

# Imunopatogeneza anafilaktičke reakcije

---

**Brkić, Valentina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:571330>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

*Valentina Brkić*

*Imunopatogeneza anafilaktičke reakcije*

Završni rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

*Valentina Brkić*

*Imunopatogeneza anafilaktičke reakcije*

Završni rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Undergraduate university study programme  
„Biotechnology and drug research“

*Valentina Brkić*

*Immunopathogenesis of anaphylactic reaction*

Undergraduate thesis

Rijeka, 2023.

Mentor of thesis: prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin

Završni rad obranjen je dana 21.09.2023.

pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Munitić
2. doc. dr. sc. Daniela Kalafatović
3. prof. dr. sc. Hana Mahmutefendić Lučin

Rad ima 36 stranica, 6 slika, 2 tablice i 48 literaturnih navoda

## Sažetak

Anafilaktičke reakcije spadaju u najozbiljniji oblik preosjetljivosti tipa I, a karakterizirane su masovnom degranulacijom mastocita i sistemskim otpuštanjem primarnih i sekundarnih medijatora poput histamina i leukotriena, čije djelovanje može uzrokovati fatalan ishod u vidu kardiovaskularnog ili respiratornog kolapsa. Okidači koji uzrokuju anafilaktičku reakciju su razni i uključuju lijekove (uglavnom  $\beta$ -laktamske antibiotike), hranu (npr. kikiriki), te otrov kukaca iz roda *Hymenoptera*. S obzirom na etiologiju, anafilaksija može biti posredovana imunim mehanizmima ili se definira kao anafilaktoidna reakcija. U slučaju imunoloških uzroka, uglavnom je zastupljen alergijski oblik koji je ovisan o IgE protutijelima, dok su rjeđe prisutni oblici posredovani IgG protutijelima i aktivacijom sustava komplementa. S druge strane, anafilaktoidna reakcija podrazumijeva nealergijsku etiologiju, čija je patogeneza slabije razjašnjena. Neovisno o uzrocima, bolest se klinički može manifestirati u više različitih fenotipova. Oni uključuju reakcije nalik tip I reakcijama, reakcije nalik citokinskoj oluji, miješane reakcije te reakcije uzrokovane komplementom. Anafilaktičku reakciju posreduju medijatori koji se dijele na primarne i sekundarne. Primarni medijatori uključuju histamin, triptazu, kimazu te proteoglikane, dok sekundarni uključuju čimbenik aktivacije trombocita (PDGF), cistenil leukotriene (LTR), citokine, kemokine te faktore rasta. Histamin je jedan od najvažnijih medijatora, a uzrokuje kliničke simptome kao što su crvenilo kože, glavobolja, opstrukcija dišnih puteva, hipotenzija i tahikardija putem H1 i H2 receptora. Većina drugih medijatora uzrokuje slične simptome, i mehanizam njihovog djelovanja se također intenzivno istražuje.

Samo liječenje anafilaktičkih reakcija se najčešće izvodi administracijom adrenalina, dok se za dugoročnu primjenu proučavaju humanizirana monoklonalna protutijela koja se vezuju za IgE i/ili smanjuju izražaