која стои :

Кутаниот тест (prick и интрадермален) како и субкутаниот дознопровокативен тест на анестетикот (се наведува кој) во полна концентрација и доза за интервенција е негативен !

Можна е примена на лекот тестиран со DPT.

б) *in vitro* методите за разлика од *in vivo* методите иако бараат подолг период за изведување, понеагресивни се и може да се изведуваат и кај пациентите со висок ризик за можна анафилакса и атопичари. Исто така *in vitro* тестовите може да ги преферираме во случај на дермографизам, проширени воспалителни болести на кожа и неможност да се исклучи антихистаминикот пред тестирањето (не мора да се чека 10 дена да биде пациентот без терапија) како и кај малите деца. Со овие тестови не постои ни минимален ризик од можна провокација за анафилактичка реакција или било кој друг вид на алергиска реакција како што е случај кај *in vivo* тестирањето што значи дека постои максимална безбедност во однос на пациентот, бидејќи за овој тест се користи серумот од пациентот. Од испитаниците се зема 4 cm³ крв од кубитална вена и потоа нивниот серумот се користи за анализа. Тој серум може да се замрзне и да се чува во фрижидер или пак директно да се пристапи кон испитување со *in vitro* ELISA тестот. Ако серумот бил претходно замрзнат тој постепено се одмрзнува на собна температура па потоа се пристапува кон понатамошно иследување. Тестирањето нема да има никакви реперкусии во однос на точноста и валидноста на добиените резултати, во одно на тоа дали серумот ќе биде замрзнат претходно или не.

На *in vitro* тестовите неможе да влијае високата количина на вкупните серумски IgE и IgG блокирачки антитела во пациентот кои имаат примено имунотерапија.

In vitro тестот е работен после претходна примена на анестетик или по КАТ.

За реализација на поставените цели и изработката на докторската дисертација користен е *in vitro* ELISA Specific IgE тестот. Тестот претставува метода за детерминација на специфични IgE а/т присутни во човековиот серум. Серумот од пациентите е поставен во микрополиња кои се редат на микро плоча по редни броеви, на која се веќе поставени петте стандарди подредени од 1-5, позитивната и негативната контрола. Реагенсите и серумите потребно е да бидат на собна температура од 20-25° Ц. Самата тест процедура е високо софицистирана и автоматски се изведува по одреден редослед:



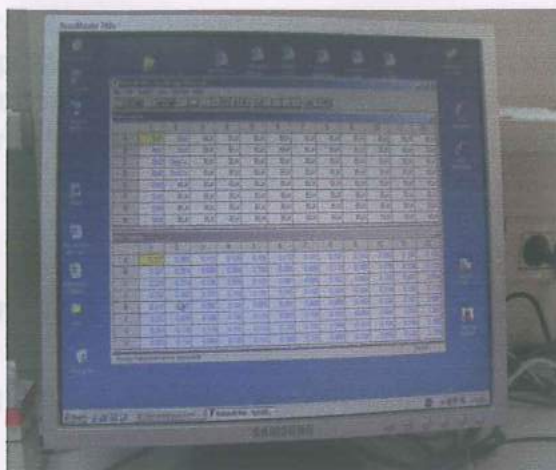
Слика бр. 8. Микрополиња со петте стандарди и китот на специфичните антигени

Се прави раствор Allergy WP (Вошер пуфер WP) (60 ml се земаат од WP и машински се мешаат со 940ml дестилирана вода)

1. Во сите микрополиња се пипетира по 50 μ l од серумот
2. Микроплочата се става во инкубатор на 37° C да стои/ да се инкубира 60 мин.
3. После инкубацијата сите микрополиња шест пати се мијат во Wash buffer машина (Вошер чешел за миење со голема брзина) со 700 μ l раствор.
4. На вака испраните микрополиња им се додава коњугат и пак се ставаат на инкубација на 37° C во времетраење од 60 мин.
5. По инкубацијата пак целата микроплоча се мије шест пати со Wash buffer.
6. Сега се додава алерген субстрат (allergy Sub) и се инкубира уште 15 мин на 37° C.
7. На крај се додава стоп солуција (Allergy Stop) и се врши фотометриско мерење на 450/620 nm. Целата микроплоча се става во читачот кој прави стандардна крива која треба да биде идентична со дадената од пакувањето и потоа се евалуираат резултатите во бројки на екранот кој е поврзан за читачот и тоа посебно за секое микрополе. Самото читање е објективно, автоматско и многу прецизно, бидејќи нема никакво влијание од надворешни фактори (пациентот или лекарот).



Слика бр 9. ELISA апарат



Сл. Бр. 10. Компјутерско читање на in vitro

резултатите

Нивото на специфични IgE според висината на мерењата може да биде класифицирано во седум групи- од 0-6.

Табела бр 6. Референтни вредности за специфичните IgE изразени во IU/ml и класа

| IU/ml | EAST class | Алерген-специфично IgE ниво |
|--------------|-------------|-----------------------------|
| 0.00-0,34 | 0 (0,0-0,9) | Нема |
| 0,35-0,69 | 1 (1,0-1,9) | Ниско |
| 0,70- 3,49 | 2 (2,0-2,9) | Зголемено |
| 3,50-17,49 | 3 (3,0-3,9) | Значително зголемено |
| 17,50-49,99 | 4 (4,0-4,9) | Високо |
| 50,00- 99,99 | 5 (5,0-5,9) | Многу високо |
| ≥ 100.00 | 6 (≥ 6,0) | Екстремно високо |

Формулата за пресметување на абсорбанцата на HSA

$$Q = \frac{OD (Allergen-HAS)}{OD (HAS)}$$

Кога $Q \leq 2$, тест резултатот е негативен, а ако $Q > 2$ тестот е позитивен (+)

| IU/ml | EAST class | резултати |
|--------|------------|-----------|
| 0-0,34 | 0 | негативна |
| ≥ 0,35 | ≥1 | позитивна |

Референтната вредност на тотал IgE кај децата е зависен од возраста, а кај возрасните нивото на тотал IgE изнесува од 20.0-100 IU/ml. Сите вредности над ова ниво се сметаат за зголемени односно позитивни.

4. Клиничка проценка на случајот- По прибирањето на сите резултати од спроведениот дијагностички програм: анамнеза, кожни алерголошки тестирања *in vivo* и *in vitro* тестирањата ќе биде донесен финален заклучок за тоа, дали пациентот е алергичен или не на тестираниот анестетик.

Клиничка проценка на тестот (КАТ)

Според препораките на Girard, 1987 год. тестот е оценуван на следниот начин :

- **негативен (0)** без субјективни и објективни знаци за ХРК,
- **сомнителен (+/-) (двојбен)** појава на субјективни симптоми, пруритус, *sine materiae*, парестезии, анксиозност, науzea,
- **позитивни (+)** појава на субјективни и објективни симптоми

По препораките на Lin 1992, Ariano 1995, EFAE 1995, усвоен е следниот систем за проценка на резултатите спроведувани со ефектот на позитивната / хистаминска контрола.

Како позитивен КАТ се реферираат случаите каде макар еден тест - резултат од стандардната тест палета со Л.А. е позитивен.

3+ (+++) реакција - одговара на еден еритем на хистамин 1мг/мл *prick* применет како позитивна контрола (има меур со големина до 10 мм).

4+ (++++) реакција - одговара на реакцијата што е поголема од хистаминската (има меур над 10мм со големи псевдоподии изразена општа реакција).

2+ (++) реакција - одговара на реакција што е 75% од хистаминската (има меур со големина до 5мм).

1+ (+) реакција - одговара на реакција што е 50% од хистаминската (има меурот и отокот 2-3 мм.).

0 (-) негативна реакција.

+/- лажо позитивна, што одговара на неуро циркулаторен одговор на дразби (дермографизам) или енормно зголемен број мастоцити на мал простор.

Тестирани анестетици

Испитувањата беа извршени со двете групи на анестетици (спрема хемиските карактеристики) амиден и естерски тип.

сл.бр11.

сл.бр.12.



Од естерскиот тип како преставник со кој беше вршено КАТ е Procain (Novokain) 1%, а од амидниот тип два анестетика на избор за тестирање: Lidocain (Xylocain) 2 i 3%, Mepivacain (Scandicain) 2 i 3% .

sc-DPT се изведуваше со анестетици од амидниот тип кои во својот состав не содржат вазоконстрикторна компонента.

In vitro тестирањата се вршени со сите три типа на анестетици од двете анестетички групи (амидна и естерска група/тип) и кај сите испитаници. При ова испитување одредувано е тоталното ниво на IgE (тотал IgE) и специфичните IgE кон одредените анестетици.

Исто така кај сите испитаници (104) направена е стандардна базична крвна слика и периферна размаска за одредување на бројот на еозинофили. Периферна размаска беше правена на следниот начин. Секое стакленце (на кое предходно е нанесена капка крв(било да е земена од прстилен вена) и благо развлечена по целото стакленце) се означува со број и се посипува најпрво со may grunwal да отстои 1-2 минути и се испираа после што се посипува со gimsa's и отстојува 20 минути. На крајот стакленцата се испираат со вода и се сушат. Вака подготвени стаклата се подготвени за микроскопско броење на еозинофили.

2. Истражувачки наод

2.1. Статистички преглед

Статистичка обработка-добиените податоци од испитувањето ќе бидат статистички обработени при што ќе бидат користени следните статистички методи:

- Анализа на структурата на нумеричките податоци е направена со помош на мерките на централна тенденција (просечна вредност) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);
- Анализа на структурата на атрибутивните податоци е направена со помош на односи, пропорции и стапки;
- Анализа на односи помеѓу нумеричките серии е направена со помош на Pearson - овиот коефициент на корелација (r);
- Анализа на односи помеѓу атрибутивните серии е направена со помош на χ^2 - тест;
- Тестирање на значајност на разлики помеѓу две аритметички средини или пропорции е направено со помош на Student-ов тест;
- Тестирање на значајност на разлики помеѓу три или повеќе аритметички средини помеѓу испитуваните групи е работено со помош на Анализата на варијанса (ANOVA);
- Тестирање на значајност на разлики помеѓу скоровите на атрибутивните варијабли кај испитуваните групи е работено со помош на Kruskal Wallis анализа на варијанса.

2.2. РЕЗУЛТАТИ

Врз основа на поставените цели и направената ретроспективна студија ги добивме следните резултати:

Во сите три испитувани групи жените се позастапени од мажите.

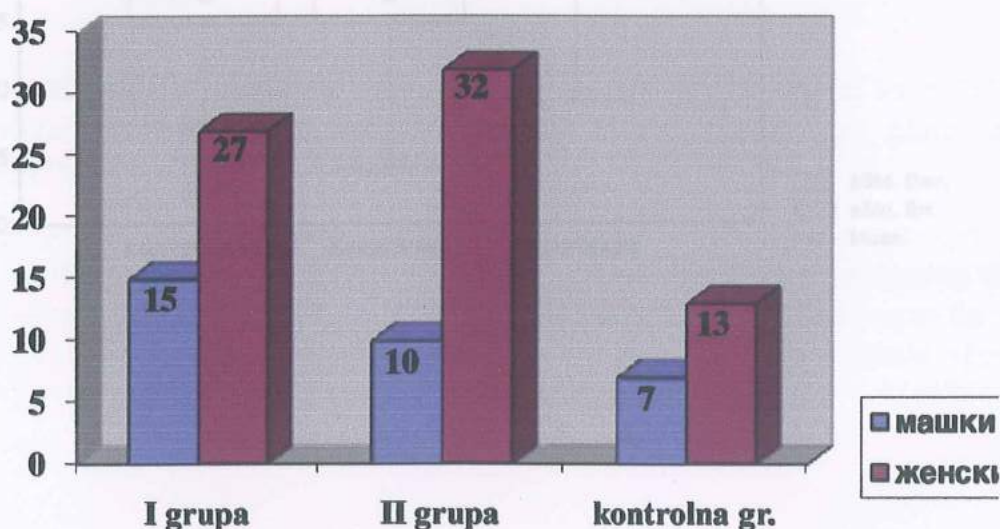
Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I група и II група во однос на полот. ($Z = -0,939$ $p = 0,3475$).

Во однос на полот разликите не се значајни помеѓу I група и контролната група ($Z = -0,045$ $p = 0,8639$), како и помеѓу II група и контролната група ($Z = -0,707$ $p = 0,479$). (Табела бр. 1 и Графикон бр. 1)

Табела бр. 1. Дистрибуција на испитуваните групи според пол

| ИСПИТУВАНА ГРУПА | МАШКИ | ЖЕНСКИ | ВКУПНО |
|------------------|-----------|-----------|--------|
| I група | 15(35.7%) | 27(64.3%) | 42 |
| II група | 10(23.8%) | 32(76.2%) | 42 |
| контролна гр. | 7(35.0%) | 13(65.0%) | 20 |
| вкупно | 32 | 72 | 104 |

Графикон бр. 1. Дистрибуција на испитуваните групи според пол

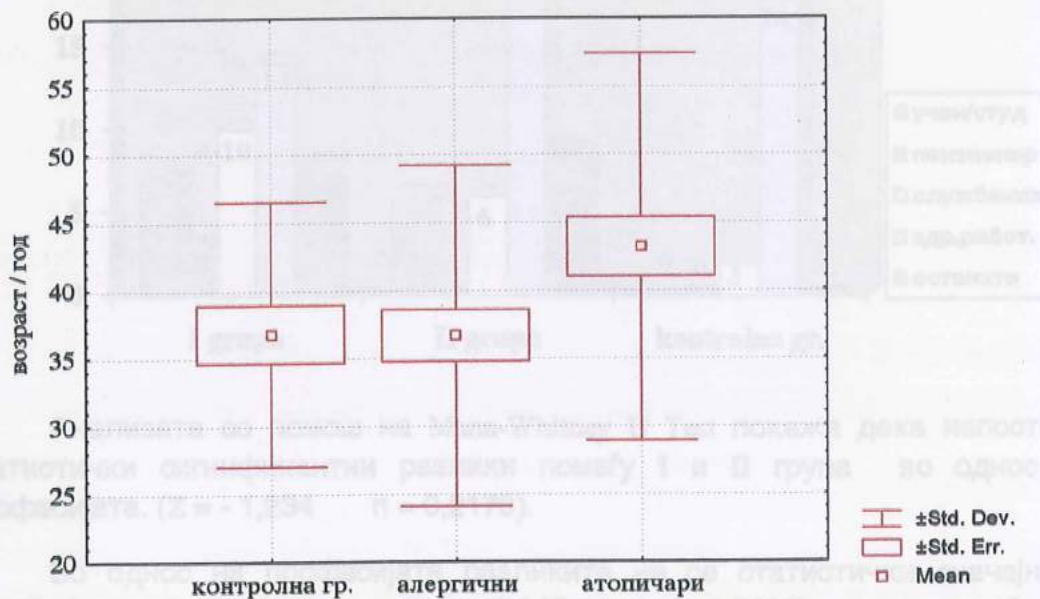


На табела број 2 и графикон број 2 се дадени средните вредности на возраста кај испитуваните групи. Анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека не постојат статистички значајни разлики помеѓу средните вредности на возраста дадена во години помеѓу сите три испитувани групи. ($F = 2.178$ $p = 0.1655$). (Групите се погодни за компарација во однос на возраста).

Табела бр. 2. Средни вредности на возраста / год. кај испитуваните групи

| ИСПИТУВАНА ГРУПА | просек | SD | min | max |
|------------------|--------|------|-----|-----|
| I група | 36.7 | 12.6 | 18 | 66 |
| II група | 43.2 | 14.3 | 9 | 62 |
| контролна гр. | 36.8 | 10.7 | 25 | 65 |

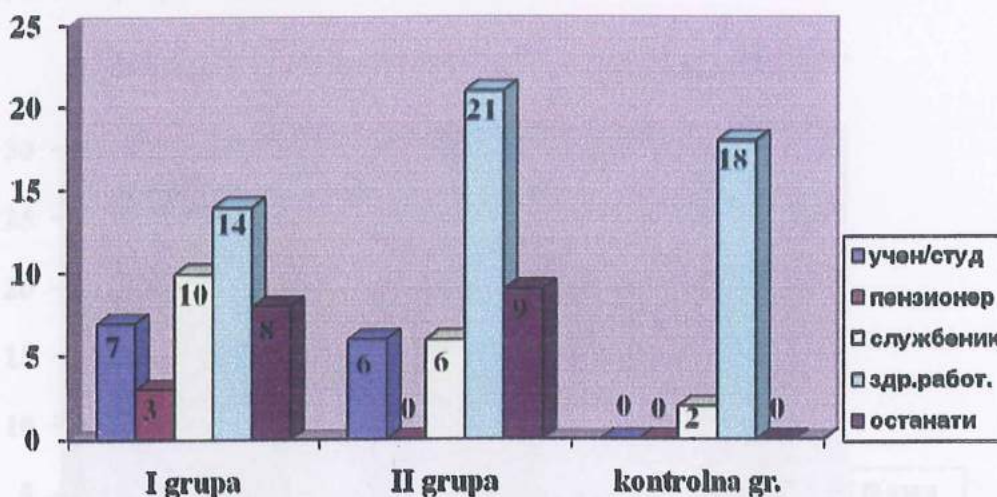
Графикон бр. 2. Средни вредности на возраста кај испитуваните групи



Табела бр. 3. Дистрибуција на испитуваните групи според професија

| ПРОФЕСИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------|------------|------------|-------------|--------|
| ученик/студент | 7(16.7%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 13 |
| пензионер | 3(7.1%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 3 |
| службеник | 10(23.8%) | 6(14.3%) | 2(10.0%) | 18 |
| здрав.работник | 14(33.3%) | 21(50.0%) | 18(90%) | 53 |
| останати | 8(19.1%) | 9(21.4%) | 0(0.0%) | 17 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 3. Дистрибуција на испитуваните групи според професија



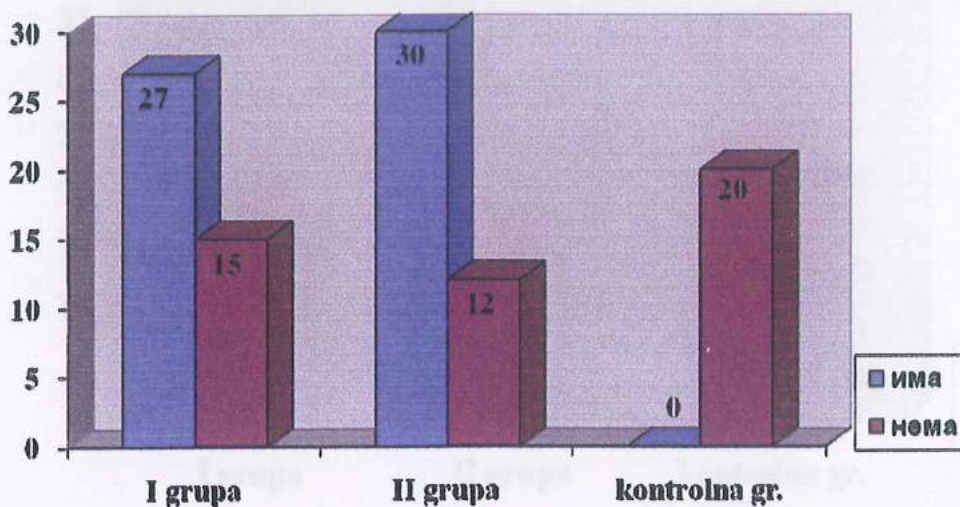
Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на професијата. ($Z = -1,234$ $p = 0,2170$).

Во однос на професијата разликите не се статистички значајни и помеѓу I и контролната група ($Z = -1,645$ $p = 0,0882$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,707$ $p = 0,079$). (Табела бр. 3 и Графикон бр. 3) Најзастапени се здравствените работници во сите три испитувани групи 33.3% во првата, 50.0% во втората и 90% во тртата група.

Табела бр. 4. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на лекови

| АЛЕРГИЈА НА ЛЕКОВИ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 27(64.3%) | 30(71.4%) | 0(0.0%) | 57 |
| нема | 15(35.7%) | 12(28.6%) | 20(100.0%) | 47 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 4. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на лекови



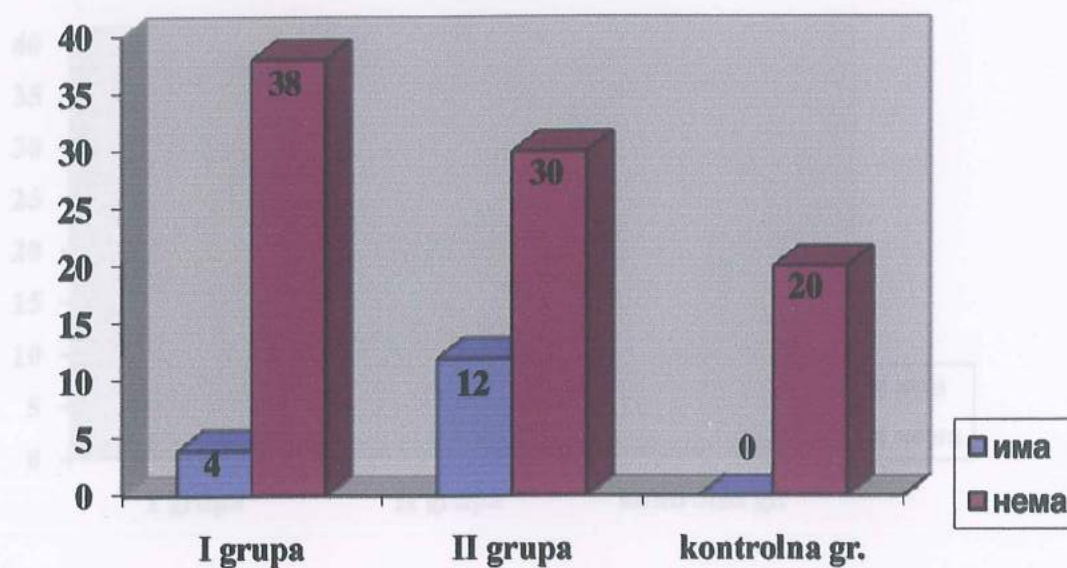
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I (64.3%) и II група испитаници (71.4%) во однос на анамнестички потврдена алергија на лекови. ($Z = -0,563$ $p = 0,5730$).

Во однос на анамнестички потврдена алергија на лекови, разликите се статистички значајни (многу) и помеѓу I и контролната група ($Z = -4,065$ $p = 0,00004$) и помеѓу II и контролната група ($Z = -4,517$ $p = 0,000006$). (Табела бр. 4 и Графикон бр. 4)

Табела бр. 5. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена астма

| АСТМА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 12(28.6%) | 0(0.0%) | 16 |
| нема | 38(90.5%) | 30(71.4%) | 20(100.0%) | 88 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 5. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена астма



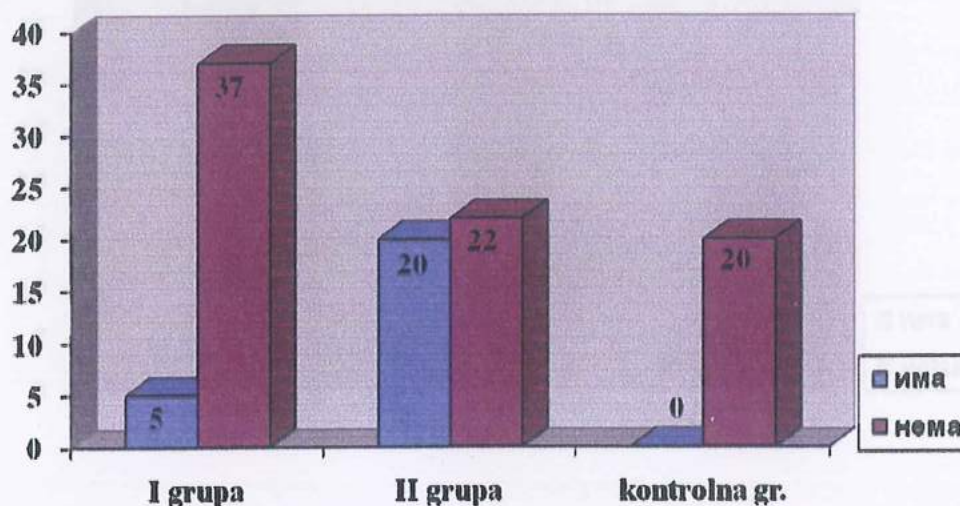
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I (4 случаи) и II група (12 случаи) во однос на анамнестички потврдена астма. ($Z = -1,502$ $p = 0,1328$).

Во однос на астмата, разликите не се статистички значајни и помеѓу I и контролната група ($Z = -1,415$ $p = 0,1569$), додека помеѓу II и контролната група се статистички значајни ($Z = -2,640$ $p = 0,0082$). (Табела бр. 5 и Графикон бр. 5)

Табела бр. 6. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергиска кивавица

| АЛЕРГИСКА КИВАВИЦА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 5(11.9%) | 20(47.6%) | 0(0.0%) | 25 |
| нема | 37(88.1%) | 22(52.4%) | 20(100.0%) | 79 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 6. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергиска кивавица



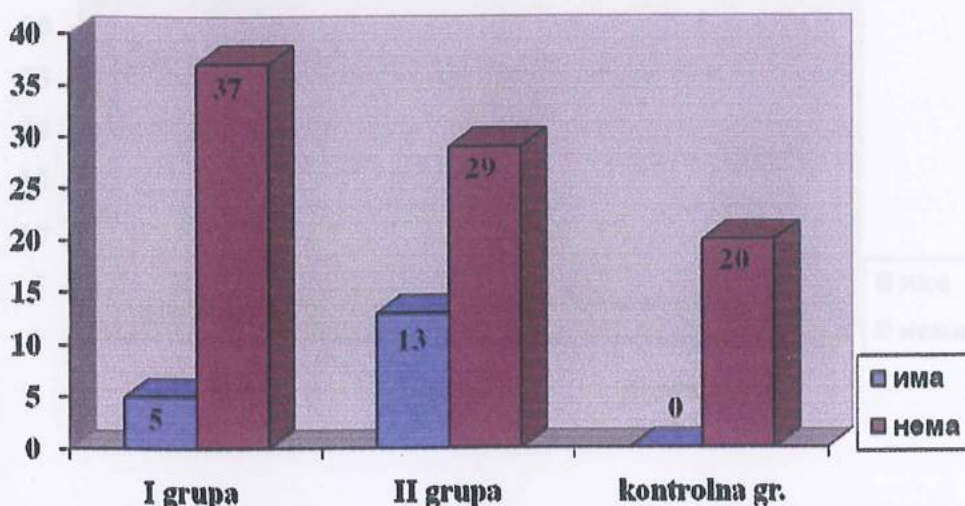
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврдена алергиска кивавица. ($Z = -2,818$ $p = 0,0048$).

Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни и помеѓу I и контролната група ($Z = -3,719$ $p = 0,0002$) и помеѓу II група и контролната група ($Z = -3,011$ $p = 0,0026$). (Табела бр. 6 и Графикон бр. 6)

Табела бр. 7. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврден екцем

| ЕКЦЕМ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 5(11.9%) | 13(30.9%) | 0(0.0%) | 18 |
| нема | 37(88.1%) | 29(69.1%) | 20(100.0%) | 86 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 7. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврден екцем



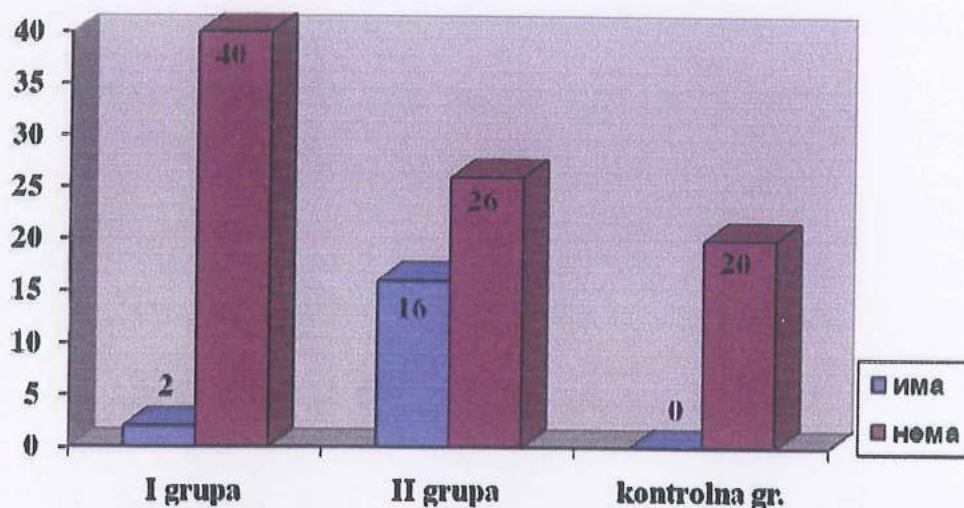
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврден екцем. ($Z = -2,114$ $p = 0,0344$). (Значајно почесто кај II испитувана група).

Во однос на појавата на екземот, разликите не се статистички значајни помеѓу I група и контролната група ($Z = -1,957$ $p = 0,0521$) (гранична вредност до значајност), додека помеѓу II и контролната група се значајни ($Z = -2,776$ $p = 0,0055$). (Табела бр. 7 и Графикон бр. 7)

Табела бр. 8. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на локални анестетици

| АЛЕРГИЈА НА ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 2(4.8%) | 16(38.1%) | 0(0.0%) | 18 |
| нема | 40(95.2%) | 26(61.9%) | 20(100.0%) | 86 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 8. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на локални анестетици



Во втората група се застапени 38,1% случаи со позитивна анамнеза за алергија на локална анестезија, а во првата група само два случаи т.е. 4,8%.

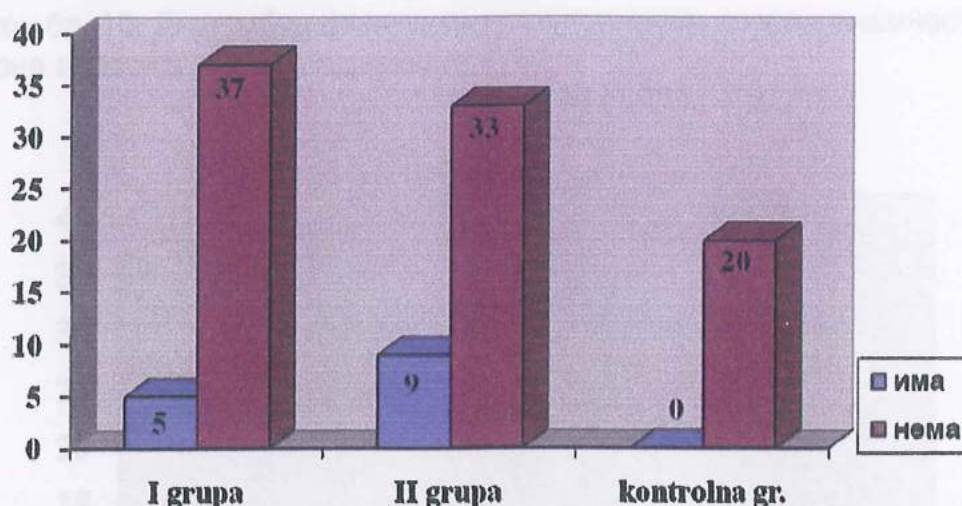
Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврдена алергија на локални анестетици. ($Z = -2,630$ $p = 0,0085$). (Значајно почесто се застапени кај II група).

Во однос на анамнестички потврдена алергија на локални анестетици, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -0,984$ $p = 0,3251$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -3,178$ $p = 0,0014$). (Табела бр. 8 и Графикон бр. 8)

Табела бр. 9. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алиментарна алергија

| АЛИМЕНТАРНА АЛЕРГИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| има | 5(11.9%) | 9(21.4%) | 0(0.0%) | 14 |
| нема | 37(88.1%) | 33(78.6%) | 20(100.0%) | 90 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 9. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алиментарна алергија



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврдена алиментарна алергија. ($Z = -1,164$ $p = 0,2443$). Во однос на анамнестички потврдена алергија на одредена храна, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,355$ $p = 0,1753$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,220$ $p = 0,0263$). (Табела бр. 9 и Графикон бр. 9)

Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврдена алиментарна алергија на одредена храна. ($Z = -1,164$ $p = 0,2443$).

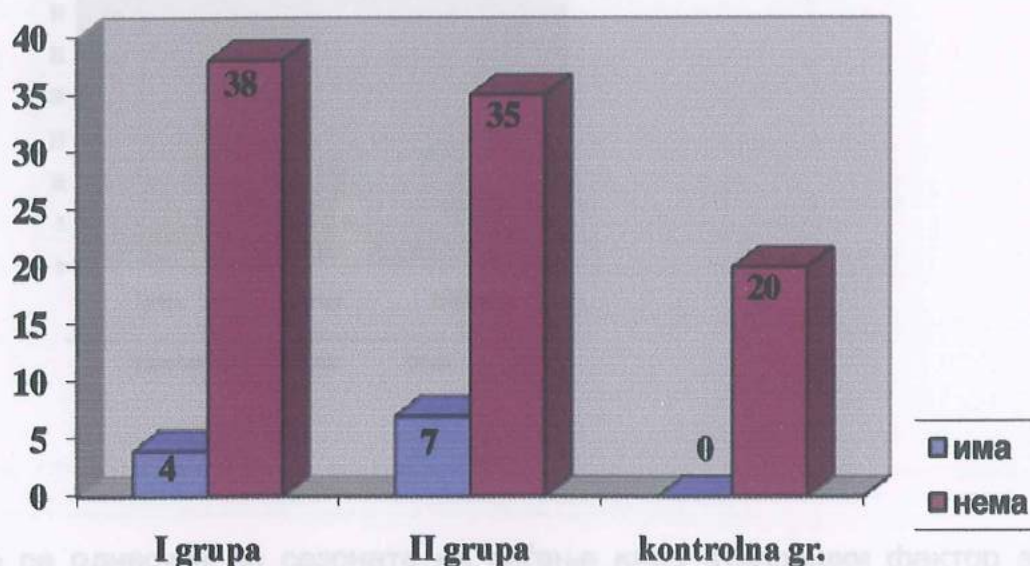
Во однос на анамнестички потврдена алергија на одредена храна, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,355$ $p = 0,1753$) и помеѓу II и контролната група ($Z = -2,220$ $p = 0,0263$). (Табела бр. 9 и Графикон бр. 9)

Табела бр. 10. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на убод од инсект

| АЛЕРГИЈА НА УБОД ОД ИНСЕКТ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 7(16.7%) | 0(0.0%) | 14 |
| нема | 38(90.5%) | 35(83.3%) | 20(100.0%) | 90 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 10. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на убод од инсект

Графикон бр. 10. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена алергија на убод од инсект



Што се однесува на факторот на анкетата, тој е единствениот фактор за поддршка на алергија застапеноста на испитуваните индивиди 47,1%.

Кај нашите испитаници анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека

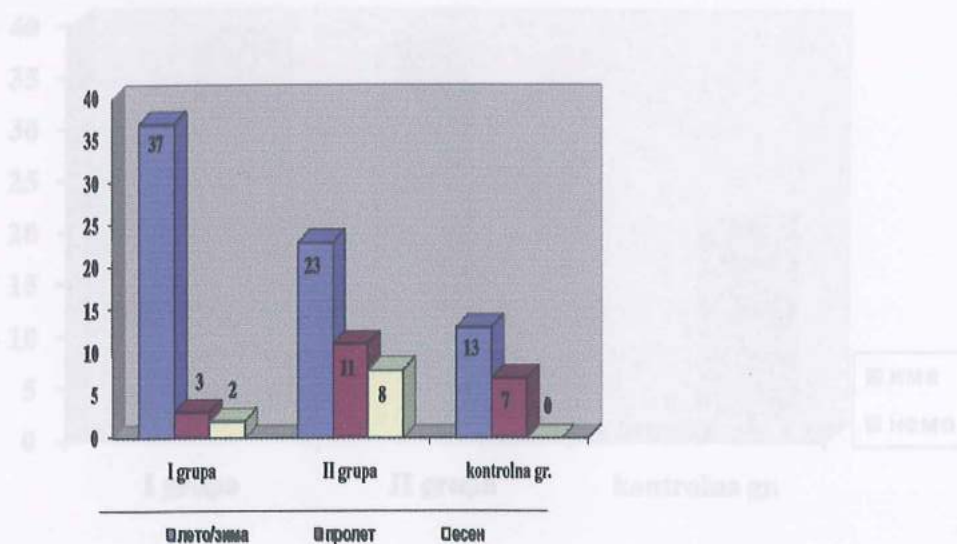
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на анамнестички потврдена алергија на убод од инсект. ($Z = -0,964$ $p = 0,3348$).

Во однос на анамнестички потврдена алергија на убод од инсект, разликите не се статистички значајни и помеѓу I и контролната група ($Z = -1,415$ $p = 0,1569$) и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,922$ $p = 0,0545$). (Табела бр. 10 и Графикон бр. 10)

Табела бр. 11. Дистрибуција на испитуваните групи според сезона на раѓање

| СЕЗОНА НА РАЃАЊЕ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|------------------|------------|------------|-------------|--------|
| лето/зима | 37(88.1%) | 23(54.8%) | 13(65.0%) | 73 |
| пролет | 3(7.1%) | 11(26.2%) | 7(35.0%) | 21 |
| есен | 2(4.8%) | 8(19.0%) | 0(0.0%) | 10 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 11. Дистрибуција на испитуваните групи според сезона на раѓање



Најголем процент од поливалентни анимални подопти за алергиска реакција се застапени во втората испитувана група (54,8%).

Што се однесува до сезоната на раѓање како етиолошки фактор за педиспозиција на алергија застапеноста на испитаниците изнесува 47,1%.

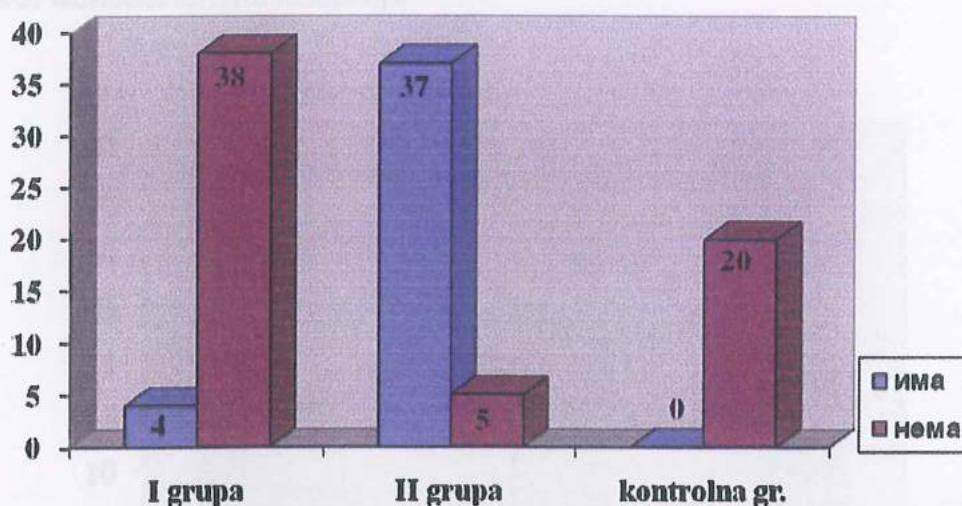
Кај нашите испитаници анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I испитувана група и II испитувана група во однос на сезоната на раѓање ($Z = -2,6390$ $p = 0,0083$). Атопичарите се значајно повеќе родени во пролет и есен.

Во однос на сезоната на раѓање, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,973$ $p = 0,0484$), додека помеѓу II и контролната група не се значајни ($Z = -1,212$ $p = 0,2254$). (Табела бр. 11 и Графикон бр. 11)

Табела бр. 12. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена поливалентна алергија

| ПОЛИВАЛЕНТНА АЛЕРГИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 37(88.1%) | 0(0.0%) | 41 |
| нема | 38(90.5%) | 5(11.9%) | 20(100.0%) | 63 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 12. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена поливалентна алергија



Најголем процент за поливалентни анамнестички податоци за алергиска реакција се застапени во втората испитувана група (88,1%).

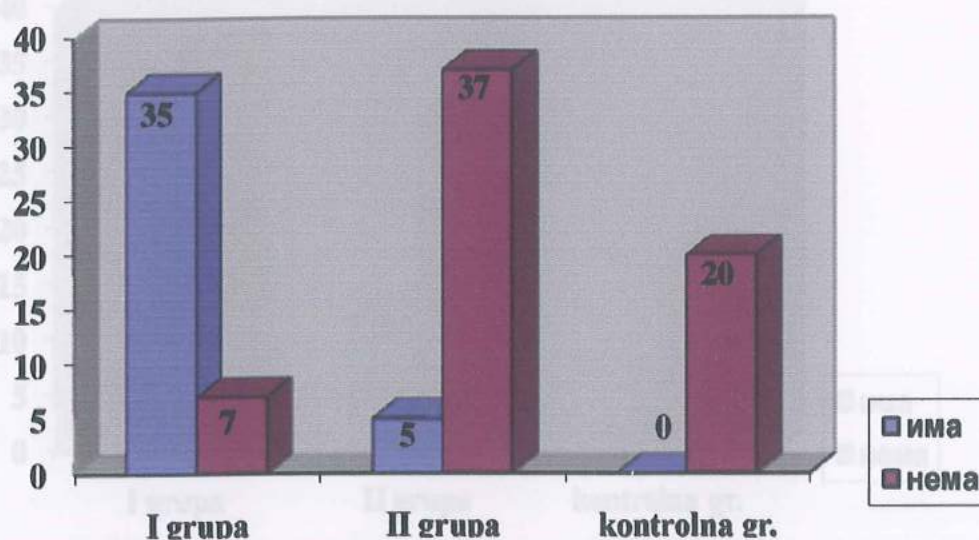
Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики (многу големи) помеѓу првата и втората испитувана група во однос на анамнестички потврдена поливалентна алергија ($Z = - 6,405$ $p = 0,000001$). Кај atopичарите значајно повеќе се среќава поливалентна алергија .

Во однос на поливалентната алергија, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = - 1,415$ $p = 0,1569$), додека помеѓу втората и контролната група се многу значајни ($Z = - 6,47$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 12 и Графикон бр. 12)

Табела бр. 13. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена моновалентна алергија

| МОНОВАЛЕНТНА АЛЕРГИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 35(83.3%) | 5(11.9%) | 0(0.0%) | 40 |
| нема | 7(16.7%) | 37(88.1%) | 20(100.0%) | 64 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 13. Дистрибуција на испитуваните групи според анамнестички потврдена моновалентна алергија



Првата испитувана група е со најголем број на пациенти за моновалентна етиологија за алергија (35 испитаници).

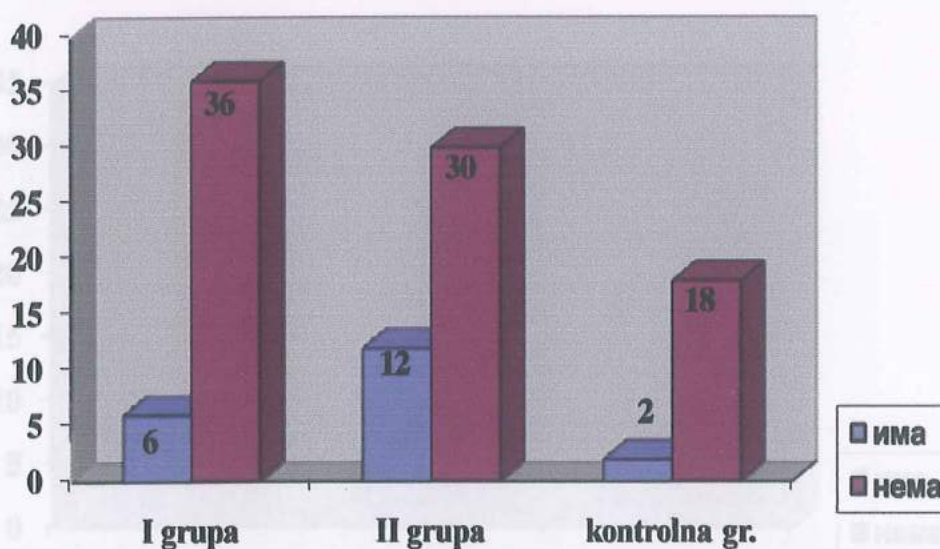
Анализата со Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики (многу големи) помеѓу првата и втората испитувана група во однос на анамнестички потврдена моновалентна алергија ($Z = -6,656$ $p = 0,000001$). Испитаниците кои се од втората група се значајно со повеќе моновалентна алергија.

Во однос на моновалентната алергија, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -6,276$ $p = 0,000001$), додека помеѓу II и контролната група не се значајни ($Z = -1,596$ $p = 0,1104$). (Табела бр. 13 и Графикон бр. 13)

Табела бр. 14. Дистрибуција на испитуваните групи според фамилијарни анамнестички податоци за поливалентна алергија

| ФАМ. ПОЛИВАЛЕ. АЛЕРГИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 6(14.3%) | 12(28.6%) | 2(10.0%) | 20 |
| нема | 36(85.7%) | 30(71.4%) | 18(90.0%) | 84 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 14. Дистрибуција на испитуваните групи според фамилијарни анамнестички податоци за поливалентна алергија



Поливалентни податоци за алергија од фамилијарната анамнеза постојат во сите три групи, па и во контролната и тоа во два случаи (10%).

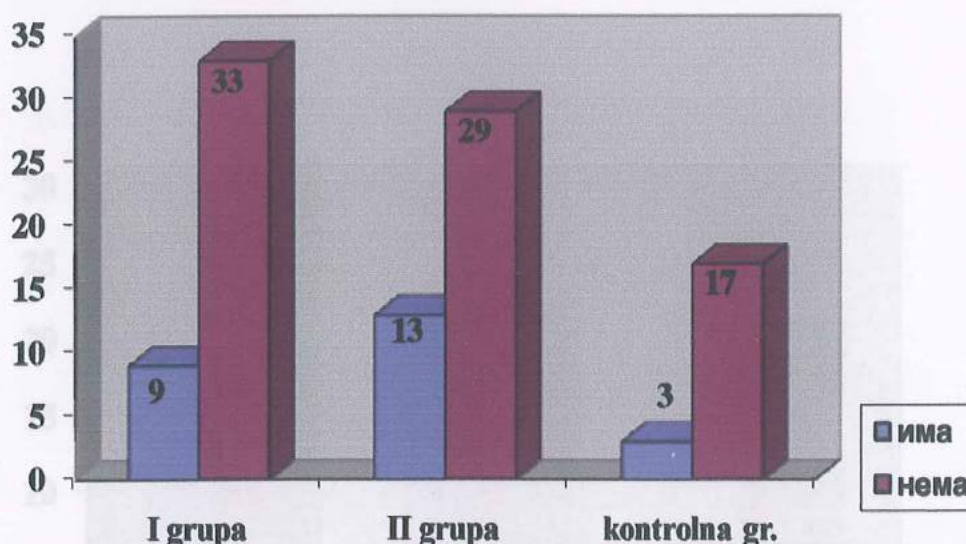
Статистички сигнификантни разлики непостојат помеѓу првата и втората испитувана група според Анализата со Mann-Whitney U Test во однос на анамнестички потврдена поливалентна алергија во фамилија ($Z = -1,585$ $p = 0,1127$).

Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -0,466$ $p = 0,6406$), како и помеѓу II и контролна група ($Z = -1,621$ $p = 0,1048$). (Табела бр. 14 и Графикон бр. 14)

Табела бр. 15. Дистрибуција на испитуваните групи според фамилијарна анамнеза за моновалентна алергија

| ФАМ. МОНОВАЛЕ. АЛЕРГИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| Има | 9(21.4%) | 13(31.0%) | 3(15.0%) | 25 |
| Нема | 33(78.6%) | 29(69.0%) | 17(85.0%) | 79 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 15. Дистрибуција на испитуваните групи според фамилијарна анамнеза за моновалентна алергија



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на фамилијарните анамнестички податоци за моновалентна алергија ($Z = -0,9867$ $p = 0,3237$).

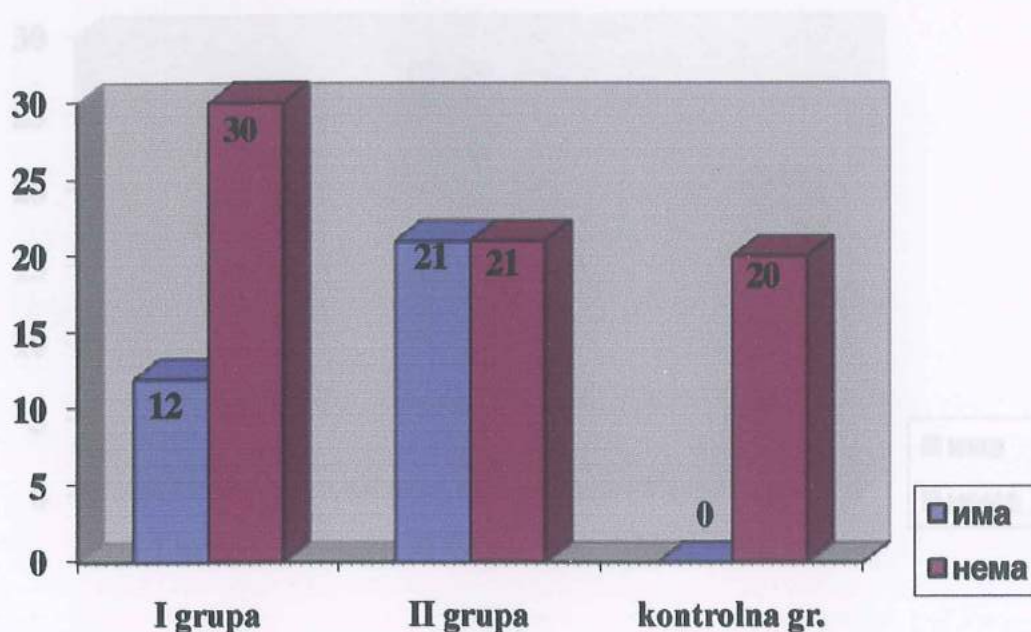
Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = -0,5940$ $p = 0,5524$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,3310$ $p = 0,1831$). (Табела бр. 15 и Графикон бр. 15)

Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -2,577$ $p = 0,0074$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -3,857$ $p = 0,0001$). (Табела бр. 16 и Графикон бр. 16)

Табела бр. 16. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по локално аплицирање на лекот

| АЛЕРГИЈА ПО ЛОКАЛНО АПЛИЦ. ЛЕК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| Има | 12(28.6%) | 21(50.0%) | 0(0.0%) | 33 |
| нема | 30(71.4%) | 21(50.0%) | 20(100.0%) | 71 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 16. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по локално аплицирање на лекот



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II во однос на алергијата добиена по локално аплицирање на лекот.

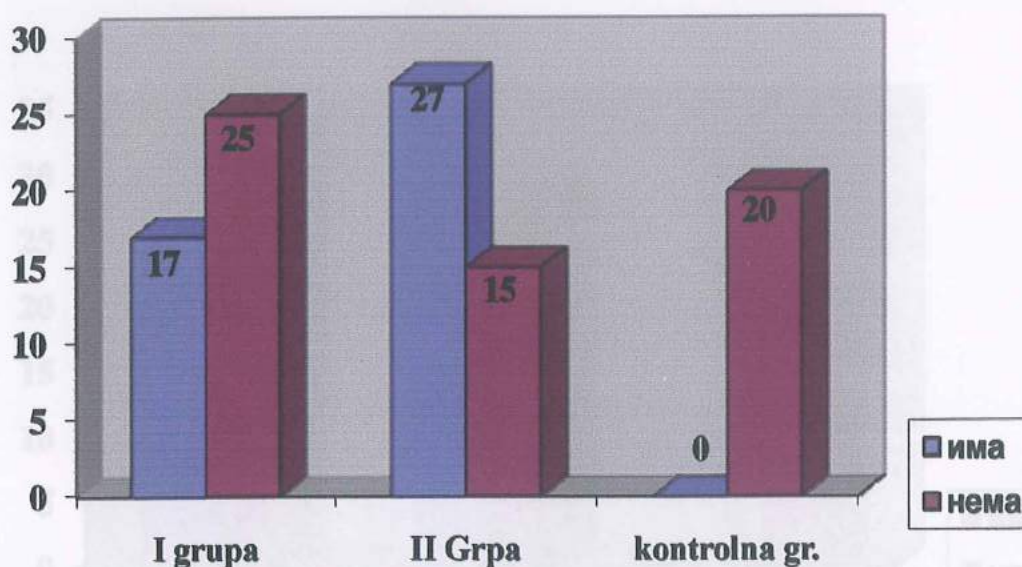
Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на алергијата добиена по локално аплицирање на лекот. ($Z = -1,917$ $p = 0,0551$).

Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -2,677$ $p = 0,0074$), како и помеѓу II и контролна група ($Z = -3,857$ $p = 0,0001$). (Табела бр. 16 и Графикон бр. 16)

Табела бр. 17. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по per os земање на лекот

| АЛЕРГИЈА ПО PER OS ЗЕМЕН ЛЕК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| Има | 17(40.5%) | 27(64.3%) | 0(0.0%) | 44 |
| Нема | 25(59.5%) | 15(35.7%) | 20(100.0%) | 60 |
| Вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 17. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по per os земање на лекот



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II во однос на алергијата добиена по per os земање на лекот.

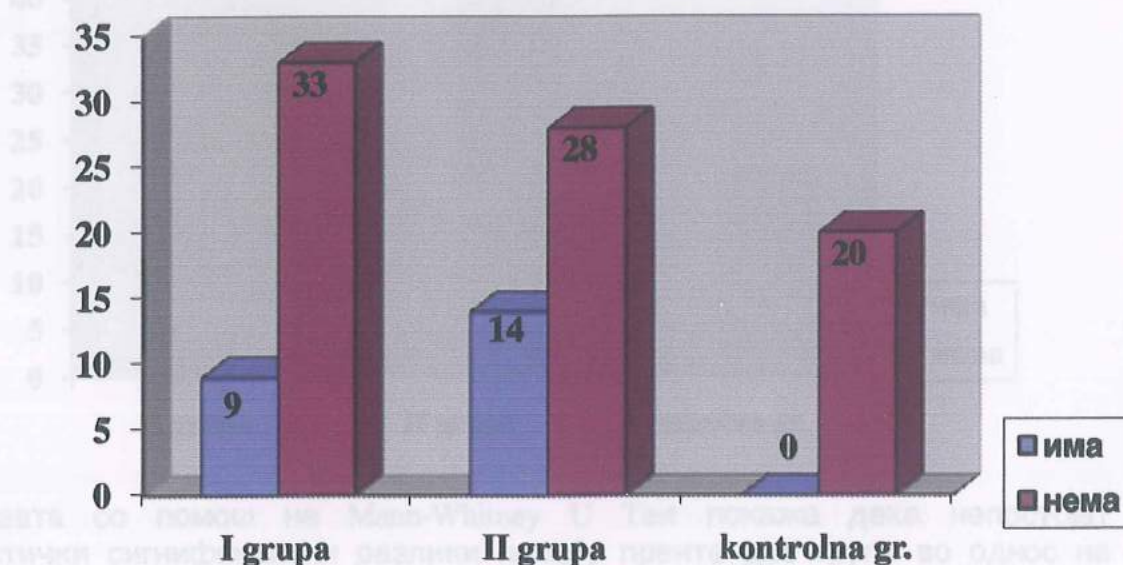
($Z = -2,171$ $p = 0,0298$).

Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -3,312$ $p = 0,0009$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -4,733$ $p = 0,00002$). (Табела бр. 17 и Графикон бр. 17)

Табела бр. 18. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по интра мускулно аплицирање на лекот

| АЛЕРГИЈА ПО I/M АПЛИЦИРАН ЛЕК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| Има | 9(21.4%) | 14(33.3%) | 0(0.0%) | 23 |
| Нема | 33(78.6%) | 28(66.7%) | 20(100.0%) | 81 |
| Вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 18. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по интра мускулно аплицирање на лекот



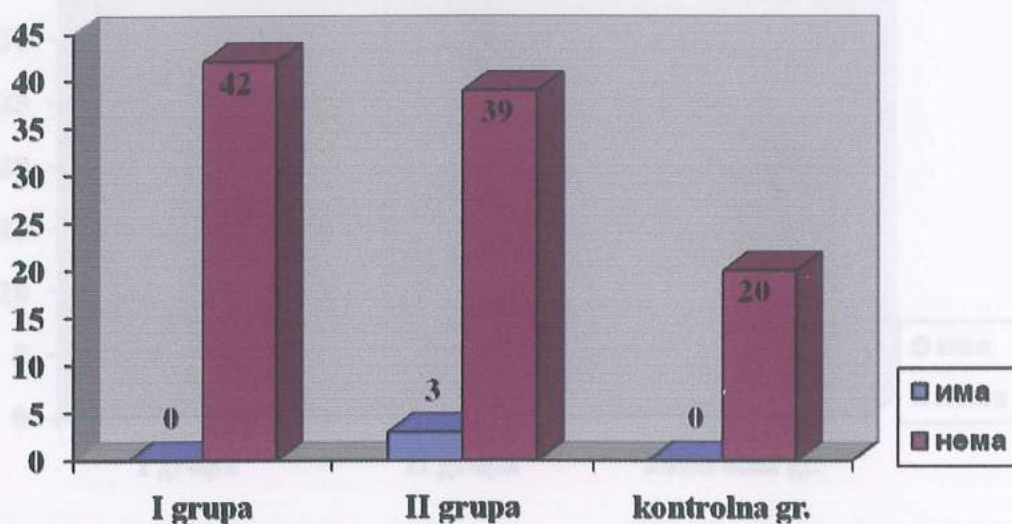
Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на алергијата добиена по интра мускулно аплицирање на лекот. (Z = - 1,216 p = 0,2239).

Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролна група (Z = - 2,220 p = 0,0263), како и помеѓу II и контролна група (Z = - 2,910 p = 0,0036). (Табела бр. 18 и Графикон бр. 18)

Табела бр. 19. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по интра венско аплицирање на лекот

| АЛЕРГИЈА ПО I/V АПЛИЦИРАН ЛЕК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 0(0.0%) | 3(7.1%) | 0(0.0%) | 3 |
| нема | 42(100.0%) | 39(92.9%) | 20(100.0%) | 101 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 19. Дистрибуција на испитуваните групи според алергија добиена по интра венски аплицирање на лекот



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првите две групи во однос на алергијата добиена по интра венско аплицирање на лекот. ($Z = -1,753$ $p = 0,0795$).

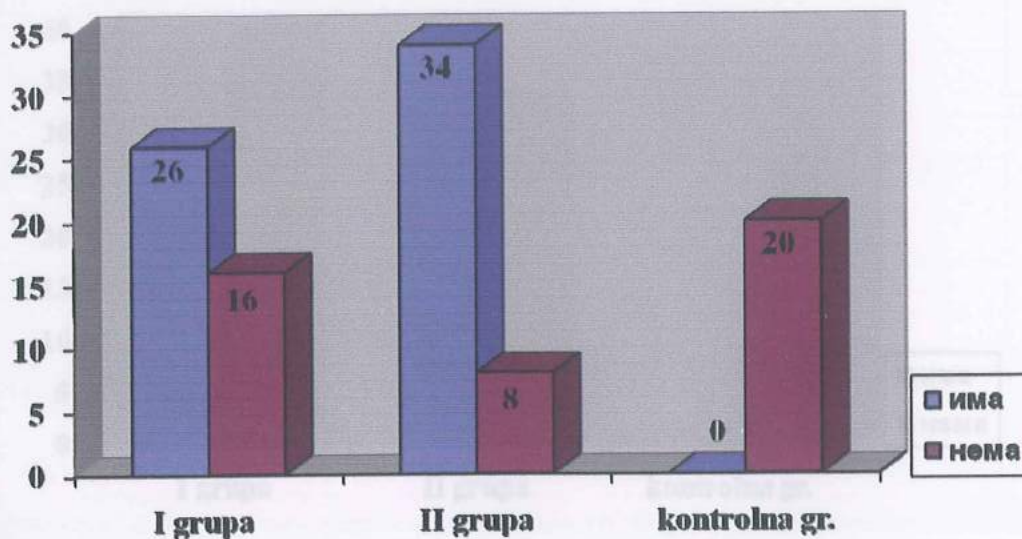
Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$), како и помеѓу атопичари и контролна група ($Z = -1,215$ $p = 0,2242$). (Табела бр. 19 и Графикон бр. 19)

Според начинот на примање на лекот во најголем број од случаите алергиските реакции биле изманифестирани после пер ос примање на лекот/алергенот.

Табела бр. 20. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција во тек на терапија

| АЛЕРГИСКА Р-ЈА ВО ТЕРАПИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| Има | 26(61.9%) | 34(81.0%) | 0(0.0%) | 60 |
| Нема | 16(38.1%) | 8(19.0%) | 20(100.0%) | 44 |
| Вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 20. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција во тек на терапија



Кај најголем број од испитаниците алергиски реакции се јавиле во тек на терапија, кај I група во 61,9% од случаите, а кај II група во 81,0% од случаите.

Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првите две испитувани групи во однос на регистрирана алергиска реакција во тек на терапија .

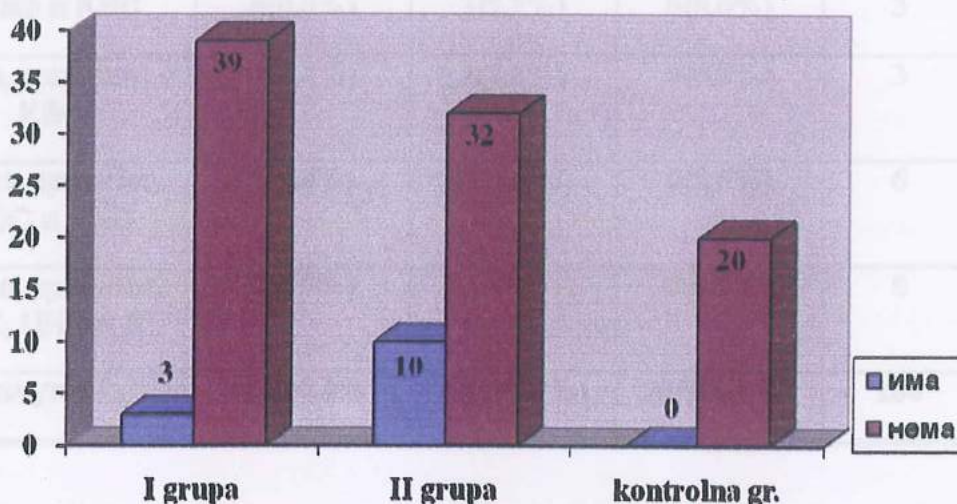
($Z = -2,039$ $p = 0,0413$).

Во однос на овој податок, разликите се статистички многу значајни помеѓу I и контролната група ($Z = 4,580$ $p = 0,00005$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -5,883$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 20 и Графикон бр. 20)

Табела бр. 21. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција во тек на терапија при комбинација со други лекови

| АЛЕРГ. Р-ЈА ПРИ КОМБ. ТЕРАПИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 3(7.1%) | 10(23.8%) | 0(0.0%) | 13 |
| нема | 39(92.9%) | 32(76.2%) | 20(100.0%) | 91 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 21. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција во тек на терапија при комбинација со други лекови



Кај 30,9% од испитаниците алергиската реакција се јавила при земање на повеќе лекаства/комбинација на лекови

Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на алергиска реакција во тек на терапија при комбинација со други лекови. ($Z = -2,099$ $p = 0,0358$).

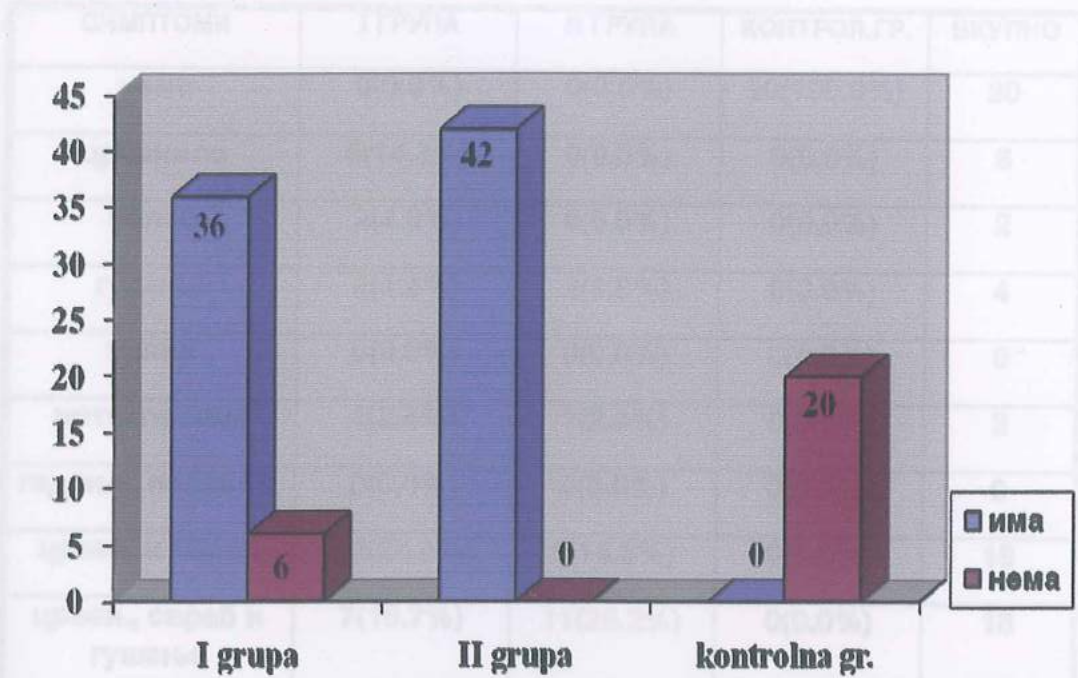
Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = 1,215$ $p = 0,2242$), додека помеѓу втората и контролна група разликите се значајни ($Z = -2,363$ $p = 0,0181$). (Табела бр. 21 и Графикон бр. 21)

Табела бр. 22. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестацијата на алергиската реакција на органи

| АЛЕРГ. Р-ЈА НА ОРГАНИ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| нема | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 20(100.0%) | 26 |
| кожа | 14(33.3%) | 7(16.7%) | 0(0.0%) | 21 |
| дишни патишта | 6(14.3%) | 5(11.9%) | 0(0.0%) | 11 |
| КВС | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| ЦНС | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1 |
| дигестивен тракт | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| кожа и диш.пат. | 13(31.0%) | 12(28.6%) | 0(0.0%) | 25 |
| кожа и КВС | 0(0.0%) | 3(7.1%) | 0(0.0%) | 3 |
| кожа, диш.пат. и КВС | 1(2.4%) | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 3 |
| кожа, диш.пат. КВС и ЦНС | 1(2.4%) | 5(11.9%) | 0(0.0%) | 6 |
| кожа, диш.пат. КВС, ЦНС и ДТ | 0(0.0%) | 8(19.0%) | 0(0.0%) | 8 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Најчесто алергиските реакции кога се јавиле ги атакирале дишните патишта и кожата (во 29,6% од случаите), само кожата била атакирана во 10,5 % од случаите (21 испитаник), а кожата, дишните патишта, КВС,ЦНС И дигестивниот тракт биле засегнати во 9,5% случаи.

Графикон бр. 22. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестацијата на алергиската реакција на органи



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на манифестацијата на алергиската реакција на органи ($Z = -4,209$ $p = 0,00002$).

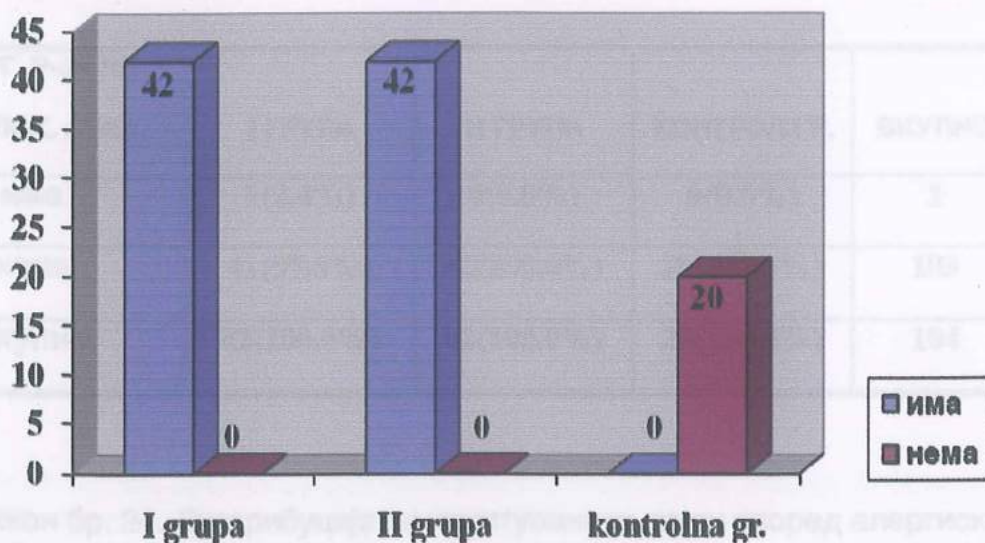
Во однос на овој податок, разликите се статистички значајни помеѓу првата (I) и контролната група ($Z = 5,698$ $p = 0,000003$), како и помеѓу II и контролна група ($Z = -6,473$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 22 и Графикон бр. 22)

| | | | | |
|--|------------|------------|------------|-----|
| сребро, мед, цинк, никел, кобалт и волфрам | 37,1% | 8(14,3%) | 0(0,0%) | 9 |
| вкупно | 42(100,0%) | 42(100,0%) | 20(100,0%) | 104 |

Табела бр. 23. Дистрибуција на испитуваните групи според симптоми на реакција на алергенот

| СИМПТОМИ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|---------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| нема | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 20(100.0%) | 20 |
| црвенило | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 6 |
| свраб | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 2 |
| гушење | 2(4.8%) | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 4 |
| трпки | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| вртоглавица | 1(2.4%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 2 |
| гадење, повраќа. | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| црвен. и свраб | 12(28.6%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 18 |
| црвен., свраб и гушење | 7(16.7%) | 11(26.2%) | 0(0.0%) | 18 |
| црвен. и гушење | 4(9.5%) | 4(9.5%) | 0(0.0%) | 8 |
| црвен. и трпки | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 2 |
| црвен. и вртоглав. | 0(0.0%) | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 2 |
| црвен., свраб и вртоглавица | 3(7.1%) | 10(23.8%) | 0(0.0%) | 13 |
| црвен., свраб, гадење и повраќ. | 3(7.1%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 9 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 23. Дистрибуција на испитуваните групи според симптоми на реакција на алергенот



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу алергичарите и atopичарите во однос на симптомите на реакција на алергенот ($Z = -3,320$ $p = 0,0014$).

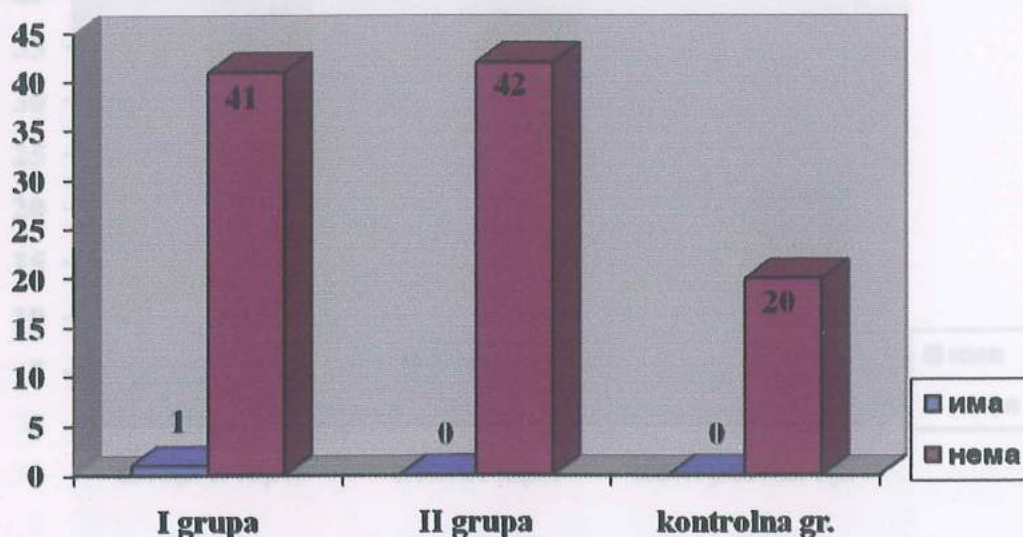
Во однос на овој податок статистички се значајни разлики нема помеѓу првите две испитувани групи ($Z = -5,660$ $p = 0,00001$), додека помеѓу I и II група споредено со контролна група постојат значајни разлики ($Z = -6,472$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 23 и Графикон бр. 23) Најчестите симптоми кои се јавуваат се црвенило и јадеж, кои може да бидат пропратени со гушење или вртоглавица.

Табела бр. 24. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на површински локален анестетик

| АЛЕРГ. Р-ЈА НА ПОВ. ЛОК. АНЕС. | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1 |
| нема | 41(97.6%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 103 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 24. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска

Графикон бр. 24. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на површински локален анестетик



Кај 10 испитаници, алергистички се јавила алергиска реакција после површинска анестезија. Алергиска реакција која се јавила после површинска анестезија е многу ретка.

Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на алергиска реакција на површински локален анестетик. ($Z = -0,187$ $p = 0,8509$).

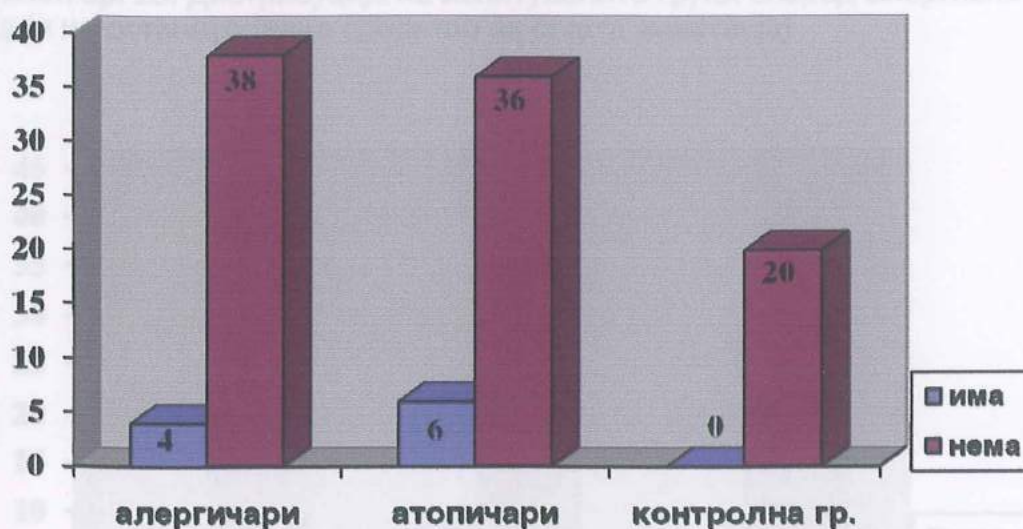
Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -0,150$ $p = 0,8803$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$). (Табела бр. 24 и Графикон бр. 24)

Табела бр. 25. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на инфилтративен локален анестетик

| АЛЕРГ. Р-ЈА НА ИНФ. ЛОК. АНЕС. | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 10 |
| нема | 38(90.5%) | 36(85.7%) | 20(100.0%) | 94 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 25. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на инфилтративен локален анестетик

Графикон бр. 25. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на инфилтративен локален анестетик



Кај 10 испитаници, анамнестички се јавила алергиска реакција после примање на локална инфилтративна анестезија, а кај 8 после општа анестезија кое може да се види во наредните табели и графикони.

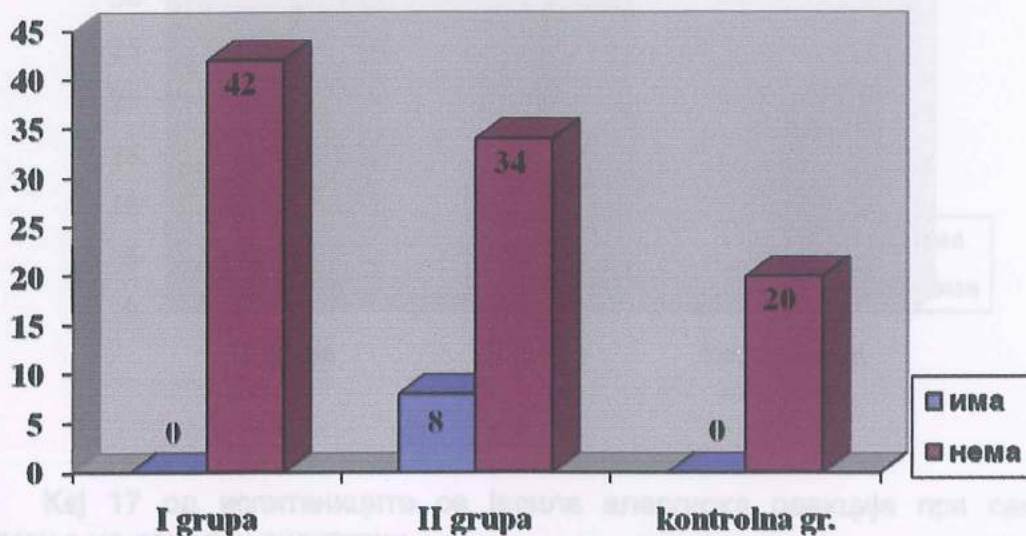
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II во однос на алергиска реакција на инфилтративен локален анестетик. ($Z = -0,375$ $p = 0,7071$).

Во однос на алергиската реакција на инфилтративен локален анестетик, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,415$ $p = 0,1569$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,764$ $p = 0,0777$). (Табела бр. 25 и Графикон бр. 25)

Табела бр. 26. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на останато (неке средство за општа анестезија)

| АЛЕРГ. Р-ЈА НА ОСТАНАТО | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 0(0.0%) | 8(19.0%) | 0(0.0%) | 8 |
| нема | 42(100.0%) | 34(81.0%) | 20(100.0%) | 96 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 26. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на останато (неке средство за општа анестезија)

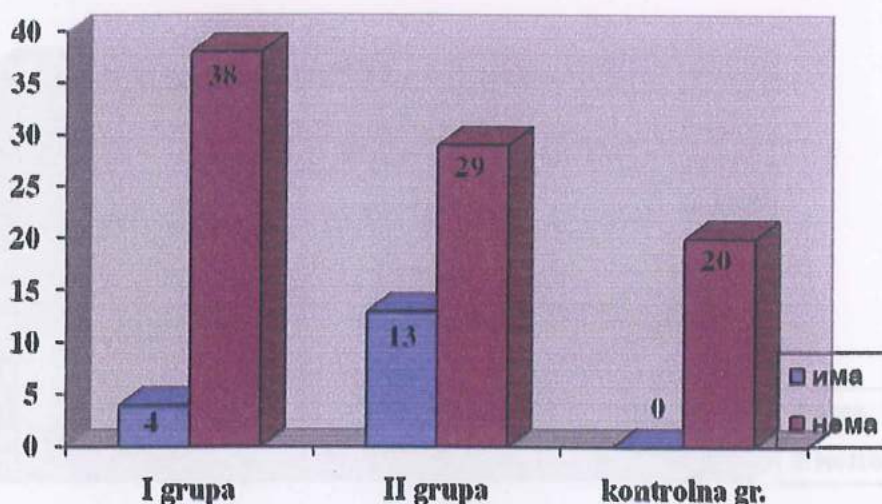


Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II во однос на алергиската реакција на друг алерген (неке средство од општа анестезија). ($Z = -2,955$ $p = 0,0031$). Во однос на алергиската реакција на останати алергени (неке средство од општа анестезија), разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,074$ $p = 0,0380$). (Табела бр. 26 и Графикон бр. 26)

Табела бр. 27. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на локален анестетик во тек на терапија

| АЛЕРГ. Р-ЈА ВО ТЕК НА ТЕР.(Л.А) | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|---------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 13(31.0%) | 0(0.0%) | 17 |
| нема | 38(90.5%) | 29(69.0%) | 20(100.0%) | 87 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 27. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на локален анестетик во тек на терапија



Кај 17 од испитаниците се јавила алергиска реакција при самото примање на локален анестетик.

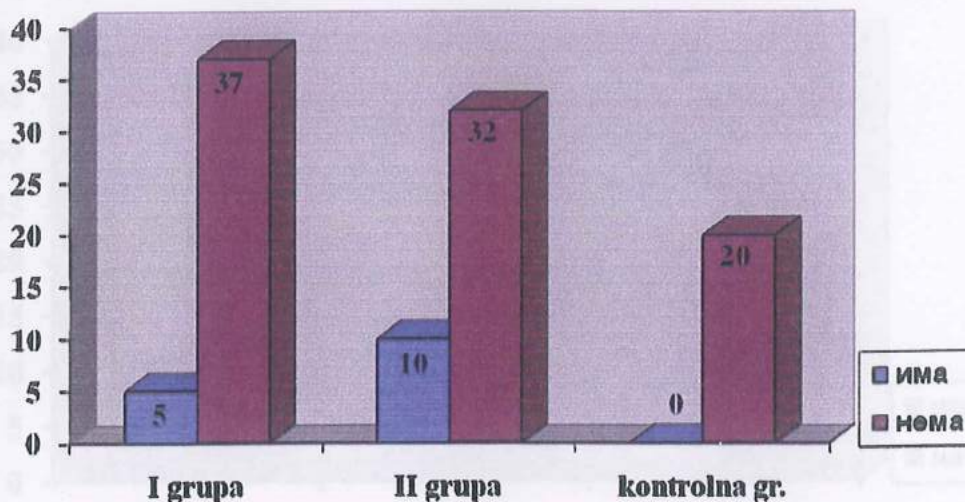
Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на алергиската реакција на локален анестетик во тек на терапија (значајно повеќе кај II група). ($Z = -2,429$ $p = 0,0151$).

Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролна група ($Z = -1,415$ $p = 0,1569$), додека помеѓу II и контролна група разликите се значајни ($Z = -2,776$ $p = 0,0055$). (Табела бр. 27 и Графикон бр. 27)

Табела бр. 28. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со црвенило на локален анестетик

| ЦРВЕНИЛО | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 5(11.9%) | 10(23.8%) | 0(0.0%) | 15 |
| нема | 37(88.1%) | 32(76.2%) | 20(100.0%) | 89 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 28. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со црвенило на локален анестетик



Според Mann-Whitney U Test непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група на испитаници во однос на манифестацијата со црвенило на локален анестетик ($Z = -0,939$ $p = 0,3475$).

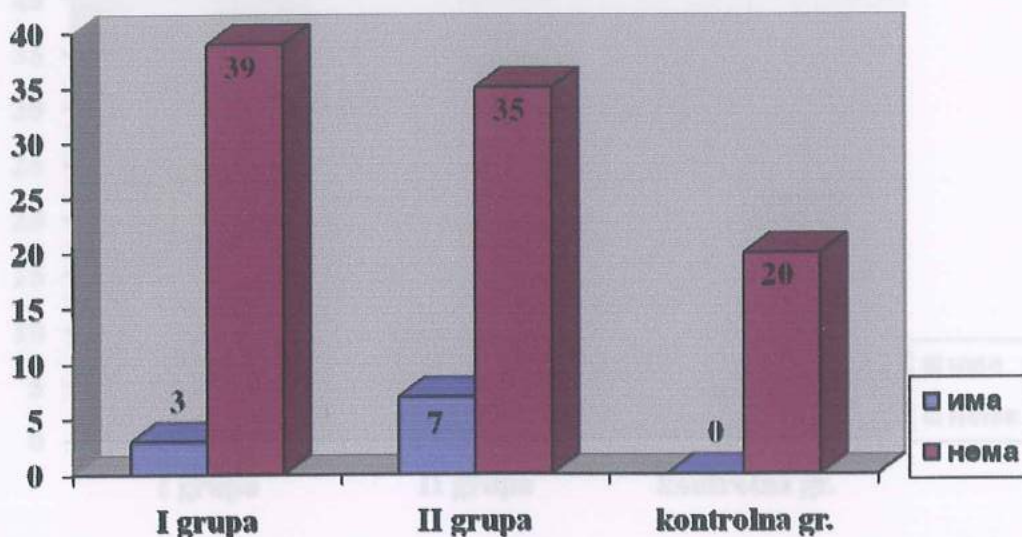
Во однос на црвенилото, разликите не се статистички значајни помеѓу I група и контролната група ($Z = -1,596$ $p = 0,1104$), додека помеѓу II група (атописчари) и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,363$ $p = 0,0181$). (Табела бр. 28 и Графикон бр. 28) Црвенило се јавило кај 15 пациенти.

Табела бр. 29. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција кон локален анестетик -со свраб

| СВРАБ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 3(7.1%) | 7(16.7%) | 0(0.0%) | 10 |
| нема | 39(92.9%) | 35(83.3%) | 20(100.0%) | 94 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 29. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиската реакција кон локален анестетик -со свраб

Графикон бр. 29. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција кон локален анестетик - со свраб



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на манифестацијата на алергиската реакција на локален анестетик со свраб ($Z = -1,434$ $p = 0,2753$).

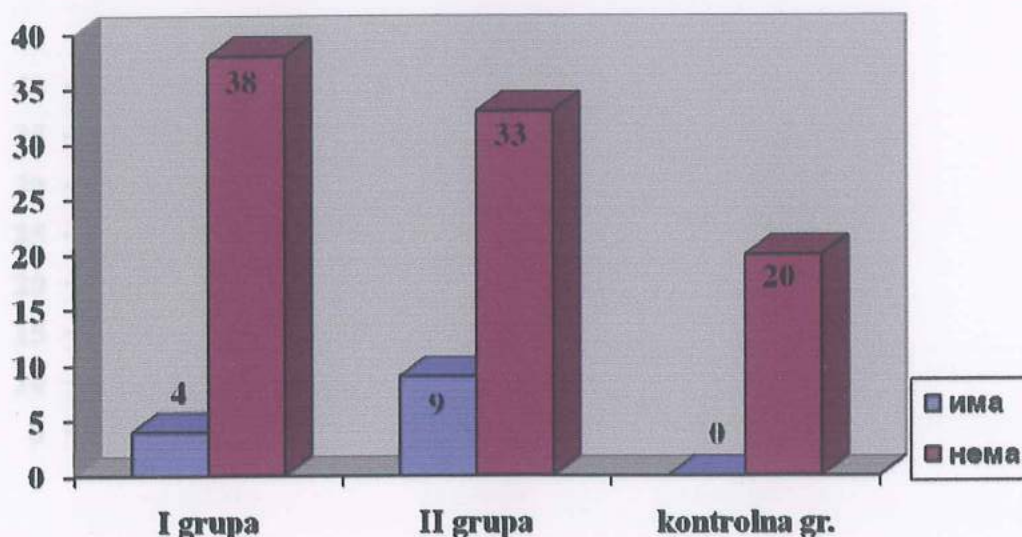
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на манифестацијата на алергиската реакција на локален анестетик со свраб ($Z = -1,090$ $p = 0,2753$).

Во однос на појавата на свраб, разликите не се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = -1,215$ $p = 0,2242$), како и помеѓу II (атоличарите) и контролната група ($Z = -1,786$ $p = 0,0739$). (Табела бр. 29 и Графикон бр. 29)

Табела бр. 30. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиската реакција со гушење од локален анестетик

| ГУШЕЊЕ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 4(9.5%) | 9(21.4%) | 0(0.0%) | 13 |
| нема | 38(90.5%) | 33(78.6%) | 20(100.0%) | 91 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 30. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиската реакција со гушење од локален анестетик



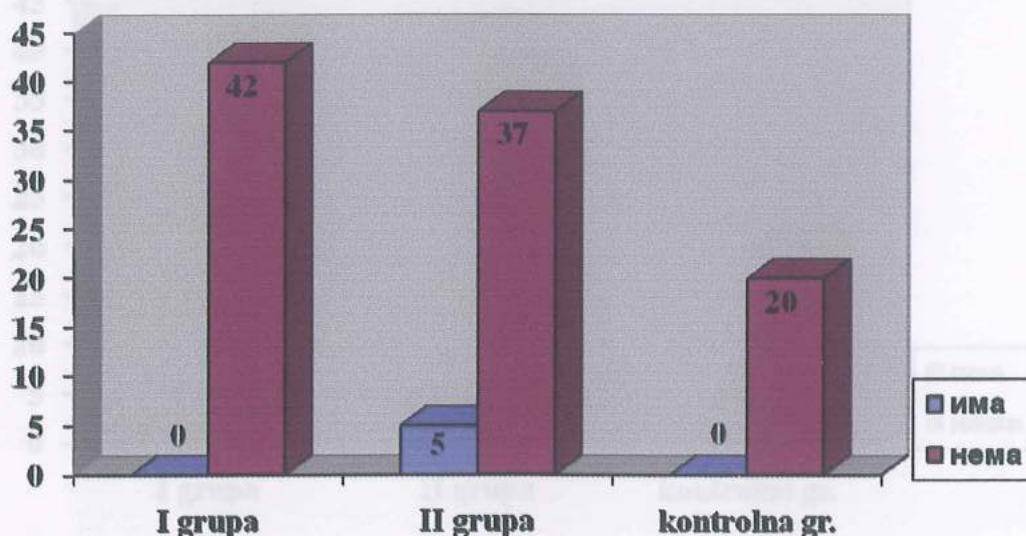
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првите две групи во однос на манифестацијата на алергиската реакција со гушење од локален анестетик ($Z = -1,454$ $p = 0,1459$).

Во однос на појавата на гушење, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,433$ $p = 0,1518$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,220$ $p = 0,0263$). (Табела бр. 30 и Графикон бр. 30) За разлика од свраб како пропратен симптом на алергиската реакција кој се јавил кај 10 пациенти, гушењето било присутно кај 13 случаи(15.0%).

Табела бр. 31. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со трпки на локален анестетик

| ТРПКИ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 0(0.0%) | 5(11.9%) | 0(0.0%) | 5 |
| нема | 42(100.0%) | 37(88.1%) | 20(100.0%) | 99 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 31. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со трпки на локален анестетик



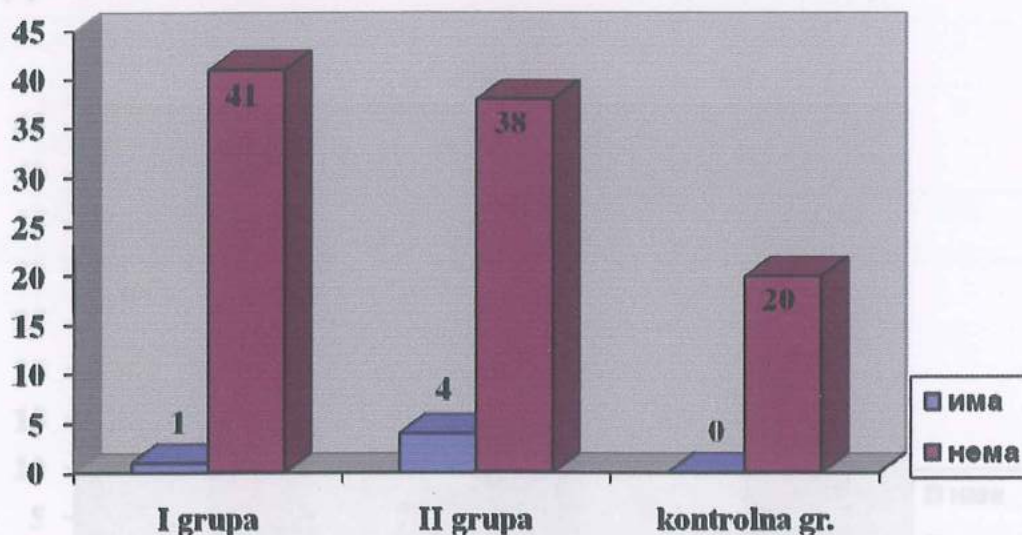
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитуваните групи во однос на манифестацијата на трпки од локален анестетик ($Z = -0,939$ $p = 0,3475$). Во однос на појавата на трпнење, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,596$ $p = 0,1104$). (Табела бр. 31 и Графикон бр. 31)

Алергиска манифестација од типот на палење и пазраќање како резултат на даден локален анестетик не е регистрирана кај нивен испитувач од трите испитувани групи.

Табела бр. 32. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со вртоглавица на локален анестетик

| ВРТОГЛАВИЦА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 1(2.4%) | 4(9.5%) | 0(0.0%) | 5 |
| нема | 41(97.6%) | 38(90.5%) | 20(100.0%) | 99 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 32. Дистрибуција на испитуваните групи според манифестација на алергиска реакција со вртоглавица на локален анестетик



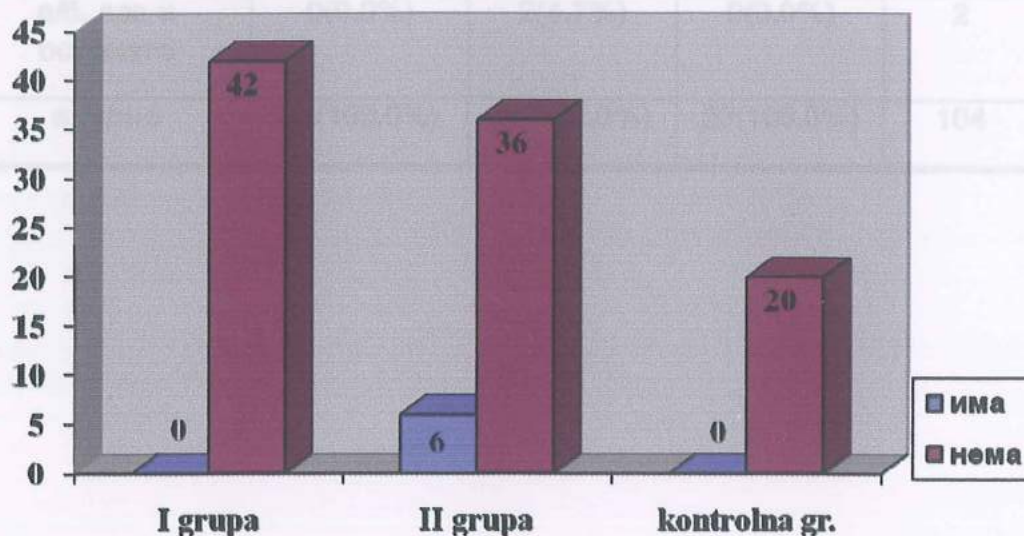
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу испитуваните групи во однос на манифестацијата на вртоглавица од локален анестетик ($Z = -0,555$ $p = 0,5784$). Во однос на појавата на вртоглавица, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -0,69$ $p = 0,4849$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,415$ $p = 0,1569$). (Табела бр. 32 и Графикон бр. 32) Трпки и вртоглавица се јавиле кај 5 пациенти.

Алергиска манифестација од типот на гадење и повраќање како резултат на даден локален анестетик не е регистрирана кај ниеден испитаник од трите испитувани групи.

Табела бр. 33. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на локален анестетик во тек на комбинирана терапија

| АЛЕРГ. Р-ЈА ВО ТЕК НА КОМ. ТЕР. | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|---------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| има | 0(0.0%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 6 |
| нема | 42(100.0%) | 36(85.7%) | 20(100.0%) | 98 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 33. Дистрибуција на испитуваните групи според алергиска реакција на локален анестетик во тек на комбинирана терапија



Кај 6 случаи (14,3%) при примање на анестезија испитаниците биле под терапија со некој медицамент/лек.

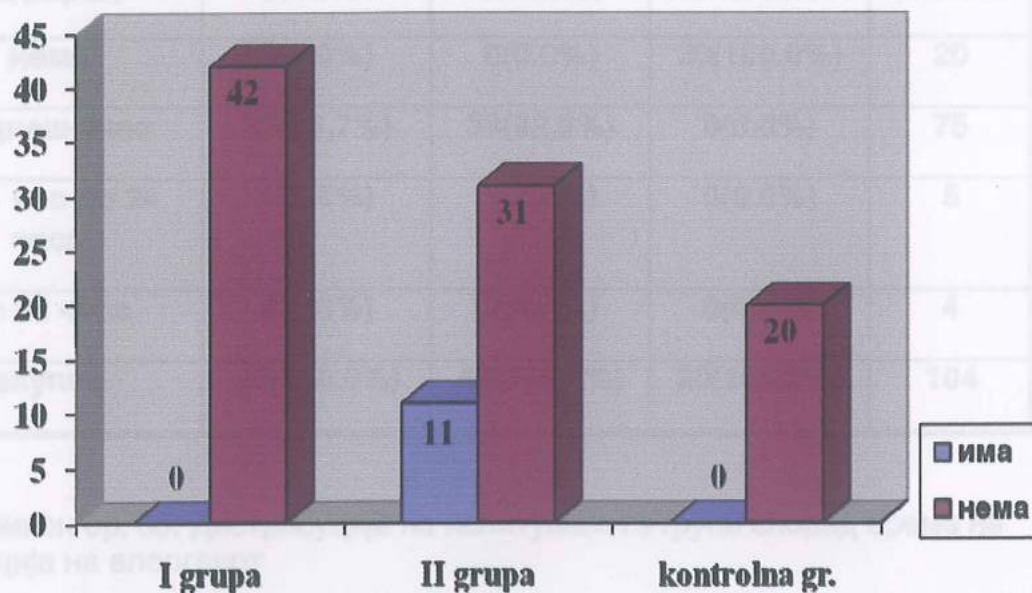
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на алергиска реакција на локален анестетик во тек на комбинирана терапија. ($Z = -1,127$ $p = 0,2596$).

Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,764$ $p = 0,0777$). (Табела бр. 33 и Графикон бр. 33)

Табела бр. 34. Дистрибуција на испитуваните групи според комбинацијата на локалниот анестетик со други лекови (при манифестацијата на алергиската реакција)

| АЛЕРГ. Р-ЈА НА ЛЕК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| нема | 42(100.0%) | 31(73.8%) | 20(100.0%) | 93 |
| а/б | 0(0.0%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 1 |
| аса, аналг. антип. | 0(0.0%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 1 |
| останато | 0(0.0%) | 4(9.5%) | 0(0.0%) | 4 |
| а/б, аса | 0(0.0%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 1 |
| а/б и останато | 0(0.0%) | 2(4.7%) | 0(0.0%) | 2 |
| аса и останато | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| а/б, аса и останато | 0(0.0%) | 2(4.7%) | 0(0.0%) | 2 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 34. Дистрибуција на испитуваните групи според комбинацијата на локалниот анестетик со други лекови (при манифестацијата на алергиската реакција)



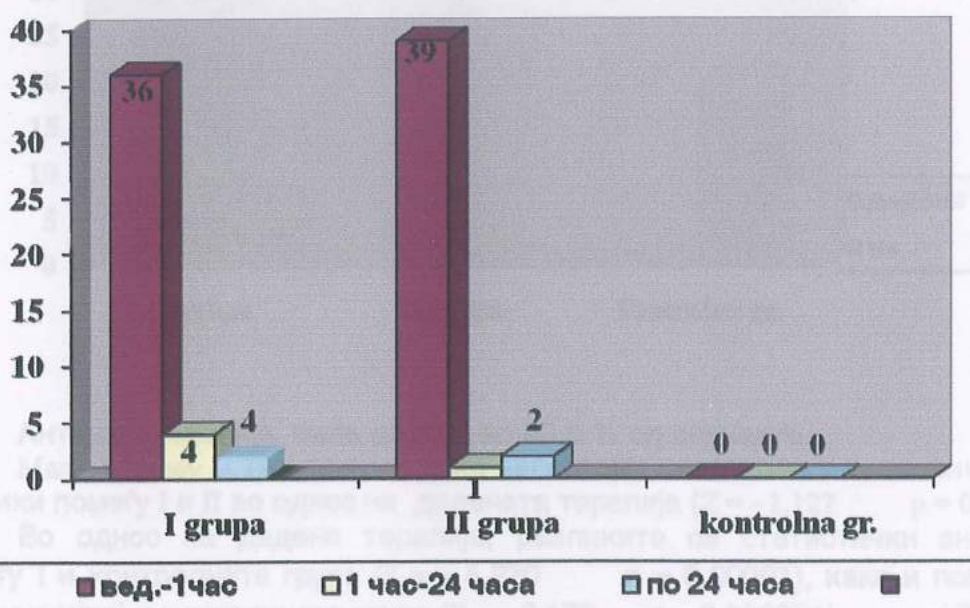
Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на комбинацијата на локалниот анестетик со друг лек ($Z = -3,525$ $p = 0,0004$). Во однос на овој податок, разликите не се статистички значајни помеѓу I група и контролната група ($Z = 0,0$ $p = 1,0$), додека помеѓу II група и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,488$ $p = 0,0128$). Табела бр.34 и Графикон бр. 34) Иако и кај првата и кај втората група сите испитаници немаат алергиска реакција на одреден лек, вредностите за p се различни бидејќи се различни големините на овие два примерока.

Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и втората во однос на времето на реакција на анестетикот ($Z = -1,221$ $p = 0,2204$). Во однос на времето, разликите не се статистички значајни помеѓу алергичар и контролна група ($Z = -6,203$ $p = 0,00001$), како и помеѓу атоличар и контролна група ($Z = -8,764$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 35 и Графикон бр. 35) Времето на реакција е во најголем број од случаите (48%) е подолго или до 60 мин. (57 случаи) од брз тип на реакција, а само кај 4 случаи било одложен тип на реакција.

Табела бр. 35. Дистрибуција на испитуваните групи според време на реакција на алергенот

| ВРЕМЕ НА РЕАКЦИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|---------------------|------------|------------|-------------|--------|
| нема | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 20(100.0%) | 20 |
| веднаш-1час | 36(85,7%) | 39(92,9%) | 0(0.0%) | 75 |
| од 1 час до 24 часа | 4(9.5%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 5 |
| по 24 часа | 2(4.8%) | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 4 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 35. Дистрибуција на испитуваните групи според време на реакција на алергенот



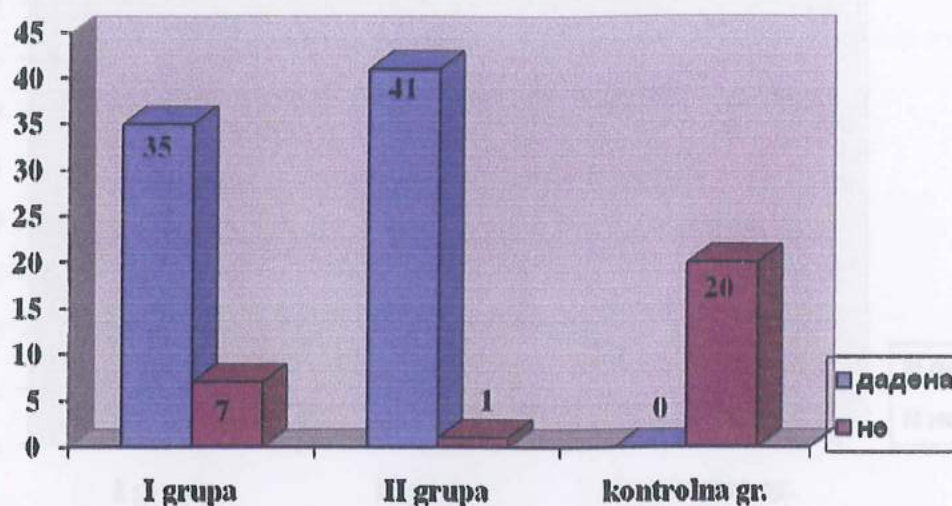
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и втората во однос на времето на реакција на алергенот ($Z = -1,221$ $p = 0,2204$).

Во однос на времето, разликите не се статистички значајни помеѓу алергичари и контролна група ($Z = -6,203$ $p = 0,00001$), како и помеѓу атопичари и контролна група ($Z = -6,754$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 35 и Графикон бр. 35) Времето на реакција е во најголем број од случаите (48%) е веднаш или до 30 мин. (27 случаи) од брз тип на реакција, а само кај 4 случаи имало одложен тип на реакција.

Табела бр. 36. Дистрибуција на испитуваните групи според дадена терапија

| ТЕРАПИЈА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------|------------|------------|-------------|--------|
| дадена | 35(83.3%) | 41(97.6%) | 0(0.0%) | 76 |
| не | 7(16.7%) | 1(2.4%) | 20(100.0%) | 28 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 36. Дистрибуција на испитуваните групи според дадена терапија



Антишок терапија била дадена во 90,5 % од случаите.

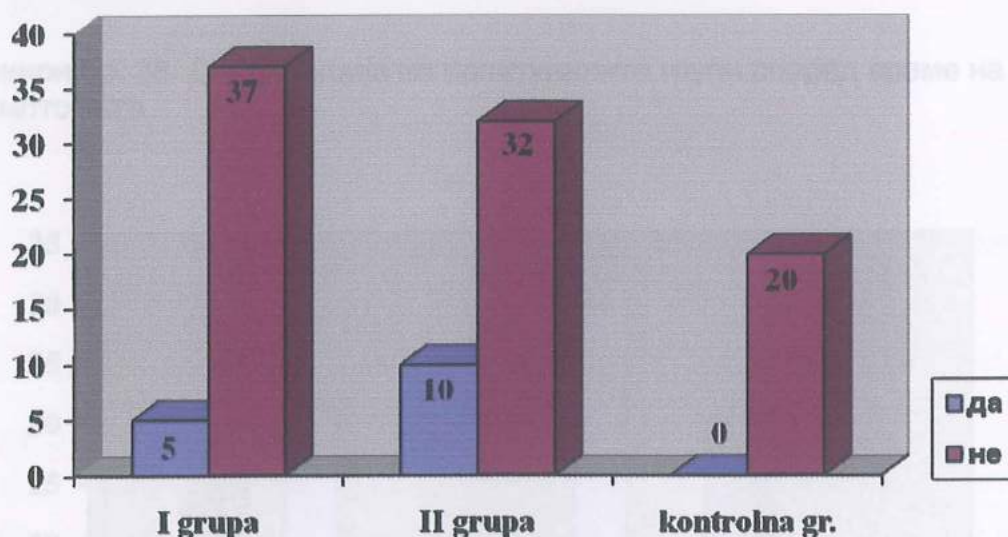
Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II во однос на дадената терапија ($Z = -1,127$ $p = 0,2596$).

Во однос на дадена терапија, разликите се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -5,270$ $p = 0,00001$), како и помеѓу II (атопичарите) и контролната група ($Z = -6,173$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 36 и Графикон бр. 36)

Табела бр. 37. Дистрибуција на испитуваните групи според потреба од хоспитализација

| ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА | АЛЕРГИЧАРИ | АТОПИЧАРИ | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------|------------|------------|-------------|--------|
| да | 5(11.9%) | 10(23.8%) | 0(0.0%) | 15 |
| не | 37(88.1%) | 32(76.2%) | 20(100.0%) | 89 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 37. Дистрибуција на испитуваните групи според потреба од хоспитализација



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првите две групи во однос на потребата од хоспитализација ($Z = -0,894$ $p = 0,3710$).

Во однос на хоспитализацијата, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,595$ $p = 0,1106$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,363$ $p = 0,0181$). (Табела бр. 37 и Графикон бр. 37) Во 18%(15 случаи) од случаите имало потреба од хоспитализација и понатамошно следење на пациентите.

Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и втората испитувана група во однос на времето на губење на симптомите ($Z = -2,129$ $p = 0,0332$).

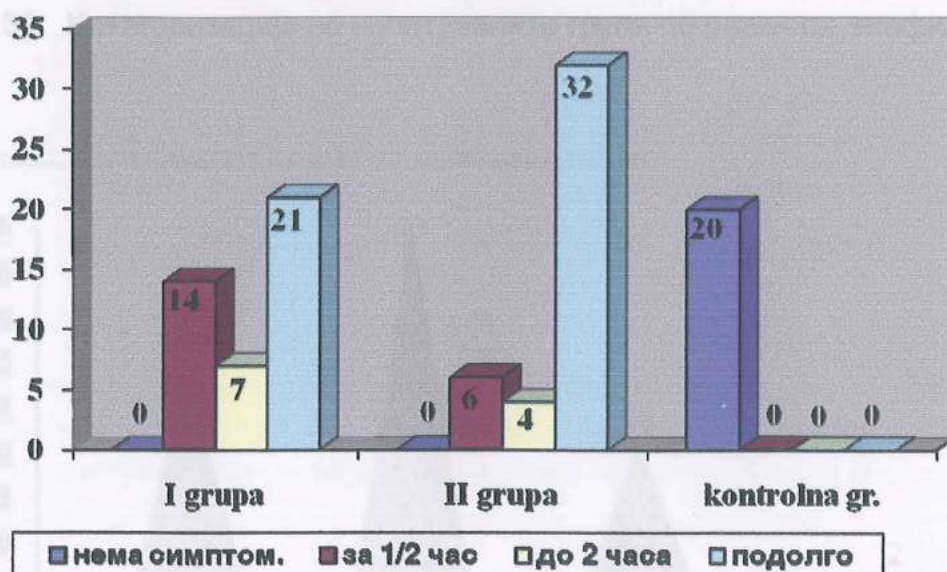
Во однос на овој показател, разликите се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = -5,173$ $p = 0,000001$), како и помеѓу втората и контролната група ($Z = -5,324$ $p = 0,000001$).

(Табела бр. 38 и Графикон бр. 38) Во најголем број на случаите времето на губење на симптомите трае подолго време особено кај пациентите кои припаѓаат во втората испитувана група.

Табела бр. 38. Дистрибуција на испитуваните групи според времето на губење на симптомите

| ВРЕМЕ НА ГУБЕЊЕ НА СИМПТОМИТЕ | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| нема симптоми | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 20(100.0%) | 20 |
| за половина час | 14(33.4%) | 6(14.3%) | 0(0.0%) | 20 |
| до 2 часа | 7(16.7%) | 4(9.5%) | 0(0.0%) | 11 |
| подолго | 21(50.0%) | 32(76.2%) | 0(0.0%) | 53 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 38. Дистрибуција на испитуваните групи според време на губење на симптомите



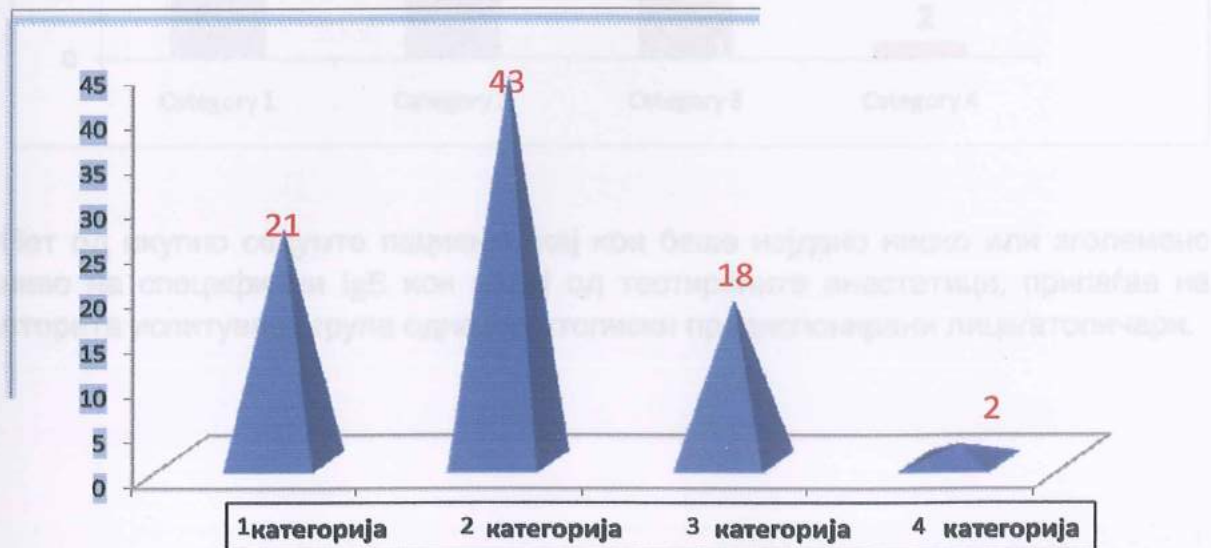
Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и втората испитувана група во однос на времето на губење на симптомите ($Z = -2,129$ $p = 0,0332$). Во однос на овој показател, разликите се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = -6,173$ $p = 0,000001$), како и помеѓу втората и контролната група ($Z = -6,324$ $p = 0,000001$). (Табела бр. 38 и Графикон бр. 38) Во најголем број на случаите времето на губење на симптомите трае подолго време особено кај пациентите кои припаѓаат во втората испитувана група.

Категоризацијата на пациентите според индексот на ризик е направена селективно во четири категории (табела 39 и график 39) во која категоризација се опфатени двете испитувани групи. На првата категорија во која спаѓаат пациенти со негативни анамнестички податоци или ризикот за анафилакса е минимален, припаѓаат 21 пациент односно 25% од испитаниците. На втората категорија каде постои ризик од анафилакса или друг вид на алергиска реакција припаѓаат најголем број на пациенти т.е. 43 (51,19%). Во третата категорија каде ризикот се зголемува тој процент изнесува 21,43%, а на четвртата категорија со висок ризик припаѓаат 2,38% од пациентите и кои пациенти се од вторара испитувана група (пациенте со атопија).

Табела 39. Категоризација на испитуваните групи по ризик од анафилакса-ИР

| Категорија | Бр. | % |
|------------|-----|--------|
| I | 21 | 25% |
| II | 43 | 51,19% |
| III | 18 | 21,43% |
| IV | 2 | 2,38% |

Граф 39. Категоризација на испитуваните групи по ризик од анафилакса-ИР

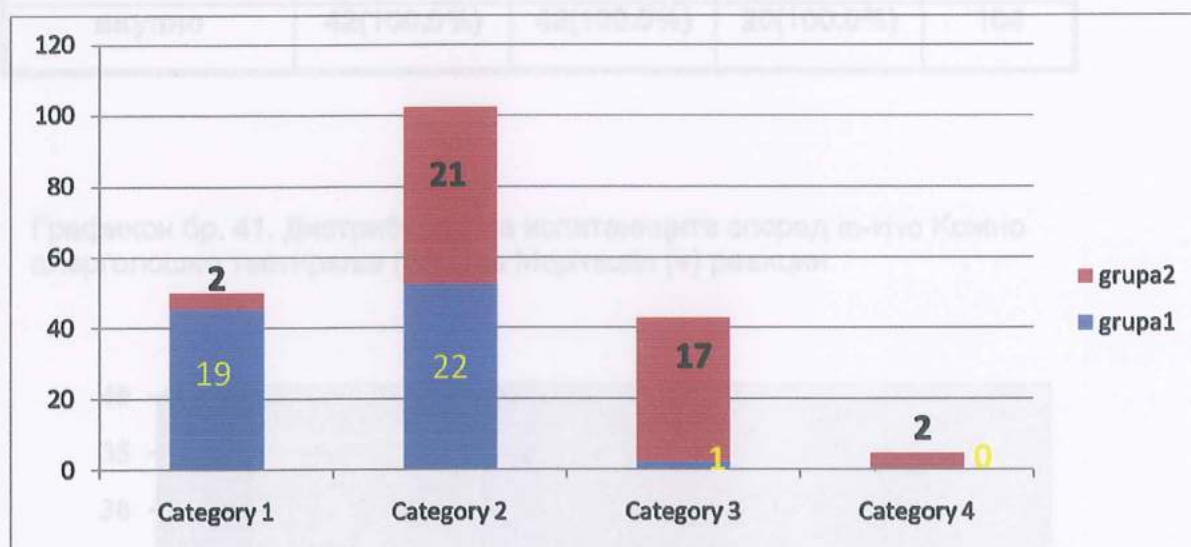


Пациентите според индексот на ризик, исто така се категоризирани и во самата група на испитаници (I и II група) при што од првата група на испитаници нема пациенти кои се селектирани во IV категорија, кое може да се види на табела 39 и графикон 39.

Табела 40. Категоризација на пациентите според индексот на ризик по групи

| Група | Категорија I | | Категорија II | | Категорија III | | Категорија IV | |
|-------|--------------|---------|---------------|---------|----------------|---------|---------------|---------|
| | Аб.бр. | Рел.бр% | Аб.бр. | Рел.бр% | Аб.бр. | Рел.бр% | Аб.бр. | Рел.бр% |
| 1. | 19 | 45,23% | 22 | 52,38% | 1 | 2,38% | / | / |
| 2. | 2 | 4,76% | 21 | 50,00% | 17 | 40,47% | 2 | 4,76% |

Граф 40. Категоризација на пациентите според индексот на ризик по групи

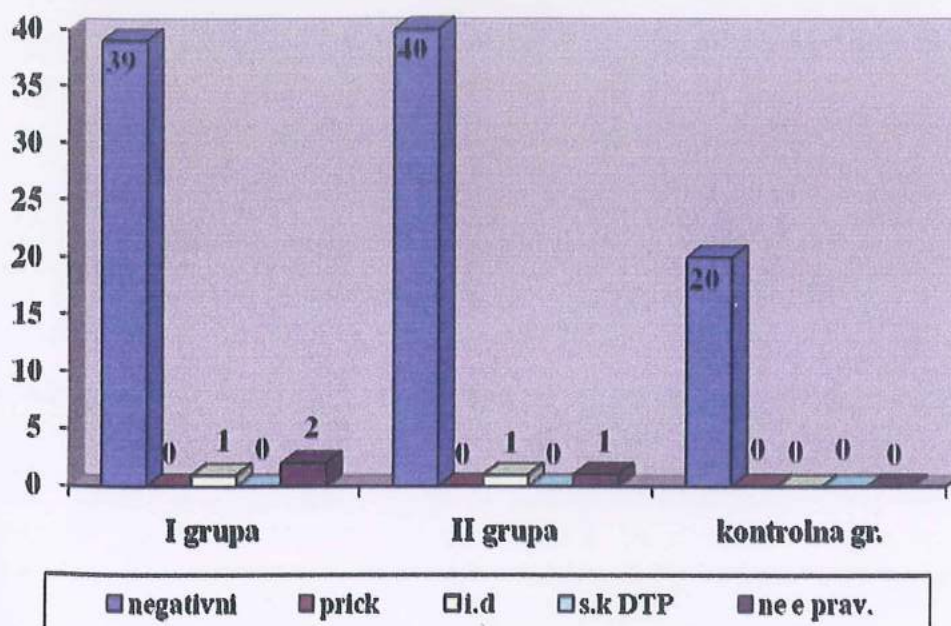


Пет од вкупно седумте пациенти кај кои беше најдено ниско или зголемено ниво на специфични IgE кон некој од тестираните анестетици, припаѓаа на втората испитувана група односно атописки предиспонирани лица/атописчари.

Табела бр. 41. Дистрибуција на испитаниците според in-vivo Кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Меривасин (+) реакции

| ТЕСТИРАН АНЕСТЕТИК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------|
| негативни | 39(92,8%) | 40(95,2%) | 20(100,0%) | 99 |
| Prick | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 0 |
| i.d | 1(2,4%) | 1 (2,4%) | 0(0,0%) | 2 |
| s.k. DPT | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 0 |
| не е правено | 2(4,8%) | 1(2,4%) | 0(0,0%) | 3 |
| вкупно | 42(100,0%) | 42(100,0%) | 20(100,0%) | 104 |

Графикон бр. 41. Дистрибуција на испитаниците според in-vivo Кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Меривасин (+) реакции



Според добиените резултати од КАТ во првата испитувана група од вкупно 40 тестирани испитаници на Меривасин добиен е еден (+) тест од i.d. тест.

Во втората група од вкупно 41 тестирани испитаници добиен е исто така (+) резултат при i.d. тестирање. Позитивни тестови добивме кај пациентите кои припаѓаат во третата категорија според индексот на ризик. Кај 94,0% од вкупниот број на испитаници (I и II група) кожните in vivo алерготестови се негативни, а 2,3% од нив покажаа (+) in vivo КАТ реакција на анестетикот. Кај 3,6% од испитаниците не беше направен КАТ на Меривасин.

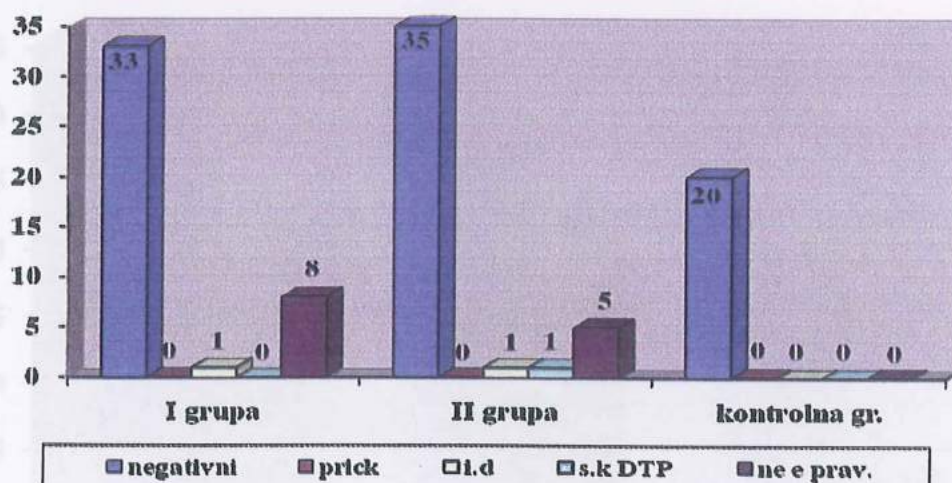
Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првата и втората група во однос на in-vivo Меривасин (+) реакција ($Z = -0,192$ $p = 0,8474$).

Во однос на овој показател, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -0,752$ $p = 0,4515$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -0,602$ $p = 0,546$). (Табела бр. 41 и Графикон бр. 41)

Табела бр. 42. Дистрибуција на испитаниците според in vivo Кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Lidocain (+) позитивни реакции

| ТЕСТИРАН АНЕСТЕТИК | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------|
| негативни | 33(78.6%) | 35(83.3%) | 20(100.0%) | 88 |
| Prick | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| i.d | 1(2.38%) | 1(2.38%) | 0(0.0%) | 2 |
| s.k. DPT | 0(0.0%) | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 1 |
| не е правено | 8(19.0%) | 5(12.0%) | 0(0.0%) | 13 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 42. Дистрибуција на испитаниците според in vivo Кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Lidocain (+) реакции



Според Mann-Whitney U Test се покажа дека непостојат значајни статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II испитувана група во однос на in-vivo Lidocain (+) алерготестови според начинот на тестирање ($Z = -0,187$ $p = 0,8509$). Во двете испитувани групи се добија по еден позитивни теста при i.d. тестирање каде понатамошното тестирање беше прекинато, а еден случај покажа позитивна реакција на sc DPT (одма после тестирањето со Lidocain).

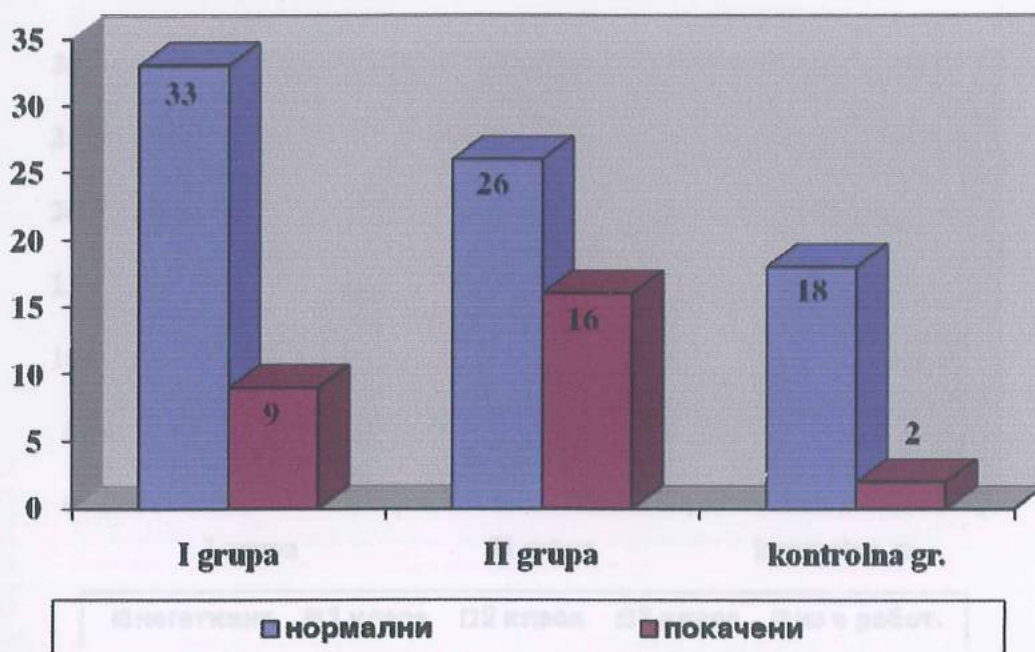
Во однос на овој показател, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,505$ $p = 0,1321$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,204$ $p = 0,2283$). (Табела бр. 42 и Графикон бр. 42) Кај 86 испитаници (од вкупно 104) тестирањето беше негативно, а кај 13 не се правени кожни алерголошки тестирања.

Што се однесува до тестирањето кое беше извршено со Procain не се добија некои значајни резултати за понатамошно иследување и дискусија. (Само еден од испитаниците покажа позитивен КАТ).

Табела бр. 43. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на total IgE in-vitro

| ВРЕДНОСТИ НА | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------|------------|------------|-------------|--------|
| TOTAL IGE | | | | |
| нормални | 33(78.6%) | 26(61.9%) | 18(90.0%) | 77 |
| покачени | 9(21.4%) | 16(38.1%) | 2(10.0%) | 27 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 43. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на total IgE in-vitro



Кај 27 пациенти total IgE е покачен, од кои двајца припаѓаат на контролната група, а најголемиот број (16) се од втората испитувана група.

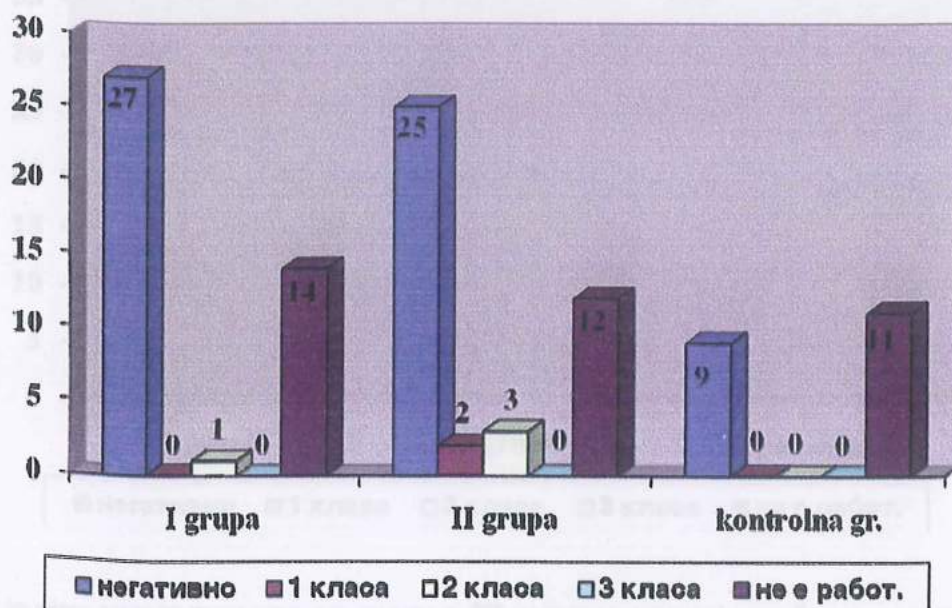
Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II група во однос на вредностите на total IgE in-vitro ($Z = -1,315$ $p = 0,1884$).

Во однос на вредностите на total IgE in-vitro, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната група ($Z = -1,092$ $p = 0,2747$), додека помеѓу II и контролната група разликите се значајни ($Z = -2,259$ $p = 0,0238$). (Табела бр. 43 и Графикон бр. 43)

Табела бр. 44. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на специфичен IgE Меривасаин – in vitro

| СПЕЦИФИЧЕН IGE МЕРИВАСАИН | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|------------------------------|------------|------------|-------------|--------|
| негативно | 27(64.3%) | 25(59.5%) | 9(45.0%) | 61 |
| 1 класа | 0(0.0%) | 2(4.8%) | 0(0.0%) | 2 |
| 2 класа | 1(2.4%) | 3(7.1%) | 0(0.0%) | 4 |
| 3 класа | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| не е работено | 14(33.3%) | 12(28.6%) | 11(55.0%) | 37 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 44. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на специфичен IgE на Меривасаин

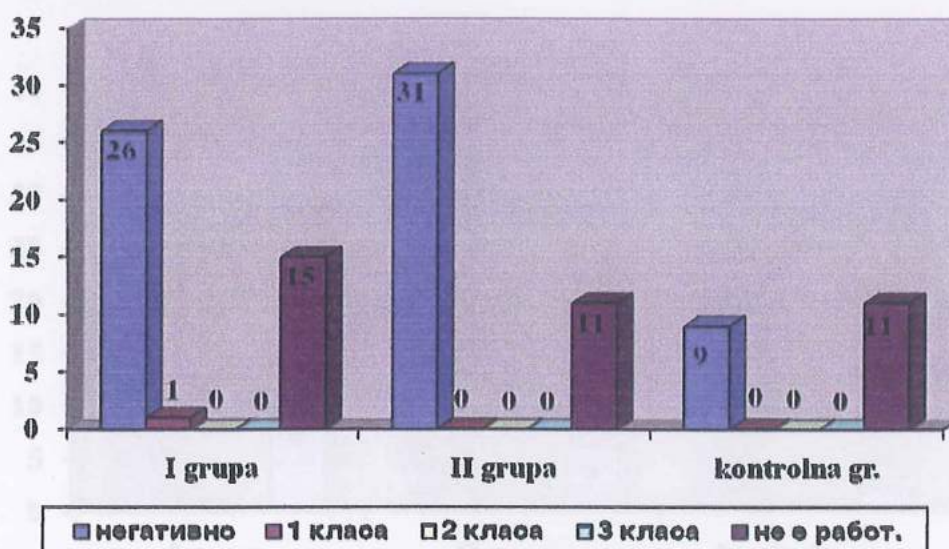


Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на вредностите на специфичен IgE Меривасаин ($Z = -0,107$ $p = 0,9145$). Во однос на вредностите на специфичен IgE Меривасаин, разликите не се статистички значајни, помеѓу првата и контролната група ($Z = -1,515$ $p = 0,1296$), како и помеѓу втората и контролната група ($Z = -1,505$ $p = 0,1323$). (Табела бр. 44 и Графикон бр. 44) Во втората група, кај пет испитаници се добиени ниски или зголемени вредности на специфични IgE кон Меривасаинот.

Табела бр. 45. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на специфичен IgE Lidocain

| СПЕЦИФИЧЕН IGE | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|----------------|------------|------------|-------------|--------|
| LIDOCAIN | | | | |
| негативно | 26(61.9%) | 31(73.8%) | 9(45.0%) | 66 |
| 1 класа | 1(2.4%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1 |
| 2 класа | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| 3 класа | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| не е работено | 15(33.7%) | 11(26.2%) | 11(55.0%) | 37 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 45. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на специфичен IgE Lidocain



При *in vitro* испитувањето од вкупно 67 испитаници кај кои беше испитуван Lidocainot само во еден случај е добиено ниско ниво на специфични IgE и тоа од I група на испитаници. Што се однесува до Mann-Whitney U Test тој покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете испитувани групи во однос на вредностите на специфичен IgE Lidocain ($Z = -0,890$ $p = 0,3734$).

Во однос на вредностите на специфичен IgE Lidocain, разликите не се статистички значајни помеѓу I и контролната груп ($Z = -1,333$ $p = 0,1824$), како и помеѓу II и контролната група ($Z = -1,822$ $p = 0,0684$). (Табела бр. 45 и Графикон бр. 45)

Табела бр. 46. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на крвната слика

| КРВНА СЛИКА | АЛЕРГИЧАРИ | АТОПИЧАРИ | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|-----------------|------------|------------|-------------|--------|
| б.о. | 33(78.6%) | 36(85.7%) | 18(90.0%) | 87 |
| променета | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| нормал. еозино. | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0 |
| зголем. еозино. | 9(21.4%) | 6(14.3%) | 2(10.0%) | 17 |
| вкупно | 42(100.0%) | 42(100.0%) | 20(100.0%) | 104 |

Графикон бр. 46. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на крвната слика



Mann-Whitney U Test покажа дека непостојат статистички сигнификантни разлики помеѓу првите две испитувани групи во однос на вредностите на крвната слика ($Z = -0,563$ $p = 0,5730$).

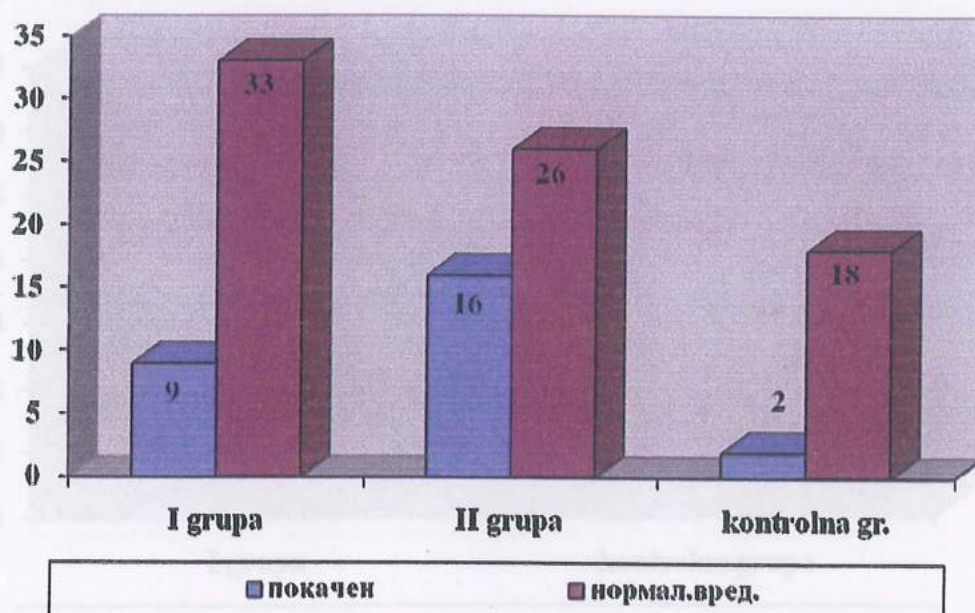
Во однос на вредностите на крвната слика, разликите не се статистички значајни помеѓу првата и контролната група ($Z = -1,092$ $p = 0,2747$), и помеѓу втората група и контролната група ($Z = -0,466$ $p = 0,6406$).

(Табела бр. 46 и Графикон бр. 46) Нема некоја значајна промена ниту во зголемениот број на еозинофили кои во два случаи од контролната група се покачени.

Табела бр. 47. Дистрибуција на испитаниците од трите испитувани групи според вредностите на total IgE in vitro

| Total IgE in vitro | I ГРУПА | II ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------|---------|----------|-------------|--------|
| покачен (+) | 9 | 16 | 2 | 27 |
| нормални вред. (-) | 33 | 26 | 18 | 77 |
| вкупно | 42 | 42 | 20 | 104 |

Графикон бр. 47. Дистрибуција на испитаниците од трите испитувани групи според вредностите на total IgE in vitro



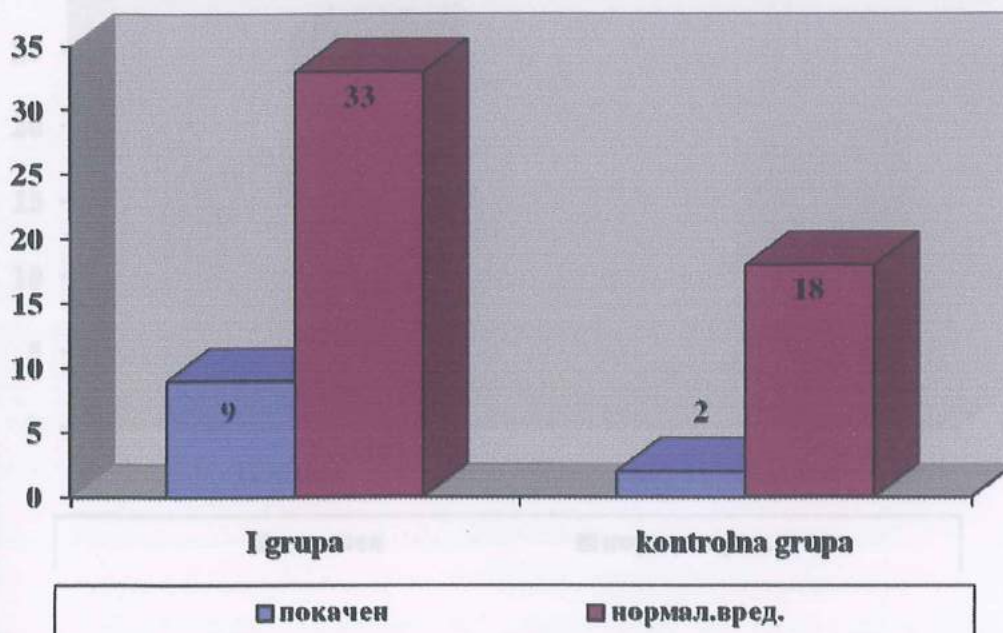
Со цел да видиме дали има некаква асоцијација помеѓу вредностите на IgE in vitro и испитаниците од дефинираните испитувани групи, направена е анализа на односи со Pearson-Ovot χ^2 тест кој покажа дека корелација (асоцијација) постои ($\chi^2 = 6,32$ $df = 2$ $p = 0,0424$). (Табела бр. 47 и Графикон бр. 47)

Анализата со Овот покажува дека значајен однос постои меѓу вредностите на total IgE in vitro и групите на испитаниците. Резултатот на тестот е: $OR = 1,46$; $CI = 95\%$; $0,42 < OR < 16,81$ (Табела бр. 48 и Графикон бр. 48)

Табела бр. 48. Дистрибуција на испитаниците од II испитуваната група и контролната група според вредностите на total IgE in vitro

| total IgE in vitro | I ГРУПА | КОНТРОЛ.ГР. | ВКУПНО |
|--------------------|---------|-------------|--------|
| покачен (+) | 9 | 2 | 11 |
| нормални вред. (-) | 33 | 18 | 51 |
| вкупно | 42 | 20 | 62 |

Графикон бр. 48. Дистрибуција и сооднос на испитаниците од I испитувана групата и контролната група според вредностите на total IgE in vitro



Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички

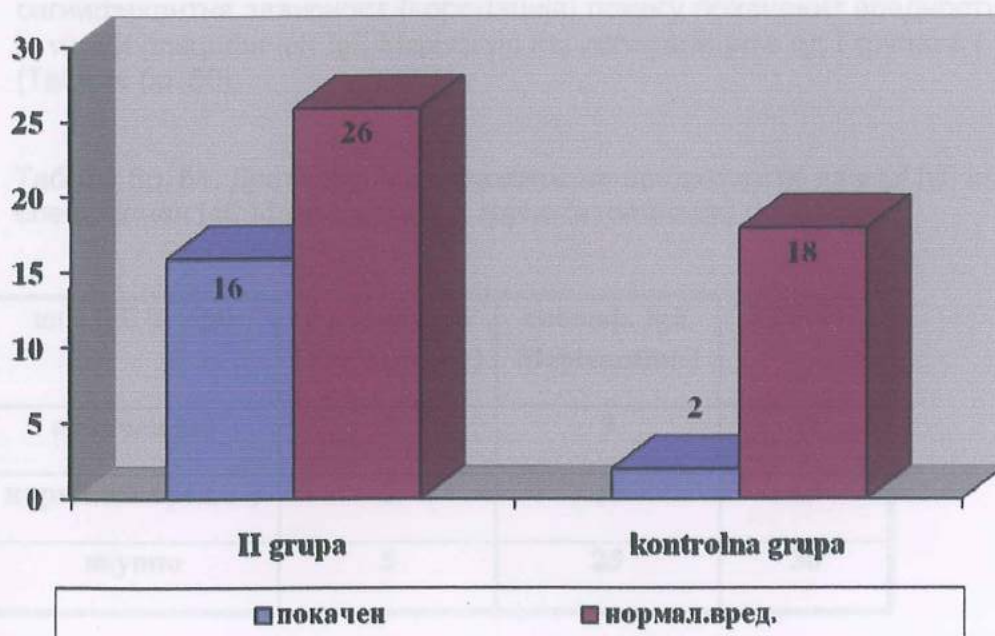
сигнификантна зависност (корелација, асоцираност) во однос на покачениот вредности на total IgE in vitro помеѓу испитаниците првата група и контролната група ($p = 0,2330$).

Анализата со Odds ratio покажува дека покачениот вредности на total IgE in vitro кај првата група не е сигнификантен ризик фактор за појава на алергија ($OR = 2,45$; $CI = 95\%$; $0,42 < OR < 18,51$) (Табела бр. 48 и Графикон бр.48)

Табела бр. 49. Дистрибуција и сооднос на испитаниците од II испитувана групата и контролната група според вредностите на total IgE in vitro

| total IgE in vitro | II ГРУПА | КОНТРОЛГР. | ВКУПНО |
|--------------------|----------|------------|--------|
| покачен (+) | 16 | 2 | 18 |
| нормални вред. (-) | 26 | 18 | 44 |
| Вкупно | 42 | 20 | 62 |

Графикон бр. 49. Дистрибуција и сооднос на испитаниците од втората групата и контролната група според вредностите на total IgE in vitro



Анализата со Fisher exact test покажува дека има статистички сигнификантна зависност (корелација, асоцираност) во однос на покачениот вредности на total IgE in vitro помеѓу испитаниците од втората и контролната група ($p = 0,0201$).

Анализата со Odds ratio покажува дека покачениот вредности на total IgE in vitro претставува сигнификантен ризик фактор за појава на алергија кај II група (атоличарите) ($OR = 5,54$; $CI = 95\%$; $1,01 < OR < 39,76$). Ризикот кај II група на испитаници да добијат алергија е за 1,5 пати поголем во однос на контролната група на испитаници ($RR = 1,5$ $CI = 95\%$; $1,12 < RR < 2,02$)

(Табела бр. 49 и Графикон бр. 49)

Табела бр. 50. Дистрибуција и сооднос на вредностите на total IgE in vitro и специфичен IgE Меривасаин кај I испитувана група (алергичари)

| total IgE in vitro | специф. IgE Меривасаин(+) | специф. IgE Меривасаин(-) | ВКУПНО |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| покачен (+) | 0 | 7 | 7 |
| нормални вред. (-) | 1 | 20 | 21 |
| вкупно | 1 | 27 | 28 |

Кај првата група од вкупно 42, специфичен IgE Меривасаин е работен кај 28 испитаници. Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу покачениот вредности на total IgE in vitro и специфичен IgE Меривасаин кај испитаниците од I групата ($p = 0,7510$). (Табела бр. 50)

Табела бр. 51. Дистрибуција и сооднос на вредностите на total IgE in vitro и специфичен IgE Меривасаин кај II група (атоличари)

| total IgE in vitro | специф. IgE Меривасаин(+) | специф. IgE Меривасаин(-) | ВКУПНО |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| покачен (+) | 2 | 9 | 11 |
| нормални вред. (-) | 3 | 16 | 19 |
| вкупно | 5 | 25 | 30 |

Кај II група од вкупно 42, специфичен IgE Меривасаин е работен кај 30 испитаници. Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу покачените вредности на total IgE in vitro и специфичен IgE Меривасаин кај испитаниците од II група (атоличари) ($p = 0,616$). (Табела бр. 51)

Табела бр. 52. Дистрибуција и сооднос на вредностите на total IgE in vitro и специфичен IgE Lidocain кај I група

| total IgE in vitro | специф. IgE Lidocain(+) | специф. IgE Lidocain(-) | ВКУПНО |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| покачен (+) | 0 | 4 | 4 |
| нормални вред. (-) | 1 | 22 | 23 |
| вкупно | 1 | 26 | 27 |

Кај испитаниците од првата група од вкупно 42, специфичен IgE Lidocain е работен кај 27 испитаници. Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу покачениот вредности на total IgE in vitro и специфичен IgE Lidocain кај испитаниците од I групата ($p = 0,851$). (Табела бр. 52)

Кај I група кај кои е работен специфичен IgE Procain и кај II група (атопичари) кај кои е работен специфичен IgE Lidocain и IgE Procain, резултатите се негативни, па неможе да се направи анализа во однос на вредностите на total IgE in vitro.

Табела бр. 53. Дистрибуција и сооднос на Merivacain (+) in vivo и Lidocain (+) in vivo кај I група

| Merivacain in vivo | Lidocain in vivo (+) | Lidocain in vivo (-) | ВКУПНО |
|--------------------|----------------------|----------------------|--------|
| (+) | 1 | 1 | 2 |
| (-) | 1 | 63 | 64 |
| вкупно | 2 | 64 | 66 |

Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Merivacain и Lidocain in vivo кај испитаниците од првата групата на испитаници ($p = 0,0601$). (Табела бр. 53) Позитивен резултат на двата анестетика е добиен само кај еден пациент.

Табела бр. 54. Дистрибуција и сооднос на Меривацаин (+) in vivo и Lidocain (+) in vivo кај II група на испитаници

| Меривацаин in vivo | Lidocain in vivo (+) | Lidocain in vivo (-) | ВКУПНО |
|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| (+) | 0 | 1 | 1 |
| (-) | 1 | 32 | 33 |
| вкупно | 2 | 32 | 34 |

Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Меривацаин и Lidocain in vivo кај испитаниците од втората групата на испитаници ($p = 0,9706$). (Табела бр. 54) Позитивени резултати на двата анестетика добиени се само во еден случај.

Табела бр. 55. Дистрибуција и сооднос на Меривацаин (+) in vivo и специфичен IgE Меривацаин in vitro кај I група на испитаници

| Меривацаин in vivo | IgE Меривацаин vitro (+) | IgE Меривацаин vitro (-) | ВКУПНО |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| (+) | 1 | 1 | 2 |
| (-) | 5 | 50 | 55 |
| вкупно | 6 | 51 | 57 |

Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Меривацаин in vivo и специфичен IgE Меривацаин in vitro кај испитаниците од I групата на испитаници ($p = 0,2011$). (Табела бр. 55)

Табела бр. 56. Дистрибуција и сооднос на Мепивасаин (+) in vivo и специфичен IgE Мепивасаин in vitro кај II испитувана група

| Мепивасаин in vivo | IgE Мепивасаин vitro (+) | IgE Мепивасаин vitro (-) | ВКУПНО |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| (+) | 0 | 1 | 1 |
| (-) | 2 | 24 | 26 |
| вкупно | 2 | 25 | 27 |

Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Мепивасаин in vivo и специфичен IgE Мепивасаин in vitro кај испитаниците од II групата на испитаници ($p = 0,9259$). (Табела бр. 56)

Табела бр. 57. Дистрибуција и сооднос на Лидокаин (+) in vivo и специфичен IgE Лидокаин in vitro кај I испитувана група

| Лидокаин in vivo | IgE Лидокаин vitro (+) | IgE Лидокаин vitro (-) | ВКУПНО |
|------------------|------------------------|------------------------|--------|
| (+) | 0 | 2 | 2 |
| (-) | 1 | 52 | 53 |
| вкупно | 1 | 54 | 55 |

Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Лидокаин in vivo и специфичен IgE Лидокаин in vitro кај испитаниците од II групата ($p = 0,9636$). (Табела бр. 57)

Во однос на Прокаинот не е возможна анализа бидејќи нема вкрстување на ниеден позитивен резултат од испитувањата in vivo и in vitro кај испитуваната група на алергичари.

Во однос на Лидокаин-от и Прокаин-от не е возможна анализа бидејќи нема вкрстување на ниеден позитивен резултат од испитувањата in vivo и in vitro кај II групата на испитаници.

2.3. Аналитички осврт

2.3.1. ДИСКУСИЈА

Се смета дека проблемот со алергијата е многу конфузен, неразрешен и недоволно обработен, поради самата природа на болеста и атописката канстелација на самото лице. Овој проблем во последно време е многу актуелен, не само кај нас туку воопшто земено и во светот.

Во денешно време се почеста е појавата на регистрирани алергиски манифестации кои се должат најверојатно на напредокот во индустријата како и изменетите услови за живот во една средина и можноста за користење на посочицистирани методи и средства за испитување и докажување на алергиските реакции.

Дискусија по резултатите за личната анамнеза на испитаниците од прашалникот

A.P. се застапени и кај двата пола, а од испитувањата кои се вршени се реферира дека е почеста кај женскиот пол Evidence- Based Comentary (43).

Од анкетниот лист со ретроспективната кохортна анализа која ја направивме кај 104 испитаници добиени се следните резултати; во однос на полот- женскиот пол е со поголема предиспозиција за алергиски реакции чиј однос изнесува 2,4: 1, кој однос се совпаѓа со испитувањата на Evidence- Based Comentary (43), Балабанова(6) , Царчев(22), Цветанов(23) и Ежова(38).

Во однос на возраста минималната граница на испитаниците изнесува 9 години а максималната 66 години, при што средната вредност е 38,9 години. Од алергиски реакции не е поштедена ниту детската популација. За застапеноста на алергиски реакции во детската популација реферираат Naguib M et all(114).

Од можниот причинител-алерген за алергиска реакција , најголем процент отпаѓа на антибиотиците, храна, увод од инсекти , полен, како и некои облици на алергиска реакција- астма, алергиска кивавица, екзем и др. Меѓу анамнестичките причинители за алергиска реакција секако ни локалните анестетици не изостануваат. Нивната застапеност во првата група на испитаници изнесува 4,76%, а во втората група застапеноста е 38%, кој процент не е ни најмалку за занемарување.

Според анамнестичките податоци за појава на некои форми на алергиска реакција (една, две или повеќе) како и можните етиолошки фактори т.е. моновалентност и поливалентност, нашите резултатите покажаа преваленција во II групата на испитаници (атоличари) со поливалента етиологија - 88,1% (37), а кај I група повеќе беше застапена моновалентна етиологија како причинител за алергиска реакција.

Дискусија за резултатите од фамилијарната анамнеза на испитаниците по прашалникот

Атопијата вклучува адаптивен одговор кој е Т- лимфоцитно зависна генерација на алерген специфични антитела (Hopkin(63), Пеова(119), кој има наследно влијание/карактер (Malkolm (99).

Постојат два вида на JgE во организмот. Едниот е базален и не е инволвиран во атопијата или било кое друго пореметување а, другиот алерген-специфичен и е поврзан со атолична болест.

Интерлеукинон 4 е одговорен цитокин во изразот на атопијата и алергиските болести и при активирањето на неговите рецептори тој ги поттикнува В клетките да произведуваат JgE. Неговата генска регулација може да биде важна регулаторна точка во предиспозицијата кон алергија (Lanny (92).

D-R Кеј (79) во написот за алергиските болести препознава само акција на JgE во инфламаторниот процес и идентификува одговор посредуван од тип 2Т(хелперни) помагачки клетки (Th2) како ексклузивен одговор, игнорирајќи ги другите епитопи (Кеј, Matinkovich(79,104), додека кај атоличарите (деца) тој одговор е значајно зголемен како на Th2 клетките така и на хистаминското ослободување во споредба со оние деца кои не се атоличари Dogig(32).

Атопијата е честа и распространета и во детската возраст. Правени се мерења на предиктивната вредност на тотален JgE и кожни тестирања како би можело да се предвиди подоцнежниот развој на атопија и преземање на превентивни мерки. Компарирањето на овие тестови во рана возраст не дало некои резултати (Percin(121).

Резултатите добиени од испитувањата направени кај 1099 пациенти од 6-84 годишна возраст кај фамилиа со историја за атопија од страна на Duaine и Jacola et all., (37,75) укажуваат на фактот дека со напредноста на возраста

во овие фамилии се зголемува и атописката предиспозиција. Утврдените атопични одговори може да се фокусирани на имуниот систем или на независното влијание на Т-клетките.

Hill et al.(59) врз база на резултатите кои ги добиле, кога вршеле испитувања на 1004 членови од 230 двогенерациски фамилии, ја испитувале мајчинската можност за атопија на Fc (епсилон) BI-B полиморфизам Leu 181 α Leu183 на хромозомот 11q 13. . Децата кои ја имаат наследено оваа варијанта од мајката се со поголема предиспозиција за атопија/атопичари, чиј број изнесувал вкупно 13 деца (7,37%) од останатите 523 деца колку што биле опфатени во популацијата

Испитувањата извршени од страна на Cookson et all. (25) укажуваат на фактот дека кај пациентите/деца со атописка болест нивото на IgE е еноормно зголемено, а идентификацијата на генската посредност со атопијата е од голема важност во превенција на истите.

Hodgson et all(60) сметаат дека атопичарите се со поголема предиспозиција за алергиска реакција.

Нашите резултати укажуваат дека, во фамилијарната анамнеза, поливалентна етиологија во II група е со застапеност од 81,8%. Испитаниците даваат податоци дека и во потесната или пошироката фамилија се присатни повеќе причинители (форми) за алергија, како и дека повеќе лица се засегнати од истата или слична несакана реакција/алергија.

Резултатите од нашето испитување се совпаѓаат со резултатите дадени од страна на Hill et al.(59), Duaine et all. и Jacola et all (37,75) и Malkolm (99).

Според испитувањата направени од Eibensteiner et al. (40) кои ги испитувале 10 VH фамилиите во однос на атопичноста и нивото на IgE дошле до заклучок дека алергиските специфични антитела кај атопичните индивидуи потекнува од палетата на варијабилни В клетки кои ја провоцираат активацијата на мултипни В - клетка клонови при алергиската сензибилизација. Се смета дека треба во тераписката стратегија да се цели кон клонската елиминација на алерген специфични клетки.

Исто така и при атопични и неатопични пациенти може да бидат произведени заштитни специфични IgE1 i IgE 4 (Kemeny, Ricci (85,126). Од друга страна има неколку неатопични хиперсензитивни нарушувања (кои се надвор од доменот на алерголозите) во кои IgE антителата се чисто патогени.

Дискусија по однос клиничките манифестации и локалниот анестетик по прашалникот

Алергиите се шести по ред причини за хронични болести во Америка, а дури 60% од луѓето со алергија се склони кон развивање на астма. Алергијата може да биде локална и системски инфламаторен одговор на алергенот Wikipedia (2).

Алергиските симптоми се резултат на инфламаторен процес од алерген на кој пациентот има создадено антитела по претходно нивно изложување. Lonnie, Marinkoich(96,104).

Според извештајот даден од страна на Maria A. Curtato de Lafaille et al. (105) клучен настан во патогенезата на алергиите е производство на антитела/на IgE. Тие вршеле експериментални испитувања на животни (глувци), при што во првата фаза создале носечка моноклонска популација на В и Т лимфоцити специфични за одредено заболување, а потоа високото ниво на IgE кое било веќе создадено го стопирале со инфузија на ирегуларни /В CD4 + Т клетки кои припаѓаат на сCD 25 + и CD 25- субпопулациите.

Постојат повеќе влезни врати за внесување на алергенот во организмот. Per os внесувањето на лекот се смета дека е најбезбеден начин на администрација на лекот. Evidence- Based Comentary (43).

Од сите органски системи кожата (50-70 %), Гастро Интестиналниот Тракт (ГИТ) и централниот Нервен Систем (ЦНС) се најчесто засегнати од медикаментозните несакани реакции, а од нив околу 20 % се медикаментозно хиперсензитивни реакции. Bork, Franceti, Patterson, Sites et all, Von Pirquet (18,48,118,144,160).

Анафилактичките- витално загрозувачки реакции се исклучиво ретки со застапеност од 0,004% или 15/ 100 000 лекувани пациенти. Bork, Mellon, Sites et all, Von Pirquet (18,108,144,159).

Резултатите од нашето истражување покажуваат дека; алергиските реакции се изманифестирале на кожа и тоа во 33,3 % на случаи кај првата група или кожа и дишни патишта во 31,0% во првата група и 28,6% во втората група како што реферираат и другите автори. Franceti, Patterson, Sites et all, Von Pirquet (18,48,115,144,159).

Л.А. како агенси се многу безбедни но се случуваат несакани реакции. Во најголем број случаи честопати реакциите се погрешно дијагностицирани од лекарот практичар, а алергиската компонентата му се припишува на анестетикот, без да има реална причина за тоа Schleimed(136).

Според Valuga (9) алергиските реакции на Л.А. се многу ретки и поголемиот дел од реакциите се од психогена и вазовагална природа. Овој факт авторот го изнесува врз база на сопствените сознанија на основа на клиничките знаци на несаканите реакции кои се регистрирани кај вкупно 5018 пациенти.

Иако за локалните анестетици се смета дека се многу безбедни средства и се поретки алергени кои предизвикуваат алергиска реакција, сепак како анамнестичките податоци така и алерготестовите покажуваат дека алергија на локални анестетици сепак постои, кое може да се види во понатамошниот текст.

Итните случаи во стоматолошката пракса генерално се сметаат како ретки, меѓутоа кога таква несакана реакција ќе се појави може да биде опасна по живот. Резултатите од парашалникот кој бил потполнуван од страна на 887 стоматолози (34% од стоматолозите, од 7 области во Англија) укажува дека; 2,6% случаи на несакани реакции отпаѓаат на секој доктор/стоматолог, од кои 1,9% случаи на синкопа, гушење 0,09%, а 0,013 случаи на анафилакса Girdler - Smit(53).

Според анамнестичките податоци манифестација на алергиска реакција при или после примане на анестетик (локален или општ) се појавила во 21,4%(18) случаи од двете испитувани групи. Во однос на овој податок нашите резултати корелираат со податоците на Valuga(9), и Girdler - Smit (53).

Според Naguib et al. (114) општите анестетици и анестетиците од естерски тип на анестетици даваат поголем процент на алергиски реакции, отколку анестетиците кои припаѓаат во амидната група на анестетици.

Нашите резултати не корелираат со податоците на Patterson(115) кој реферира дека во својата 30 год. пракса не се сретнал со брз тип на алергиска реакција.

Според анамнестичките податоци во нашата студија на локален анестетик изреагирале 13% од испитаниците, а во 19% од случаите реакцијата била од некој општ анестетик.

Кај некои испитаници при манифестација на алергиската реакција покрај дадената антишок терапија била потребна и хоспитализација. Соодносот на хоспитализирани лица кај двете групи изнесува 2:1 во корист на II група (првата- 11,9%, а втората 23,8%).

Дискусија за резултатите од испитуваните групи и нивната категоризација според ИР за анафилакса

Заради поедноставување на проблемот како и полесно одредување за понатамошното тестирање сите пациенти ги поделивме во четири групи/категории, според посебно изготвениот и проблемски ориентиран прашалник. Контролната група не е опфатена од категоризацијата според индексот на ризик од анафилакса, бидејќи за такво нешто нема потреба, а и услови за истото исто така.

Како најнеризична група, е I категорија на која спаѓаат 25.0 % од пациентите и во која група не е регистриран ни еден позитивен кожно алерголошки тест, како ни покачено ниво на специфични IgE во ни една од групите, но кај тројца испитаници total IgE беше покачен.

Во II категорија со застапеност од 51,19% на пациентите, при изведување на KAT *in vivo* во еден случај добивме позитивна (+) реакција ((+) *i.d.* тест) на тестираниот анестетик и тоа од I група на испитаници. Во однос на *in vitro* испитувањето исто така се добиени зголемени вредности на специфичен IgE (кај вкупно шест случаи) кон одреден анестетик и тоа од I група на испитаници два случаи (2) од кои еден случај припаѓаше на 1-класа, а вториот од 2-класа. Од II група на испитаници кај четири случаи имаше зголемени вредности на специфичен IgE, двајца од 1-класа и двајца од втора класа. Total IgE кај 15 испитаници од ова категорија беа покачени.

Во III категорија која е со голема ризичност за појава на алергиска манифестација, застапеноста изнесува 21,43% од пациентите, добивме позитивна реакција во три (3) случаи при изведување на KAT (*i.d.*) алерголошки тестирања на анестетици. Во еден од трите случаи реакцијата беше и на двата анестетици од амидната група (Lidocain и Merivacain), а во другите два случаја се работеше само за Merivacain. Исто така кај еден случај кој покажа двојбена реакција +/- на *i.d.* тест со Merivacain и Lidocain, а беше од втората испитувана група со *s.c* DPT се исклучи можноста од позитивната реакција. Покачено ниво на специфични IgE кај испитаниците во ова категорија не добивме, а total IgE во ова категорија беше покачен кај вкупно шест (6) пациенти- сите од II група на испитаници.

IV категорија која се смета како најризична за појава на анафилактичка реакција, е со процентуална застапеност од само 2.38 % . Во оваа група на испитаници кај еден (1) случај од II испитувана група, сите испитувања се позитивни; (+) реакција која се изманифестирала при *s.c* DPT на анестетикот Lidocain, а *in vitro* тестовите покажаа покачено ниво на total IgE и специфичен IgE но кон Merivacain-от и тоа 2-класа. Кај овој испитаник лек на избор беше Merivacain. Во однос на категоризацијата на пациенти според анамнестичките податоци, нашите резултати се сигнификантни со резултатите добиени од испитувањата на Балабанова(6).

Дискусија за резултатите од КАТ (Кожно Алерголошко Тестирање)

Во 1921 година Prausnitz & Küstner го извеле пасивниот трансвер на кожен тест. IgE in Clinikal Allergy, Пеова(65,119).

Solter во 1860 година ја извел и прваат кожна проба при што забележал дека после секој повторен контакт со влакна од мачка се јавувала уртикарија (Испитувањата од страна на Rowe, направени на 600 испитаници (болничарки и студенти) со позитивен анамнестички податок за алергија, покажале дека една третина од испитаниците има алиментарна алергија Иванович (74). Алиментарните алергии даваат промени и во усната празнина. Etesemifar (42)

КАТ иако применети уште пред еден век го издржале тестот на времето (Solter, Blackey, Jadasson и др) и се одржале до ден денешен. Она што ги прави незаменливи КАТ, е можноста да се евидентира поливалентната реактивност на кожните структури при провокација со алерген (суспектен) на Л.А. Битните конструкционални фактори на позитивен кожен тест го чинат : интегритетот на мастоцитот , васкуларниот и неуралниот одговор на организмот.

Кожните тестирања иако не даваат конкретен доказ за алергија овозможуваат корисно тестирање за идентификација на Л.А. кои можат да се користат во идните процедури. Испитувани се 90 пациенти и 45 контроли за споредба . Фреквенцијата на + тестови со гребене биле 13 од 90 пациенти и 12 од 45 од контролата. Тестирањата со гребене не покажале разлика меѓу тестираната и контролна група. Значајно поголем број пациенти (22 од 90) биле со позитивен одговор од испитуваната група, одколку контролата (4 од 45), а 9 пациенти покажале реакции на повеќе од еден агенс. Повеќето позитивни реакции во двете групи биле кај atopични субјекти. Кај 87 од 90 испитувани пациенти кои биле со сомнителна анафилактични реакции на Л.А. ако кожни реакции се (-) барем на еден од тестираните агенсите, дозволена е интраорална апликација на агенсот во иднина. Hadson(60)

По интерпретација на анамнестичките податоци и категоризацијата на пациентите според ризикот од анафилакса, за секој пациент е направен дијагностички програм за најбрза, безбедна и сигурна верификација или негација на можна алергија на Л.А

Основниот стожер во нашиот дијагностички програм го чинат : 1. анамнезата 2. кожните алерголошки тестови со sc DPT како краен продукт на испитувањето и 3. In vitro тестирањето.

Мора да напоменеме дека при испитувањето се водеше сметка за општата здравствена состојба на пациентот и проценетиот висок ризик од анафилакса.

Битен феномен е неспецифичната кожна хиперреактивност и умешноста во интерпретација на лажно позитивните - сомнителни резултати на КАТ. Во нашиот случај КАТ се направени кај двете групи на испитаници, од сите IV категории, а *In vitro* тестовите се направени кај сите испитаници(и контролната група).

Во случаите каде пациентите беа со убедливи анамнестички податоци за алергиска реакција на некој од агенсите кој предизвикал несаканата реакција/алергиска беше подложен и на patch тестирање со цел да се потврди или исклучи истата. Во нашиот случај многу мал број на испитаници беа подложени на овој тип испитување при што беше потврден етиолошкиот фактор за алергија.

Кауррпен(82) извршил тестирање кај лица со дерматитис или екзем кои биле подложени на Patch тест со 2% воден раствор на прокаин хидрохлорид, при што 4,8% дале позитивна реакција.

Локалните анестетици не беа тестирани со овој тип на тестирање, бидејќи таквите тестирања не се многу погодни, треба подолго време за да се прочитат резултатите и накнадно да се продолжи со другите тестови, а сето тоа бара време, стрпливост и материјален трошок.

Prick тестот кој се смета како агресивен и *i.d.* кој е поагресивен тест се направени кај 84 испитаници (испитаниците од двете групи), со еден или два анестетика од амидната група на анестетици во зависност од моменталната расположливост од анестетици како и потребата за истите.

Во 1,19% од случаи од вкупно 84 тестирани пациенти со prick тестот беше добиена +/- двојбена реакција, при што кај тој случај тестирањето во тој момент се смета за завршено (се прекинува) за соодветниот анестетик. Алерголошкото тестирање кај овие пациенти се продолжува со друг тип на анестетик по одреден редослед -шема на тестирање. Кај истиот пациент кај кој беше добиена +/- двојбена реакција после извесно време беше направен scDPT на истиот анестетик и се добија негативни резултати.

Ваквото несовапање на резултатите од тестирањето најверојатно се должи поради тоа што во исто време пациентот беше тестиран на повеќе алергени, ако се тестираат анестетици кои во својот состав содржат вазоконстриктор, а секако несмее да се заборава на изразениот дермографизам кај самиот испитаник/испитаничка. Во тој контекст потребно е да се нагласи дека и успешноста за интерпретирањето на тестот игра многу важна улога.

Нашите резултати се во корелациски сооднос со резултатите за несовапање од резултатите со тестирањата кои се реферирани од други автори од литературата Klein и Gall-(89), Brown et al(19), Vervloet и Gall (153,52);

кои при повторно тестирање на некој од тестираните анестетици добиле негативни резултати.

Klein и Gall-(89) реферираат случај на 45-годишна пациентка кај која е регистриран одложен тип на хиперсензитивност-IV со манифестација на еритем и јадеж еден ден по апликација на субкутана инјекција на локален анестетик кој содржел Mepivacain и Metilparaben. После patch тестирањето добиен е + тест на Mepivacainot и одложена сензитивна реакција со s.c. тест, а негативен тест на метилпарабенот. Интересно е и тоа дека пациентката покажала + сензација на lidocain компонентата на која претходно била изложена.

Исто така и Waserfalend(154) регистрирал одложен тип на хиперсензитивна реакција кај пациент со историја на алергиска реакција на локален анестетик.

Brown et al(19)- реферираат за случај кој бил со комплетна медицинска историја за алергија на локален анестетик (при што брзо реагирал со кожен исип и чешање околу 36 часа по третманот). И по тестирањето со комерцијална формулација на локален анестетик дал одложен тип на хиперсензитивна реакција. Дополнително било направено тестирање со Lidocain при што резултатите биле (-). Според тоа заклучиле дека алергенот бил од непозната супстанца со комерцијална локална анестетичка формулација.

Vervloet и Gall (153,52) вршеле иследување кај 28 пациенти со податоци за несакани ефекти на Л. А. кои биле евалуирани во тригодишен период. Губиток на свест било регистрирано кај 8 пациенти, кожни реакции кај 9, вагални кај 8 и кај останатите 3 пациента други реакции. Испитувањето овозможило селекција на толерантни анестетици кај сите пациенти. Реекспозиција со анестетикот се случила кај 19 пациенти во период од 16-50 месеци по првата експозиција, а во период 5,5 години имало 6,8 +/- резултати од првата реакција. Ниеден пациент не развил секундарна реакција.

А Хајн (58) покрај системските провоцирачки тестови изведени на 58 пациенти хоспитализирани за идентификација на агенсот кој претходно дал тешка алергија или псевдоалергиска реакција на медикаменти и Л.А. вршел и плацебо тестирање.

Според добиените резултати од КАТ на Mepivacain, добиени се два позитивни i.d. теста.

Нашите резултати го потврдуваат фактот дека и Mepivacainot може да предизвика алергиска реакција, кој факт се потврдува со испитувањата од страна на Hein et all (58) Hein et al.- вршеле испитувања кај 26 пациенти при што

биле добиени следните резултати: 4 испитаници реагирале на орална и субкутана провокација (3 на penicillin и 1 на merivacain).

Fisher и Gracham (45) во една своја студија при тестирање на 27 пациенти со локален анестетик, добиле еден случај со вистинска алергија на тестираниот анестетик.

Escolano et al(41)- вршеле една студија кај 35 пациенти при што користеле кожни тестови со три анестетика (Procain 2 %, Lidocain 2 % i Merivacain 1 %). Резултатите биле негативни, освен кај еден пациент каде се потврдила алергијата на анестетикот причинител за несаканата реакција.

Дека алергиски реакции, иако ретки сепак постојат, реферираат и други автори: Escolano et all (41), Gall et all (52), Le Sellin et all (93), Fisher M M, Bowey CI (46), Fisher i Graham (45) и др.

Escolano et al,(41) вршеле испитувања кај 35 пациенти кај кои биле испитувани Л.А. и тоа Procain 2% Lidocain 2% и Merivacain 1% без вазоконстриктор со i.d. и провокативен тест. Еден од пациентите кој бил анамнестички алергичен на Hostacain и бил тестиран на истиот; дал + реакција на i.d. тест во разредување од 1:10. Кај него е прекинато понатамошното тестирање. Вкрстена реакција постои помеѓу пациенти алергични на метаболитите на парааминобензоева киселина и естерскиот тип. Исто така и меѓу алергични на морска храна и i.v. контрасти. Застапеноста на алергиски реакции е со следната дистрибуција/честота;

- антибиотици се со 2,6 % застапеност,
- локални анестетици 0,7 %
- другите агенци се со застапеност од 2,8 %.

Gall et al. (52) според добиените резултати од својата студија во која биле испитувани 177 пациенти (односно 187 случаи) со анамнестички податоци за суспектна алергиска манифестација на Л.А. реферираат дека алергиските реакции на локални анестетици се екстремно ретки , само во шест/6 случаи од тестираните пациенти дале позитивна реакција на анестетик од амиден тип.

Le Sellin et all (93) во една своја студија реферираат дека се работени 25 тестирања за провокација при што се сретнале со добра толеранција кон Л.А., вклучувајќи тука и пациенти кои анамнестички презентирале сериозни пореметувања на Л.А. Само во еден случај после 45 минути од давање на анестезија се јавил оток на рака. Повеќето алергиски реакции на лидокаин се благи но во еден случај се јавил генерализиран ексфолиативен дерматитис по употреба на Л.А.

Испитувања се вршени на 202 пациенти од страна на Fisher M M, Bowey CI (46) со провокативно (прогресивно) испитување при што четири пациенти покажале брз тип на реакција, а четири случаи биле со одложен тип

Fisher i Graham (45) од испитуваните 27 пациенти со позитиви анамнестички податоци за несакани реакции на Л.А.само кај еден пациент забележале вистинска алергија.

Нашите резултати не корелираат со резултатите дадени од Dru I и Jeynadier F (35), кои сметаат дека несаканите ефекти од Л.А. се симптоми на токсичност и дека биолошките испитувања за провокација на алергиска реакција во блага форма се бесцелни и скапи. Имајќи го во обзир нивниот минорен број на испитувани пациенти (7) кои биле опфатени во студијата, сметаме дека тој факт неможеме да го земеме за апсолутно точен.

При тестирањето со Lidocain добиени се два позитивни i.d. тестови и еден (+) дозен тест од вкупно 84 испитаници кој процент изнесува 3,5%..

Во врска со чисто лидокаински препарати во 33 год. период CSM бележи 32 вистински алергиски одговори од кои осум неспецифични А.Р., 13 анафилактички реакции вклучувајќи две фатални, 10 анафилактоидни реакции и една од Тип I хиперсензибилна реакција. Од комбинираните продукти кои содржеле lidocain CSM регистрирал вкупно 41 реакција во истиот период Ball(7).

Во една студија работена од Dukas (36) реферирани се 13 случаи за смртност кои се должат на локални анестетички средства од кои пет на Lidocain, а перинатална смрт била забележана три пати во една серија од 885 случаи во акушерството со епидурална анестезија од Lidocain

A Ball (7) известува за еден случај со алергиска реакција на lidocain каде и кожните "in vivo" prick i id тест биле позитивни, а истите се негативни на Prilocain кој спаѓа во истата аминокгрупа со Lidocain-от.

Испитувања биле вршени кај родилка со историја за алергија на Л.А. кај која се направени кожни тестови(patch) на Lidocain, Mepivacain, Bupivacain и Lidocain без презерватив при што се добиени + тестови на сите анестетици кои биле испитувани. Како замена на овие анестетици бил користен Difenhidramin при што немало несакани реакции, а била овозможена и соодветна аналгезија. После еден месец од породувањето се направени провокативни тестови на истите анестетици при што се добиени + тестови на Lidocain, Mepivacain и Lidocain без презервативи и негативен тест на Bupivacain. Defenhidraminot е адекватна замена за Л. А. кај пациенти со историја на хиперсензитивност на Л. А.Horikawa et all.(62)

Нашите резултати во однос на алергиска реакција на Lidocain се во корелациски сооднос со со испитувањата дадени од страна на: Ball(7), Beaven, Dukes(11,36), Horikawa et all.(62).

Дека алергиските реакции на Л.А. сепак постојат, но се со застапеност од многу мал процент, - 1 % или помалку од 1 %, од другите несакани реакции кои се изманифестирале-псевдоалергиски, наведуваат авторите: Wilson et all(156,) i Maridale(106), Vervloed - Pradal (153,) i Zürher & Krebs(160), чии што резултати не корелираат со нашите резултати.

Според d'Athis (27) несаканите реакции од Л.А. се повеќе од токсична природа отколку од алергиска, но податоците со кои се располага укажуваат дека процентот на алергиските реакции се зголемува.

A W Wilson et all (156) сметаат дека вистинска имунолошка реакција претставува само 1% од несаканите реакции на Л.А., а според Marindale (106) помалку од 1%.

Според Zürcher i Krebs (160) во 60- тите се регистрирани случаи на уртикарија каде што локалната анестезија била причина за истата и тоа со 3% застапеност, а во 1992година, таа застапеност била 8 % од 100 % на случаите на сите кожни реакции на лекови. Меѓу нив бил изолиран случај на Анархилaxis (уртикарија) кој завршил со егзитус.

Millgton (110) реферира дека приближно околу 2.000.000. Л.А. дневно се користат во светот, а 2,5-10% од пациентите се со искуство на несакани реакции чија вредност е 10 пати повисока од онаа во медицината за истите лекови.

Инцидентноста за појава на несакани реакции според Vervloet и Pradal (153) во Франција е од 2-3% на локални анестезии (најчесто колапс). Вистински алергиски реакции се исклучително ретки, помалку од 1% од сите реакции.

Нашето *iv vivo* тестирање укажуваат на фактот дека алергиски реакции сепак се случуваат и на Л.А. а тоа го потврдуваат добиените (+) позитивни тестови на некој од испитуваните анестетици. Во конкретниот случај позитивни тестови се добиени кај пет случаи, односно во 4,8% на пациентите кои беа подложени на тестирањето.

Исто така во литературата се изнесени и други податоци за алергија на Л.А. од повеќе автори како на пример:

Од 443 вработени во фармацевтската индустрија "Пролет" на кои им се вршени испитувања според Служич и сор. Од вкупно 57 испитаници кои покажале преосетливост на медикаменти 23 биле со преосетливост на Л.А. или 5% изразено во проценти Царчев(22). Исто така во однос на извршените кожни проби со прик-методата на преку 250 000 направени кожни проби

според Спужич анафилактички реакции настанале во шест случаи, од кои една завршила со летален исход Царчев, Корач(22,90).

Le Sellin и сор(93) , како и Fisher - Graham(46) реферираат дека при тестирањата со локални анестетици кај 25 случаи односно 27 , во еден случај се сретнале со алергиска реакција што го потврдува фактот дека алергиски реакции на локални анестетици постојат.

Melamed, Fisher-Graham (102, 45) препорачуваат да се користат чисти анестетици кои во својот состав нема да имаат конзерванс за кој сметаат дека може да даде алергиска реакција. Нивните испитувања покажале дека пациентите реагираат на презервативот а не реагираат на истиот анестетик на кој изреагирале кога истите биле со презерватив тестирани. Естерскиот тип на анестетици не е испитуван. Забните полнења произведени во USA од 1984 година не содржат metal paraben во својот состав Roit(130).

Бидејќи сериите на анестетички средства се со додатоци (конзерванси стабилизатори и др.) во случај ако тестот бил позитивен на тоа средство најдобро да не се применува.(тоа средство/анестетик ќе даде алергиска реакција при следната примена).

Некои автори сметаат дека секогаш кога постои можност, најдобро е да се користат анестетици без презервативи (бидејќи можноста од реакција на нив постои) заради побезбедна анестезија Fisher-Bowey(47).

За таков случај на силно изразен дерматитис на абдоменот известуваат и Fine PG и Digman DL (44) при една интервенција каде што е користен метилпарабенот како конзерванс на Л.А. Контраефектите може да се појават како резултат на додавањето на вазоконстриктот во анестезијата. Локалните анестезии дадени интравазално можат да предизвикат несакани ефекти, кои може да бидат од локален и општ карактер, како резултат од КВС и РС.

Нашиот резултат покажува корелација со тврдењата на повеќе автори од литературата, како што се: Mise, Fine - Digman , Ball, i Kazik (111,44,7,83) кои наведуваат слични примери од својата пракса, при што имаат сретнато позитивна реакција на еден од двата тестирани Л.А. кои спаѓат во истата хемиска група на анестетици.

scDPT претставува тест со висока ризичност, квалитет на "златен стандард" и како клучен доказ за алергија на локални анестетици. Тестот на изведување е рефериран во детали од страна на авторите Vervloet & Pradal(153).

Поради својата специфичност и висока ризичност, тестот се смета како најверодостоен за потврдување или отфрлање, исклучување на можноста за алергиска реакција, а за реализација на нашата цел овој тест е изведен и кај одреден број на пациентите од категоријата со висок индекс на ризик. Но пред да се пристапи кон изведувањето на DPT кај било кој пациент претходно мора да бидат изведени KAT (prick i.d.) кои неопходно е да бидат негативни.

Тестирањето е извршено со два анестетика и тоа од амидната група на анестетици: Lidocain и Merivakain, за кои се смета дека се со многу мала алергена компонента, и ризикот од појава на евентуална алергиска реакција е многу мал или воопшто непостои.

Со Lidocain-от се тестирани вкупно 72 испитаника или 69,2%, при што во еден случај после дадена анестезија се изманифестира одложен тип на алергиска реакција, а со Merivakain-от тестирани се 93 пациенти или 89,4% при што тестовите беа негативни.

Во литературата постојат бројни автори, кои ги изнесуваат своите податоци во врска со добиените резултати од сопствените испитувања.

Meу нив се; Troise и соработниците (147)(Thomson(145) вршеле кожни тестирања и дозен тест кај 386 пациенти, кои биле тестирани со амиден анестетик кој претходно бил ослободен од презервативи и вазоконстриктор. При ова тестирање ги добиле следните резултати: 13 пациенти покажале позитивен кожен тест- 10 со + prick тест, а три со i.d. тест. Осум од пациентите кај кои тестовите биле негативни се пожалиле на некои клинички симптоми. Резултатите покажале дека кожните тестови и дозниот тест кај пациенти со претходна историја на несакана реакција (или висок ризик) се безбедни и доволни за реална идентификација на локалниот анестетик кој може да се толерира.

Gaal (52) вршел испитувања кај 177 од 197 случаи со историја на несакана реакција по апликација на истите лекови на кои се пријавувани реакциите. Како дијагностички методи кои биле користени при ова испитување се prick, i.d. и дозни тестови со локални анестетици, а кај некои случаи и радиоимунолишка проценка на специфичното ниво на IgE. Кај два пациенти е дијагностициран брз тип на алергиска реакција која не била поврзана со IgE посредство, но како и да е и во двата случаи биле детектирани неспецифични IgE, а кај еден пациент е докажан одложен тип на алергиска реакција.

Иако локалните анестетици добро се поднесуваат/толерираат, може понекогаш да провоцираат непријатни реакции од разни типови и јачина. Направена е студија во седум одонтолошки центри (јавни и приватни) при што се следени вкупно 5018 пациенти кај кои е дадена анестезија. Кај 25 од нив (0,5 % од проследените) се јавиле непријатни реакции, а кај двајца биле добиени позитивни реакции при самото алерголошкото тестирање (правеење на кожните тестови и дозно провокативниот тест). Baluga (8)

Ruzicka et all (133) вршеле кожни и subcutani тестирања кај 104 пациенти со позната контактна алергија на Л.А.при што анестетиците од амиден тип не предизвикале кожна реакција со исклучок на Бутанилкаинот, за разлика од Прокаинот кој покажува естерска структура.

Постојат литературни податоци во однос на тоа, кои тестови се порелевантни да се користат за идентификација на алергиската реакција.

Некои автори врз база на своите испитувања предлагаат да се исклучи i.d. тест како би се скратила процедурата за провокативен тест. Berkun et all.(15).

Во однос на тоа кој тип на кожни тестирања (prick или i.d.) е поквалитетен за верификација на хиперсензитивност, вршени се истражувања во четиригодишен период кај 212 пациенти над десетгодишна возраст од страна на Fisher и Bowey(47). Резултатите покажале 93% согласување помеѓу prick и i.d. тест, а како резултатите ќе бидат дијагностицирани зависи од дијагностичкиот критериум на позитивност. Во случај на сомневање кој од тестовите да биде употребен, потребно е да се направат и двата теста.

Според испитувањата со in vivo тестови кај 251 атопични пациенти заклучле дека можно е да се потврди дека употребата на тестираните лекови е во корист на негативните резултати како мала можност да се вклучат анафилактички-анафилactoидни реакции за време на анестезијата. Lorenzi et all.(97)

Користењето на кожните тестови најбезбедно го индицираат лекот/анестетикот кој може да биде употребен за анестезирање. Escolano et al(41).

s.c. DPT тест завршува со издавање на медицинска белешка (давање на извештај) за тестираниот анестетик во која стои : дозволена е употребата на анестетикот што е тестиран со (sc) DPT, што не значи дека и после извршениот i.d. тест, не е можна апликација на анестетикот што е испитуван, а при тоа резултатите биле негативни. И покрај негативно добиените

резултати од DPT неможеме никогаш да бидеме апсолутно сигурни и да се потпремене на резултат од тестот , како и во исходот по апликацијата на анестетикот, бидејќи ризикот од последователна алергиска реакција кај тестираните лица не е поголем ризик отколку кај оние пациенти на кои не им се извршени тестирања.

Некои автори (Mellanin K i Kalimo K (98) предлагаат п.о. (per os) или локално предтретман/припрема пред употреба на Л.А. во случај каде имало кожен еритем при што е можна превенција од реакција, додека припремата со орален аспирин може да ја поттикнува реакцијата.

Најн (58) покрај системските провоцирачки тестови изведени на 58 пациенти хоспитализирани за идентификација на агенсот кој претходно дал тешка алергија или псевдоалергиска реакција на медикаменти и Л.А. вршел и плацебо тестирање.

Гледано од аспект на имунизација , секое тестирање кое има за цел да испровоцира една кожна манифестација во блага форма , може да предизвика и сензибилизација на тестираното лице, особено ако се работи за атопичар.

Непобитна е важноста за предпазливост во однос на временскиот интервал од извршеното алерголошко тестирање и апликација на анестетикот кај пациентот, кој интервал треба да е што помал.

Дискусија за резултатите од *in vitro* алерголошкото тестирање

Имуниот одговор мобилизира систем на ефекторни молекули кои што имаат влијание (учествуваат) на остранивањето на а/г преку различни механизми. Генерално ефекторните молекули индуцираат локален инфламаторен одговор кој што ги елиминира а/г без екстензивно оштетување на ткивото на домаќинот. Под одредени околности како и да е овој инфламаторен одговор може да предизвика оштетување што резултира во оштетување на ткивото па дури и смрт. Овој несоодветен имун одговор е наречен како хиперсензитивност или алергија.

Golden, Wilson(57,156) во своите студии сугерираат дека IgE антителата, произведени било преку природно изложување на организмот или при имунотерапија може да имаат заштитна улога.

Сите IgE тестови (*in vitro*) се прават да го одредат нивото на Ig во крвта (Jan Nisslk 77). Како и да е иако се поскапи овие тестови не предизвикуваат никакви компликации и се погодни кај пациентите со висок ризик за анафилакса и атопија (Enciklopedia, Smith, Van Dellan - Gleich (39,140, 150).

Извештаите дадени од страна на Kimura et all(87) укажуваат дека 15% од пациентите (вкупно 40) со историја за алергија, при орално хируршка интервенција покажале 50% хистаминско ослободување за време на давањето на анестетичкото средство (propofol и midazolam-ketamine). Хистаминското ослободување било пратено со плазма-хистаминско ниво во период од 0,5; 1; 3; и 5 минути пред и по администрација на анестетикот. Кај некои од пациентите имало хистаминско ослободување и после трахеална интубација.

Во трудот на Царчев и сор. (22) се правени "*in vitro*" тестови на локални анестезии се работени со Шелиевиот тест.

In vitro тестирањето преставува ELISA тест за детерминирање на специфичните IgE антитела присутни во човековиот серум. Тестот е многу прецизен, софицистиран, а читањето на резултатите е компјутерско, така што и најмалото количество на антитела во серумот ќе биде регистрирано. Во зависност од нивото на антитела ќе се регистрира и класата на која припаѓаат истите. Колку што е повисока класа толку е поголемо нивото на антитела, а и можноста за манифестација на алергиската реакција при следното аплицирање на анестетикот е поголема. При овој метод на тестирање нема ни минимални услови во кои би биле инволвирани надворешни фактори (пациент, лекар) за точноста на отчитувањето на тестот.

Со *in vivo* тестирањата во нашата студија извршени се испитување за нивото на total IgE како и нивото на специфични IgE на Mepivacain и Lidocain.

Total IgE (вкупното ниво на IgE) е мерен кај сите три испитувани групи.

Од вкупно 27 пациенти кај кои Total IgE е покачен, двајца припаѓаат на контролната група во која според анамнестичките податоци не постои алергија на било каков агенс. Оваа покачување може да биде протолкувано како резултат на некоја одбрана на организмот од паразитарна инфекција или друга причина.

Не секогаш зголеменото ниво на total IgE значи дека организмот има создадено специфични имуноглобулини кон одреден анестетик со кој претходно организмот дошол во контакт, како што и не значи дека истиот тој организам нема да создаде специфични антитела. Врз основа на зголеменото ниво на total IgE неможе да судиме кој анестетик е побезбеден се дури не се испитат и специфичните имуноглобулини кон одреден анестетик.

Од вкупно 104 испитаника кај кои е извршено тестирањето во 5,7% од случаите има позитивни вредности на специфичен IgE за Mepivacain, а 0,9% за Lidocain и тоа со ниско ниво на специфични IgE т.е. 1-класа. Четири од шесте испитаници со позитивни вредности за специфични IgE на Mepivacain припаѓаат во 2-класа. Тоа значи дека организмот веќе има создадено антитела против соодветниот анестетик и можноста за последователна алергиска реакција при апликација на анестетичкото средство и тоа како постои. Во сите вакви случаи конкретно инволвираниот анестетик пожелно е да не се користи (до третата класа). Дури се препорачува и припрема на пациентот пред интервенција, која припрема треба да биде сочинета од тим на лекари; имунолог или алерголог, матичен лекар и стоматолог.

Кога нивото на специфични антитела припаѓаат во трета класа и повисоко апсолутно се исклучува користење на тој анестетик- пациентот има алергија на тој анестетик.

Некои автори препорачуваат медикаментозна per os припрема пред апликација на анестетикот (Mellanin K и Kalimo K (98), а други и медикаментозната терапија со два антихистаминика. Кај високоризичните пациенти може да се направи и венепункција и да се вклучи инфузија со физиолошки раствор и кортико препарати Атанасов (5).

Во ниедна од групите каде беше тестиран Procain нема зголемено количество на специфичен IgE кон соодветниот анестетик.

Резултати од клиничката проценка на тестовите

Бидејќи пациентите кај кои беше извршено оваа испитување беа поделени во три групи, со или без различни анамнестички причинители за настанување на несакани - алергиски реакции испитана е евентуалната можност за корелација меѓу локалните анестетици и резултатите од двата вида на тестирање.

Со цел да видиме дали има некаква асоцијација помеѓу вредностите на total IgE in vitro и испитаниците од дефинираните испитувани групи, направена е анализа на односи со Pearson-oviot χ^2 тест кој покажа дека корелација (асоцијација) постои ($\chi^2 = 6,32$ df = 2 p = 0,0424).

Статистички сигнификантна зависност (корелација, асоцираност) во однос на покачениот вредности на total IgE in vitro помеѓу испитаниците од првата група и контролната група нема, но меѓу втората и контролната група има.

Покаченото ниво на total IgE in vitro според анализата со Odds ratio претставува сигнификантен ризик фактор за појава на алергија кај II група (атоличарите).

Во нашите испитувања не добивме статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу покачените вредности на total IgE in vitro и специфичен IgE Merivacain и Lidocain, како ниту позитивните тестови од in vivo KAT и in vitro тестирањата.

Во врска со тоа дали постои корелација меѓу in vivo и in vitro испитувањата правени се иследувања и од други автори (иако нивниот број е мал). Исто така in vitro тестовите не се совпаѓаат со нашите, а некои од нив веќе го изгубиле своето значење (не се користат) така што некој соодветен корелациски сооднос не може да направиме.

Smits et all (140) при иследување кај 100 испитаница на двата вида тестирања добиле комаративен сооднос во 89% на случаите кога KAT било со силно позитивна реакција (+++), а кога KAT бил (-)компаративноста била помала од 1%. (in vitro тестот што е работен е врз база на хистаминско ослободување).

Сличен труд е работен од страна на Ежова и сор. (38) на 98 пациенти со упат на позитивна анамнеза паралелно со двата теста ("in vivo" и "in vitro"). Само кај 36 пациенти има добиен синхронизиран позитивен одговор со двата теста.

Bircher et all.(16) реферираат за еден случај на одложена алергиска реакција по примена на локален анестетик-Lidocain. По извршените *in vivo* и *in vitro* алерготестови се потврдила алергијата на истиот анестетик, при што се добиле вкрстени реакции и на други анестетици од амидната група (Bupivacain, Merivacain, Prilocain), и естерската група(Benzocain, Procain, Tetracain). sc DPT на Articain не дал позитивна реакција.

При компарација на нашите резултатите добиени од КАТ на Merivacain и специфичните IgE на Merivacain, дојдовме до многу интересен податок. Кај истиот пациент при scDPT добиен е негативен алерготест, а *in vitro* тестирањето беше со покачено ниво на специфични IgE.

Несаканите/итни (невообичаени) реакции во стоматолошката пракса генерално се сметаат за ретки, меѓутоа кога таква несакана реакција ќе се појави може да биде опасно по животот на пациентот (Bercun et all, Robert Stoelting(15,131).

ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на литературните податоци за појава на алергиски реакции на локални анестетици, како и добиените резултати од нашето испитување, дојдовме до следните заклучоци:

1. Иако се сметаат за многу ретки, алергиски реакции на локални анестетици сепак постојат. Врз основа на нашите KAT *in vivo* алерголошки тестирања на локални анестетици, процентуалната застапеност на истите изнесува 4,8 %, а од *in vitro* тестирањето во 3,8% од испитаниците имаше зголемено ниво на специфични IgE.

2. Иако анамнестичките податоци за алергија одат во прилог на atopичарите, KAT *in vivo* и *in vitro* тестовите покажаа дека не постојат значајни статистички сигнификантни разлики помеѓу испитаниците за predisпозиција кон алергија .

3. Во случаите каде анамнестичките податоци одат во прилог на суспектна веројатност за анафилакса, висок индекс на ризик за анафилакса (IP) и atopичари, се наметнува потребата од *in vivo* и *in vitro* алерголошко тестирање, бидејќи, колку што е поголема класата, толку е поголема и можноста од анафилакса.

4. Од испитувањето што го спроведовме, најчесто применуваните анестетици во стоматологијата се Lidocain-от со 87,5% и Mepivacain-от со 97,1% застапеност за кои неможе да се даде апсолутна сигурност дека се најбезбедни анестетици, бидејќи како што нивниот процент на застапеност се зголемува така и алергиски реакции на истите се јавуваат.

5. Добиените резултати од *in vivo* KAT и *in vitro* тестирањето покажаа дека не постои вкрстена реактивност помеѓу Mepivacain-от и Lidocain-от. Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу позитивните резултати на Mepivacain и Lidocain.

6. Според добиените резултати од нашето испитување се покажа дека постои статистички сигнификантна зависност (корелација, асоцираност) во однос на покачените вредности на total IgE *in vitro* помеѓу испитаниците со atopиска констелација и испитаниците без анамнестички податоци за алергиска реакција.

7. Исто така покачените вредности на total IgE in vitro претставува сигнификантен ризик фактор за појава на алергија кој ризик е за 1,5 пати поголем кај atopичарите во однос на другите испитаници.

8. Добиените резултати од in vitro испитувањето покажуваат дека нема статистичка сигнификантна зависност (корелација) помеѓу покачените вредности на total IgE in vitro и специфичен IgE Merivacain и специфичен IgE Lidocain кај испитаниците, како и помеѓу позитивните резултати на Merivacain in vivo и специфичен IgE Merivacain in vitro и Lidocain in vivo и специфичен IgE Lidocain in vitro.

9. За точна интерпретација на КАТ-и неопходно е строго придржување кон техничките пропозиции за изведба на истите.

10. Временскиот интервал меѓу КАТ и апликацијата на анестетичкото средство треба да е што покус како и помеѓу sc DPT и in vitro испитувањата, бидејќи не е исклучена можноста од сензибилизација при самото тестирање.

11. Од КАТ, DPT останува како тест на " златен стандард", меѓу останатите КАТ тестови, со најверодостојни резултати но не значи дека пациентот после- "DPT " не е со помал ризик од последователна алергиска манифестација отколку целокупната популација.

12. Кај испитаниците кај кои при некое од тестирањето се добиени позитивни тестови или покачено ниво на специфични ИгЕ, поготово ако се со atopиска дијатеза потребна е премедикација пред апликација на анестетикот. И покрај најсоодветната "леге артис " извршена премедикација пред самата апликација на анестетикот, постои можност од појава на алергиска реакција во самиот тек на апликација на анестетикот, па затоа секогаш треба да имаме при рака анти шок терапија.

13. Кај високоризичните пациенти за анафилакса, пред апликација на анестетичкото средство покрај претходно дадената премедикација, потребна е и апликација на интравенска канила како можност за интравенско давање на антишок терапија во случај да се изманифестира алергиска реакција. (при анафилактичен шок крвните садови се колабирани и тешко се наоѓа вена).

14. Врз основа на нашите сознанија од in vivo тестовите го преферираме DPT тест а, од in vitro тестовите ELISA тестот за одредување на специфични IgE.

Литература:

1. Alegreti N , Andreis I, Culo F, Marusic. M, Taradi M. Imunologija. Školska knjiga, Zagreb, 1989.
2. Allergy and immunoglobulin E. From Wikipedia, the free encyclopedia.
3. American Academy of Allergy. Annals Allergy. Volume 83, December, 1999.
4. American Academy of Allergy and Immunology. Executive Committee Members, Position statement: The use of in vitro tests for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol, 1992; 90(2): 263-267
5. Атанасов Т.Д. Неотложна и Спешна Стоматология. Ормед прес. Софиа. 2003.
6. Балабанова-Стефанова М. Хиперсензитивни кутани реакции на β-лактамски антибиотици. Докторска дисертација Скопје 1996.
7. Ball IA. Allergic reaction to lignocaine. Volume 186, no.5, March 13 1999.
8. Baluga JC, casamayou R, carozzi E, Lopez N, Anale R, Borges R, Alvarez E, Baez C, Cedres C, Guelfi C, Larrosa H, Sassi R, Polero Y. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? Allergol Immunopathol (Madr) 2002 Jan-Feb; 30 (1): 14-9.
9. Baluga JC. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? Rev Alerg Mex. 2003 Sep-Oct; 50 (5) : 176-81.
10. Bazin H, Rousseau J. Les immunoglobulines, dans Charpin J. Allergologie 1986;25, Flammarion-Me'dicine-Sciences, Paris.
11. Beaven MA: Histamine, the classic histamine-blockers (H1 inhibitors), N engl J Med 294: 320-325, 1976.
12. Benacerraf B. Role of MHC gene products in immune regulations, Science 1981, 212:1229.
13. Bennich H, Johansson G.O. Structure and function of human immunoglobulin E, Adv in Immunol 1971, 13:1.
14. Benveniste J. Hypersensibilite' imme'diate dans Charpin J. Allergologie 1986, 73 Flammarion -Me'dicine-Sciences, Paris.

15. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Astma Immunol*, 2003 Oct; 91 (4) 342-5.
16. Bircher AJ, Messmer SL, Surber C, Ruffli T. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis* 1996 Jun; 34 (6): 387-9.
17. Bircher AJ, Haldimann D, Hampik, Langauer S. Lymphocyte proliferation and sulfidoleukotriene release test (CAST) in hypersensitivity to β -laktam antibiotics. 16 th ESASI, Madrid, June 1995 (abstract)
18. Bork K. Cutaneous side effects of drugs. WB Saunders company, Philadelphia, 1988, Bruinsma W. A guide to drug eruptions. The European File of Side Effects in Dermatology, Amsterdam, 1990, 5th ed
19. Brown Rs, Paluuvoy S, Shoksi S, Burgess CM, Reece ER. Evaluating a dental patient for local anesthesia allergy. *Compend Contin Educ Dent* 2002 Feb; 23(2): 125-8, 131-2, 134 passim; quiz 140.
20. Bruinsma W. Guide to drug eruptions. The European File of Side Effects in Dermatology, Amsterdam, 1990, 5th ed.
21. Bruynzeel DP, Von Blomberg- Van der Flier M, Scheper RJ et al. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica* 171: 1985, 429-434.
22. Царчев П, Чортановски Љ, Димитровски О. Дијагностичко - тераписки дилеми при суспектни алергични реакции на локални анестетици. *Макед. Мед. Прегл.* 1996; 50 (супл 23) : 122
23. Цветанов В. Алергиски болести- лекување. *Медис-информатика, Скопје*, 1998.
24. Church MK, Shute JK, Sampson AP: Mast cell-derived mediators. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW et al., editors: *middletons and practice*, ed 6, St Louis, Mosby 2003, pp 186-209.
25. Cookson, William O.C.M.; Moffatt, Miriam F. The genetics of atopic dermatitis. *Genetics and epidemiology Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*(5):383-387, October 2002.
26. Czech W et al. IgE autoantibodies in atopic dermatitis occurrence of different antibodies against the CH4 epitopes of IgE. *Allergy* 1995; 50: 243-248
27. d'Athis F. Risks associated with the use of local anesthetics. *Phlebologie*, Jan 1989; 42; 1, 21 - 5; discussion 26-9
28. Dekaris D, Culo F. *Klinička imunologija u nas*. Medicinska biblioteka, Zagreb, 1990.

29. De Weck AL. Allergische und pseudo-allergische Arzneimittelreaktionen-
Pathophysiologische Mechanismen. *Allergologie* 8, 1985, 319-324
30. De Weck AL, Stadler BM, Urwyler A, Wehner HU, Bühlmann RP. Cellular
Allergen Stimulation Test (CAST) – A new dimension in allergy diagnostics.
ACI News 1993; 5: 9-14
31. Di Piro JT and Stafford CT, Allergic and Pseudoallergic Drug
Reactions, "Pharmacotherapy A Pathophysiologic approach, 3rd ed, tamford
CT: Appleton and Lange, 1997, 1675-88.
32. Dogig S, Richter D, Benko B, Živčić C J Roas M, Nogalo B, čepelak I, Dogig
M. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic
children in north-west Croatia. Doi: 10. 1515/cclm. 2006. 092.
33. Donato R MD., A Gutierrez MD, Pinilla V MD, Tinta M MD.,
Campos.Alliagata DDS, Balgiano A PhD. CAMI Centro de Alergia y
Medicina Immunologica Martinez. Buenos Aires Argentina.
34. Doule A. K, Goepterd J. S. An allergi to local anesthetics? The consequences
of a misdiagnosis. *Journal of Dentistry for children*, march – april 1989; 103-
106.
35. Dru J., Jeynadier F. Minor Aoxic effects of local anesthetics. 7 cases
(author's transl). *Novv Presse Med*, May1980; 9:20, 1427-9.
36. Dukas MNG., Meyler 's side effects of drugs. *EXCERPTA MEDICA* 1980.
37. Duaine R. Jackola, Lisa K. Pierson- Mullany, Lisa R. Daniela, Edgard
Corazalla, Andreas Rosenberg and Malcolm N. Blumenthal. Robustness Into
Advanced Age of Atopy-Specific Mechanisms in Atopy- Prone Families. The
Asthma & Allergy Center, University of Minnesota Medical School,
Minneapolis
38. Ежова Н, Цветанов В, Милковска С. Можна објективизација на
пречувстви-телноста на локалните анестетици. Зборник на резимеа
од Првиот конгрес на пнеумофтизиолози на Р.Македонија со
меѓународно учество, Огешево, 1994; 74.
39. Encyclopediia. Accenture March Play Championship. February; 19-25,
2007 The Gallery Golf Club at Douve.
40. Eibensteiner P, Spitzauer S, Steinberger P, Kraft D, Valenta R.
Immunoglobulin E antibodies of atopic individuals exhibit a broad usage of
VH- gene families. departement of Pathophysiology, Institute of Medical and
Chemical Laboratory. Diagnostics, University of Vienna, Vienna General
Hospital, Austria.
41. Escolano F, Aliaga L, Alvarez J, Alcon A, Olive, Olivie A. |Allergic reactions
to local anesthetics| *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1990 May-Jun; 37(3): 172-5.

42. Etesemifar M und Wüthrich B. Jge- mediated food allergies including oral allergy syndrome in 385 patients. *Allergologie* 21, N^o 9, 451-457.
43. Evidence- Based Commentary. 2002
44. Fine PG., Dingman DL. Hipersensitivity dermatitis following suction – assisted lipectomy:a komplikation of local anesthetic. *Ann Plast Surg*, Jun 1988; 20:6, 573-5.
45. Fisher MM, Graham R. Adverse responses to local anesthetics. *Anaesth Intensive Care*, nov 1984; 12:4, 325-7.
46. Fisher MM, Bowey C J. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*, Dec 1997; 25:6, 611-4.
47. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Intensive Care* 2001.
48. Francetić J, Vrhovac B. Izvestaj Nacionalnog Centra pracenje nus pojava lijekova o radu u 1990 godini. ZAGREB, 1
49. Frick O.L. Rana preosetljivost vo Stites P.P. Stobo J.D, Wells J.V. Osnovna I klinicka imunologija 1989:198, Savremena administracija, Beograd.
50. Guyton & Hall. *Medical Physiology*. Publisher: W.B. Saunders Company; 10th edition (August 15, 2000)
51. Gallagher J.S, Bernstein LL, Maccica M.D, Splansky B.A, Glueck H.J. Cyclic platelet dysfunction in IgE mediated allergy, *J Allergy Clin Immunol* 1978, 62:229.
52. Gall H, Kaufmann, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol*, 1996 Apr; 97 (4) : 933-7.
53. Girdler NM, Smith DG. Prevalence of emergency events in British dental practice and emergency management skills of British dentists. *Resuscitation*. 1999 Jul; 41 (2) : 159- 67.
54. Grabar P. Istorijski temelji imunologije, vo Stites D, Stobo D.J, Wells J.V. Osnovna I klinicka imunologija 1989:5, Savremena administracija, Beograd.
55. Greaves M.W. Inflammation and mediators, *Br J Dermatol* 1988, 119:419.
56. Griffin D. E, Cooper S.J, Hirisch R.L, Johnson R.T, de Sariano J, Raedenbeck S, Vaisberg A. Changes in plasma IgE levels during complicated and uncomplicated measles virus infections, *J Allergy Clin Immunol* 1985, 76:206.
57. Golden DB, Meyers DA, Kagey- Sobotka A, Valentine Md, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 489-493.

58. Hein UR, Chantraine Hess S, Worm , Zuberbier T, Henz BM. Evaluation of sistemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions (see comments). *Acta Derm Venereol*, Mar 1999; 79:2, 139-42.
59. Hill M R, Jmes A L, Faux J A, G Ryan, Hopkin J M, Souef, A W, W O C M cookson. Fc(epsilon) RI -(beta) polimotphism and risk of atopy in a general population sample. Correspondence to: Dr Cookson
60. Hodgson TA, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. Skin testing after anaphylactoid reactions to dental local anesthetics. A comparacion with controls. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1993 Jan; 75 (6) : 706-11.
61. Hoigné R., Jaeger MD, Wymann R, Eglia, Muller V, Hess, Galeazzi R, Maibach R, Kunzi UP. Time pattern of allergic reactions to drugs. *Agents Actions Suppl*, 1990; 29: 39-58.
62. Horikawa Y, Mitsuhata H, Saito J, Kawakami T, Hiruta M, Seo N. | diphenh ydramne is useful in a parturient with hypersensitivity to local anesthetics to manage her delivery|. *Masui* 2002 May; 51 (5) : 493-7.
63. Hopkin JM. Genetics of atopy. In: Kay AB, ed. *Allergy and Allergic Disease*. Oxford: Blackwell Science, 1997 : 1187-95
64. Hopkin J.M. Genetics of atopy, *Clin and exp Allergy* 1989, 19:263.
65. IgE in Clinical Allergy and Allergy Diagnosis. *Enciklopedia accenture match Play Championship*. February; 19-25, 2007
66. Ishizaka K. Twenty years with IgE from the identification of IgE to regulatory factors for the IgE response, *J Immunol* 1985, 135:i-x.
67. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gama E-antibodies as a carrier of reagnic activity, *J Immunol* 1967, 99:1187.
68. Ishizaka K, Ishizaka T. Mechanisms of reagnic hypersensitivity and IgE antibody response, *Immunological Rev* 1978, 41:109.
69. Ishizaka K, IshizakaT, Hornbrook M.M. Physicochemical proprietes of human reagnic antibody. V Correlation of reagnic activity with gama-E globulin antibody, *J Immunol* 1966, 97:844.
70. Ishizaka T, Ishizaka K, Bennich H, Johanson S.G.O. Biologic activities of aggregated immunoglobulin E, *J Immunol* 1970, 104:854.
71. Ishizaka T, Tomioka H, Ishizaka K. Release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by IgE-anti-IgE reactions on monkey mast cells, *J Immunol* 1972, 108:513.
72. Ishizaka K. Tomiaka H, Ishizaka T. Mechanisms of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes, *J Immunol* 105: 1459-1467, 1970.

73. Israel E, Drazen JM: Leucotriens and asthma: a basic review, *Curt Concepts Aller Clin Immunol* 14:11-16,1983.
74. Ivanovic D. *Interna Medicina. Decje novine*, 1989.
75. Jackola DR, Pierson-Mullany LK, Daniels LR, Corazalla E, Rosenberg A, Blumenthal MN. Robustness into advanced age of atopy-specific mechanisms in atopy-prone families. : *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Feb;58(2):99-107
76. Jakac D. *Dermatologija i venergologija. Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb*, 1981.
77. Jan Nissl,RN,BS. *A-Z Health Guide from WebMD: Medical Tests*. Oktober 28,2004
78. Jovanovic S.S., Lotric L.N., Dzordzevic, A.R. *Sprovodne anestezije u gornjoj i donjoj vilici. Naucna knjiga, Beograd*, 1989.
79. Kay AB. Allergy and allergy diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 30- 37.
80. Katz D. The allergic phenotype manifestation of "allergic breakthrough" and imbalance in normal "damping" of IgE antibody production, *Immunological Rev* 1978, 41:77. 324
81. Katz HD: Regulation of the IgE system: Experimental and clinical aspects, *Allergy* 1984, 39:81.
82. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions, Causative agents and clinical types, A series of in-patients during a 10-year period. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1984,64: 320-
83. Kazic T. *Gotovi Lekovi. Prirucnik za farmaceute i lekare, Zlatni presek*, 1997.
84. Kazmierowski JA et al. Erytema multiforme: Immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 71: 366, 1978
85. Kemeny DM, Urbanek R, EwanP., et al. The subclass of IgG antibody in allergic disease. II. The IgG subclass of antibodies produced following natural exposure to dust mite and grass pollen in atopyic and nonatopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 545-549.
86. Keri A Doule, DDS Geopferd Istephen, DDS, MS. An allergy to lokal anesthetics? The cosequentes of a misdiagnosis. *Journal of dentistri for children*, March-april 1989;102-106.
87. Kimura K, Adachi M, Kubo K.Histamin release during the induction of anesthesia with propofol in allergic patients: a comparison with the induction of anesthesia using midazolam-ketamine. *Inflamm Res* 1999 Nov; 48(11): 582-7.

88. Klaus A Deichmann, Barbara Starke, Simone Schlenker, Andrea Heinzmann, Susanne Hauschildt, Johannes Forster, Joachim Kuchr. Linkage and association studies of atopy and the chromosome 11q 13 region. Received 6 February 1998; Revised version accepted for publication 1 September 1998.
89. Klein CE, Gall H. Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 1991 Jul; 25 (1): 45-8.
90. Korač D. Klinička imunologija i alergijske bolesti, kod dece. Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb, 1983.
91. Krebs A. Drug- eruptions: patogenesis , diagnosis and clinical manifestations. In *Recent advances in dermatology*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 155-175
92. Lanny J. Rosenwasser, M.D. University of Colorado Health Sciences Center. Interleukin-4 and the Genetics of Atopy. December 11, 1997; 24: 337: 1766-1767.
93. Le Sellin J, Drouet M, Bonneau J C, Sabbah A. [Management of suspected allergy to lidocaine]. *Allerg Immunol (Paris)*, Mar 1986; 18:3, 35-8.
94. Levy JH, *Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care*, Stoneham, Butterworth-Heinemann, 1992.
95. Levi R, Burce JA: Cardiac anaphylaxis: SRS-A potentiates and extends the effects of released Histamine, *Eur J Pharmacol* 62:41-49, 1980.
96. Lonnie H. Norris, Maria B papageorge. *The Poisoned Patient- toxicologic Emergencies*. *Dental Clinics of North America* Volume 39. Number 3. July 1995.
97. Lorenzi P, Marsili M, Manetta G, Linden M, Boncinelli S. Prevention of anaphylactic-anaphylactoid reactions to anesthetics in high-risk allergic patients. *Anesth Pain Control Dent* 1993 Fall; 2(4): 227-32.
98. Malanin K, Kalimo K. Hypersensitivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. *Anesth Prog.* 1995; 42:3-4, 144-5.
99. Malcolm N Blumenthal, MD. *New Thoughts Regarding the Genetics of Atopy*. University of Minnesota Minneapolis, Minnesota
100. Malamed F. Stanley. *Local anesthetics: Dentistry's most important drugs*. *JADA*, Vol. 125, December 1994.
101. Malamed F. Stanley. *Handbook Medical Emergencies in the Dental Office*. Second edition. Mosby 1982.
102. Malamed F. Stanley. *Medical Emergencies in the Dental Office*, Sixth Edition. Mosby 2007.

103. Maly F.E, Bollhalder M, und Vonderschmitt D.J. Allergens and Allergo Genes: molecular biology of allergy. *Allergologie* 21. N^o 9, 429-433.
104. Marinkovich V. Allergy and IgE Antibodies.
105. Maria A, Curotto de Lafaille, Muriglan S, Sunshine M-J, Ying Lei, Kutchukhidze N, Furtado C, Wensky A K, Oliveres- Villagomez D, Lafaille J J. Hyper Immunoglobulin E Response in Mice with monoclonal Populations of B and T Lymphocytes. Program of Molecular pathogenesis, Skirbal
106. Marindale. The extra pharmacopoeia. 31:96
107. Maucher OM., Russwurm R. Pseudoallergic reaction to drugs. *Imun Infekt*, Sep 1985; 13:5, 185-92.
108. Mellon H. M, Schatz M, Patterson R. Drug Allergy. In: *Manual of Allergy and Immunology*, Little Brown and Company, Boston, 1981, 242-263
109. Michael S Blaiss. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. *Best Practice of Medicine*. May 2001. Last modified August 02, 2002.
110. Milgrom P, Fiset L. Local anaesthetic adverse effects and other emergency problems in general dental practice. *Int Dent J*, Jun 1986; 36:2, 71-6.
111. Mise J. *Oralna hirurgija*. Jumeana, Zagreb, 1988.
112. Moniaci D., Mozzati M., Albera G., Parabita SF., Re G. Pharmacologic prevention of allergic complications caused by local anesthesia in odontostomatology *Minerva Stomatol*, Jan 1989; 38:1, 85-8.
113. Mudde GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen C. IgE mediated antigen presentation. *Allergy* 1995; 50; 193-199.
114. Naguib M, Magboul MM, Samarkandi AH, Attia M. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. *Drug Saf*, Apr 1998; 18:4, 221-50.
115. Patterson, De Swarte D. R, Greenberger A. P, Grammer C. L, Brown E. I, Choy A. C. *Drug allergy and protocols for management of drug allergies*. Ocean Side Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1995
116. Patterson R, Swarte De D.R, Greenberger A. P, Grammer C. L, Choy A. C. *Drug Allergy and allergies: second edition*. Ocean Side Publications Inc, Providence, Rhode Island, 1995.
117. Patterson R et al. *Drug allergy and protocols for management of drug allergies*. 2nd Ed Ocean Side Publications, Inc. Rhode Island, 1995; 1-11
118. Patterson R. Early recognition of allergic reactions to new drugs. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, 74: 641-642
119. Пеова С. Серумски Имуноглобулин Е вредности во физиолошкиот Иmun одговор И патологија на детето. Докторска дисертација, Скопје 1993.

120. Pepys J. "Atopy": a study in definition. *Allergy* 1994; 49: 397-399
121. Percin M R, Strachan D P, HC Williams, Lack G, Golding J. The predictive value of early life total immunoglobulin E measurement in identifying atopic children in a population-based birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*, Volume 17, Number 2, March 2006, pp. 118-124 (7)
122. Petrović V, Gavrić M. Urgentna stanja u stomatološkoj praksi. Beograd. 2001. (II izdanje)
123. Pichler W.J. IgE-mediated food allergy: classification based on the way of sensitization. *Allergologie* 21, N^o 9, 441-450.
124. Pincard RN, Holonen M, Palmer JD, et al. Intravascular aggregation and pulmonary sequestration of platelets during IgE-induced systemic anaphylaxis in the rabbit: adrogation of lethal anaphylactic shock by platelet depletion, *J immunol* 119:2185-2193,1977.
125. Revillard J.P, Cordiner G. Les cellules B et T re'cepteurs et antige'nes de differentiation, dans Charpin J. *Allergologie* 1986:46, *Inflammation Me'dicine Sciences*, Paris.
126. Ricci M. Immunoregulation in clinical diseases: An overview, *Clin Immunol Immunopathol* 1989, %O:S3.
127. Rogala B et al. Platelet aggregation in IgE-mediated allergy with elevated soluble Fcε RII/CD23 LEVEL. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1995, 5(3): 161-165
128. Roit I, Brostoff J, Male KD. Hypersensitivity. In *Immunology*, 2 nd ed, 1989,Edinburgh, Churchill Livingstone, 19. 1-22. 10
129. Roit I. Osnovne imunologije. Medicinska naklada, Zagreb, 1974.
130. *Roitt I.M.*, Brostoff J, Male D.K. *Immunology*. Mosby. Toronto, 1993.
131. Robert K. Stoelting. Allergic reactions and anesthesia (Released December 1999/ Reviewed December 2000).
132. Rood JP. Adverse reaction to dental local anaesthetic injection-'allergy' is not the cause. *Br Dent J*. 2000 Oct 14; 189 (7): 380-4
133. Ruzicka T, Gerstmeier M, Ring J. Allergy to local anesthetics. *Z Hautkr*, Mar 1987; 62:6, 455-60.
134. Sabdra R. Knowels, Neil A Shear. Skin testing and adverse drug Reactions. Report from the Ontario Medical association committee on Drugs and Pharmacotherapy Number 65 June 1999.
135. Samuelson B. Leucotrienes; mediators of allergic reactions and inflammation, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 66: 98-106, 1981.

136. Schleimer R.P, Mac Glashan D.W, Peters S.P, Naclerio R.D, Proud D, Adkinson F.N, Lichtenstein M.L. Inflammatory mediators and mechanism of release from purified human basophils and mast cells, *J Allergy Clin Immunol* 1984, 74:473.
137. Selcuk E., Erturks., Afrashi A. An adverse reaction to local anaesthesia: report of a case. *Dent Update*, Oct 1996; 238, 345-6.
138. Shelley WB, Juhlin L. A new test for detecting anaphylactic sensitivity, the basophil reaction. *Nature* 191 (1961), 1056-1058
139. Shear NH. Diagnosing Cutaneous adverse reactions to Drugs. *Arch Dermatol*, 1990, 126: 94-97
140. Smith CA, Wood EJ. Bacteria and viruses. In: *Cell Biology*, 1st ed, 1993, London, Chapman & Hall, 42-68
141. Sullivan Tj et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J allergy Clin Immunol*, 1981 68, 3, 171-180.
142. Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. *Nature* 1993; 366:421-8.
143. Stepanova EV, Sveranovskaia VV, Kuznetsova NM, Gervazieva VB. Investigation on the mechanisms of leukocyte alteration in patients with intolerance to some drugs (with novocaine as a model). *Zh Mikrobiol Epidemiol* 2001 Nov-Dec; (6): 59-63.
144. Stites D, Stobo I, Wells W. *Osnovna i klinička imunologija. Savremena administracija*, Beograd, 1989.
145. Thomson NC, Kirkwood EN, Lever RS. *Handbook of Clinical Allergy*. First publication, 1990, Oxford, Blackwell Scientific Publications: 275-293.
146. Todorović Lj., Petrović V., Avramović ., Stajčić Z. *Anestezija u Stomatologiji. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva*, Beograd, 1990.
147. Triose C, Voltolini S, Minale P, Modena P, Negrini AC. Management of risk for adverse reactions to local anesthetics: analysis of 386 cases. *Investig Allergol Clin Immunol* 1998 May-Jun; 8(3): 172-5.
148. Varagic V., Milosevic M. *Farmacologija. Medicinska knjiga*, Beograd - Zagreb, 1988.
149. Van Ardesel PP jr, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergy diseases. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 304-312.
150. VanDellen RG, Gleich GJ. Penicillin skin tests as predictive and diagnostic aids in penicillin allergy. *Med Clin North Am*, 1970, 54: 997
151. VanDellen RG. Skin testing for penicillin allergy. *J allergy Clin Immunol*, 1981, 68: 169-170

152. В'лчкова - Лашовска М, Старова А. Клиничка дерматологија со практикум за студенти и лекари. Скопје, 1998.
153. Vervloet D., Pradal M. Drug allergy. Kabi Pharmacia, S-M Ewert AB, Sundbyberg, Sweden, February 1992. Zeric D., et al. The effect of continuous epidural infusion of ropivacaive (0.1 %, 0.2% and 0.3%) on nerve conduction velocity
154. Wasserfallen JB, Frei PC. Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetics. *Allergy* 1995 Feb; 50(2): 162-5.
155. Wintroub BU et al. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick, Eisen AZ Wolff K, Frederberg IM, Austren Kf, eds. *Dermatology in General Medicine*, 3rd ed, vol 1 New York; Mc Graw Hill Book Company, 1987: 1353-66
156. Wilson A W, Decock S, Dovnie I P, Zaki G. Allergy to lokal anaestetiks:the importance of thorough in vestigation. Volume188, No.3, February 12 2000.
157. Witteman AM, Stapel SO, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. Fel d 1-specific IgG antibodies induced by natural exposure have blocking activity in skin tests. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 369-375.
158. Wide L, Bennich H and Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* II, 1967, 1105-1007
159. Von Pirquet . C. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 53, 2, 1906, 1457-1458.
160. Zürcher K, Krebs A. Cutaneous drug reactions; an integral, synopsis of today's systemic drugs with drug tables and sign/symptom tables. 2nd completely rev ed, 1992, Basel: Karger:176-179.

Прилог 1.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ

КЛИНИКА ЗА ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

**ПРАШАЛНИК ЗА НЕПОВОЛНИ РЕАКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО
КЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА ALLERGIJA**

Име и презиме на пациент/ка _____
 Професија _____
 место: _____ Бр. _____

| Податоци: | возраст: | пол: м. ж. |
|---|----------|------------|
| И. Лична анамнеза | | |
| 1. алергија на медикаменти; _____ | да | не |
| 2. астма | | |
| 3. алергиска кивавица | да | не |
| 4. екцем | да | не |
| 5. алергија на анестетици _____ | да | не |
| 6. алиментарна алергија | да | не |
| 7. обод од оса, пчела | да | не |
| 8. време на раѓање (како фактор за атопија) _____ | да | не |
| 9. поливалентна етиологија | да | не |
| 10. моновалентна етиологија | да | не |
| ИИ. Фамилијарна анамнеза | | |
| 1. алергија на медикаменти: _____ _____ | да | не |
| 2. астма | да | не |
| 3. алергиска кивавица | да | не |
| 4. екцем | да | не |
| 5. алергија на анестетици: _____ | да | не |
| 6. алиментарни агенси: _____ | да | не |
| 7. убод од оса, пчела: _____ | да | не |
| 8. сезона на раѓање (како фактор за атопија) _____ | да | не |
| 9. поливалентна етиологија | да | не |

| | | | |
|--|---------|------|-----------|
| 10. моновалентна етиологија | да | не | |
| III. Начин на примање на лекот | локално | п.о. | и.м. и.в. |
| IV. Некои карактеристики за лекот | | | |
| 1. реакцијата се јавила во тек на терапија | да | | |
| 2. дали лекот бил комбиниран со др. лекови | да | | |
| 3. кои лекови _____ | | | |
| 4. дали претходно имал слични знаци | да | | |
| 5. каде се изманифестирале/кожа, дишни патишта, кардиоваскуларен систем, дигестивен тракт | | | |
| V. Податоци за анестетикот | | | |
| Начин на примање на анестетикот | | | |
| 1. ловршинска 2. инфилтративна. 3. останато | | | |
| VI. Некои карактеристики за анестетикот | | | |
| 1. реакцијата се јавила во тек на терапија | да | не | |
| 2. дали лекот бил комбиниран со др. лекови | да | не | |
| 3. кои лекови _____ /анестетици _____ | | | |
| 4. дали претходно имало слични знаци каде се изманифестирале/кожа, дишни патишта, кардиоваскуларен систем, дигестивен тракт, лице, усни, јазик | да | не | |
| VII. Време на настанување на реакцијата: 1. веднаш 2. до 30 мин 3. до 2 часа | | | |
| 4. по 24 часа | | | |
| VIII. Краток опис на реакцијата (ТА, пулс) - | | | |
| IX. Дали реакцијата беше пропратена со: | | | |
| 1. црвенило | да | не | |
| 2. јадеж | да | не | |
| 3. гушење | да | не | |
| 4. трпнење | да | не | |
| 5. вртоглавица | да | не | |
| 6. време на раѓање (како фактор за атопија) | да | не | |
| X. Дали е дадена терапија | да | не | |
| XI. Дали бил/а хоспитализиран/а | да | не | |
| (D-g _____) | | | |

XII. За колку време се изгубиле симптомите**XIII. Рутински дијагностички протокол-алерголошки тестирања на локални анестетици****In vivo направени алерго тестирања со:**

| | | | |
|------------------------------|--------------------|-----|-----|
| 1. Mepivacaine hydrochloride | prick/scratch test | (+) | (-) |
| | I.d test | (+) | (-) |
| | patch test | (+) | (-) |
| | s.c. DPT | (+) | (-) |
| 2. Lidocaine hydrochloride | prick/scratch test | (+) | (-) |
| | I.d test | (+) | (-) |
| | patch test | (+) | (-) |
| | s.c. DPT | (+) | (-) |
| 3. Procaine hydrochloride | prick/scratch test | (+) | (-) |
| | I.d test | (+) | (-) |
| | patch test | (+) | (-) |
| | s.c. DPT | (+) | (-) |

Извештај за анестетикот:**Заклучок:**

XIV. Рутински дијагностички протокол-алерголошки тестирања на локални анестетици

In vitro направени алерго тестирања со:

1. Мепивацин хидрохлорид

4. Лидокаин хидрохлорид

Прокаин хидрохлорид

| | |
|------------------------|-------|
| вкупно ниво на IgE | ----- |
| специфични IgE | ----- |
| специфично ниво на IgE | ----- |
| специфично ниво на IgE | ----- |

XV. Базична крвна слика

| | Референтни вредности | Добиени вредности |
|----------------|----------------------|-------------------|
| 1. Eritrociti | 3,80-5,80 | ----- |
| 2. Hemoglobin | 140-180/120-160 | ----- |
| 3. Hematokrit | 0,37-0,54 | ----- |
| 4. Trombociti | 150-390 | ----- |
| 5. Leukociti | 3,5-10,0 | ----- |
| 6. Linfociti | 17,0-48,0 | ----- |
| 7. Monociti | 4,0-10,0 | ----- |
| 8. Granulociti | 43,0-76,0 | ----- |
| 9. Eozinofili | 0,02-0,04 | ----- |

Прилог 2.

Според American Academi of Allergy третманот на афилактичен шок опфаќа:

1. Кислород

2. Одржување на воздушниот пат

3. *i.m* или *s.c.* епинефрин 0,2-0,5 ml на 1: 1000 раствор *s.c.* или *i.v.* , а по потреба се дава на секои 10-15 минути до максимална доза од 1,0 ml. Кај деца 0,01 ml (0,01 mg/kg телесна тежина) до максимум од 0,5 ml во 1:1000 раствор. Епинефринот има краток полуживот, па затоа истаа доза може да се повторува по потреба на секои 10-15 минути.

Хипотензијата се корегира со поставување на пациентот во хоризонтална положба и се дава инфузија на Рингеров р-р 1-2 l *i.v.*

4. Difenhidramin- парентерално

5. Hidrokortizon *i.v.*

6. Течност и вазоконстриктори *i.v.* за хипотензија и

7. Кардио пулмонална реанимација.

Секогаш треба да се даде епинефрин кога ќе се посомневаме на анафилакса.

Ако пациентот е во длабок шок треба да се даде крв со постојано пратење на притисокот.

Едем на ларинкс- мора да се одржат во проодност дишните патишта.

Воведувањето на ендотрахеалните цевки може да биде тешко поради оток па во тој случај треба да се направи трахеотомија.

Бронхоспазам- аминофилин *i.v.* 250-500 mg се дава во период од 10 минути со постојано следење на знаци на токсична реакција за ГИТ и ЦНС.

При поблагите симптоми и оралната примена на антихистаминици може да биде задоволителна.

Прилог 3. Постапка за третман на анафилактичниор шок(122)

Во терапија на локалните алергиски реакции ретко се користат кортикостероиди бидејќи со каузалната терапија и давање на антихистаминици се постигнуваат задоволителни резултати. Ако промените се упорни се даваат кортикостероиди до седум дена.

1. Хоризонтална положбан на болниот
2. Вентилација-ослободување на дишните патишта, оксигенација-ако има потреба и вештчко дишење
3. Симпатомиметици- адреналин за нормализација на срцевата работа и притисок. Во стоматолошката пракса најдобро е да се даде сублингвално. Доза од 0,5 ml раствор 1:1000, ако не се подобри ситуацијаат се дава уште два пати во период од 5 мин.
4. Кортикостероиди-се даваат i.v. (сублингвално). Доза 250 мг на почеток па потоа да се зголемува дозата до 1 mg во интервал од 3-5 мин.
5. Антихистаминици се даваат после воспоставување на виталните функции, бидејќи ослободениот хистамин е веќе врзан за рецепторите на клетката. Се даваат за да се спречи продлабочувањето на алергиската реакција. Доза 20-40 mg i.m. Ако има потреба се организира транспорт до специјалистичката установа.

Прилог 4. Менаџмент на алергиски реакции (одложени)(101)

| | | | |
|--|---|---|---|
| Одложена кожна реакција | | Чекор 2. | Епинефрин 0.3 мл 1:1000 |
| Чекор 1. | Антихистаминик и.м./дифенилхидрамин Орално антихистаминик | Чекор 3. | Крикотирономија (ако е потребно) |
| Чекор 2. | Упатување до алерголог | Чекор 4. | O ₂ |
| Итна реакција - кожна | | Чекор 5. | Медицинска асистенција |
| Чекор 1. | Епинефрин и.м. 0,3 мл 1:1000 | Чекор 6. | Антихистамин И кортико и.м, и.в. |
| Чекор 2. | Антихистамин и.м. | Чекор 7. | Транспорт до болница |
| Чекор 3. | Консултација со алерголог | Генерална анафилакса (ако се јават алергиски симптоми) | |
| Чекор 4 | Опсервација на пациент | Чекор 1. | Позиција на пациентот (хоризонтална) |
| Чекор 5. | Антихистаминик пер ос | Чекор 2. | Нормална животна подршка |
| Респираторни реакции - Бронхијална констрикција | | Чекор 3. | Епинефрин 0.3 мл 1:1000 и.м. |
| Чекор 1. | Терминална дентална терапија | Чекор 4. | O ₂ |
| Чекор 2. | Позиција на пациентот | Чекор 5. | Медицинска асистенција |
| Чекор 3. | Администрација на O ₂ | Чекор 6. | Антихистамин и кортикои.м или и.в. |
| Чекор 4. | Епинефрин 0,3 мл 1:1000 и.м. со аеросол | Чекор 7. | Транспорт до болница |
| Чекор 5. | Опсервација на пациентот | Генерална анафилакса (ако се јават аларгиски симптоми) | |
| Чекор 6. | Антихистаминици и.м, и.в | Чекор 1. | Позиција на пациентот (хоризонтална) |
| Чекор 7. | Медицинска консултација | Чекор 2. | Нормална животнаподршка |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Чекор 8. | Орално антихистаминици | Чекор 3. | Епинефрин 0.3 мл 1:1000 и.м. |
| Ларингеална едема (парцијална опструкција) | | Чекор 4. | Меидицинска асистенција |
| Чекор 1. | Позиција на пациентот | Чекор 5. | Мониторирање на виталните функции |
| Чекор 2. | Епинефрин 0,3 1:1000 и.м. | Чекор 6. | Додатна лек терапија (антихистамин и кортико и.м и и.в.) |
| Чекор 3. | Воздушна проодност (поставеност на главата кон назад) | Чекор 7. | Префрлање во болница |
| Чекор 4. | Постојана медицинска асистенција | Генерална анафилакса (без знаци на алергија) | |
| Чекор 5. | Додатна терапија-антихистаминска и кортико (и.м. или и.в.) | Чекор 1. | Позиција на пациентот |
| Ларингеална едема (тотална опструкција) | | Чекор 2. | Животна подршка |
| Чекор 1. | Позиција на пациентот (хоризонтална) | Чекор 3. | Мониторинг на витални симптоми |
| | | Чекор 4. | Повик на медицинска асистенција |

БИОГРАФИЈА

Родена сум на 16.04.1961 година во с. Борово Крива Паланка.

Основното образование го завршив во родното место, а понатамошното школување го продолжив во МУЦ "Д-р Панче Караџов" - Скопје.

На Стоматолошкиот факултет се запишав во 1980/81 година, а во 1985 година дипломирав на истиот.

Во 1989 година се запослив на Стоматолошки клиника - Скопје на одделот за Орална хирургија, каде добив и специјализација по специјалноста Орална хирургија во 1992 година и истата ја завршив во 1996 година.

За помлад асистент на оваа клиника бев избрана во 1997 година, а во 2000 год и реизбрана во истото звање.

Постдипломските студии ги завршив во 1999 година, а во април 2002 година го одбранив магистерскиот труд со наслов: "Рационална проценка на можните алергиски и псеудо алергиски реакции на локалните анестетици при орално-хирушки интервенции".

Во 2003 година сум избрана за постар асистент на оваа клиника.

Активно го познавам со францускиот јазик.

Во текот на работата имам учествувало како автор или коавтор на повеќе научни теми на стручно-научни конгреси во земјата и надвор од неа.

Исто така бев ментор на повеќе студентски теми во земјата и една во странство.

На поседукативниот курс по Орална хирургија во Скопје декември 1995 година земав активно учество, како и активно учество во работата на 1-от Конгрес на стоматолозите на Македонија. За учество на 2-от Конгрес на стоматолозите од Македонија со меѓународно учество добива диплома. На третиот конгрес на стоматолози на Македонија покрај активното учество има добиено Благодарница во знак на допринос на научната програма на конгресот.

Добитник сум на Пофалница по повод 40-годишнината од основањето на Стоматолошкиот факултет во знак на признание за успешно извршување на задачите на Стоматолошкиот факултет.

Досега имам учество на повеќе семинари и конгреси, како и на орално хируршки секции во Републиката на кои имам учествувано со свои предавања.

Исто така имам добиено Диплома од Македонско лекарско друштво по повод 7-ми април Светскиот ден на здравјето.

Стручниот престој на Стоматолошкиот факултет во Белград го обавив во 2003 година. Исто така имам учествувано на повеќе курсеви и семинари за различна проблематика, меѓу кои и за професионалните алергиски заболувања. Во 2008 година учествував на курсот за употреба на ласерот во стоматологијата во Љубљана-Словенија, каде што се здобив со сертификат за истиот.

Во 2006 и 2007 година одликувана сум со Признаница за најдобар работник на Клиниката за орална хирургија од Работната организација.

Благодарност

На мојата драга колешка д-р Мимоза Марцениќ спец. по Имунологија од Институтот за медицина на трудот и должам голема благодарност за несебичната подршка и стручните консултации во реализација на трудот со s.c. DPT/Дозни тестирања.

Голема благодарност на проф. д-р. Соња Пеова од Клиниката за Педијатрија, Катедра за Имунологија, која од самиот почеток на работата со своето знаење и искуство ме усмеруваше и насочуваше во разрешување на проблематиката која ја работев.

На проф. д-р. Љубица Павлова од Клиниката за кожни и венерични болести и благодарам за несебичното залагање во стручната конструкција и оформување на дисертацијата.

На проф. д-р. Розалинда Исијановска и д-р. Милка Здравевска од Институтот за Епидемиологија им благодарам за помошта и стручните консултации кои ми ги дадоа при реализација на статистичката обработка на податоците.

Им благодарам на моите драги колешки и пријателки проф. д-р. Весна Антовска од Клиниката за Гинекологија и Акушерство, доц. д-р. Светлана Станковиќ од Клиниката за Хематологија, проф. д-р Евдокија Јанкуловска и проф. д-р Јагода Бајевска од Стоматолошкиот факултет, кои несебично ме бодреа за да истрајам до крај во работата и да не им потклекнам на вештачко наметнатите бизарности.

Секако им благодарам и на другите членови од комисијата и на мојот ментор доц. д-р Борис Величковски на целокупната подршка и стручните сугестии во тек на работата.

На инг.биолог Лиле Ангеловска благодарам за помошта околу собирање на материјалот за работа, а на Александра Тасевска– Сашка за реализација на *in vitro* тестовите во нивната лабораторија- Avicena.

Благодарност на моите драги колеги: д-р Гордана Апостолова, д-р Мирјана Марковска Арсовска, д-р Мирјана Јазанџиска, д-р Зоран Трипуновски, д-р Мирсад Бајрам, д-р Тања Младеновска, д-р Јасминка Петкоска, д-р Филип Клинчев, Ристо Манасиев и сите останати кои на било кој начин имаат допринос да се финализира оваа докторска дисертација, а кои не се именувани во овој контекст.

За компјутерското средување на докторската дисертација им благодарам на Сашо Танасковиќ, Синиша и Вики.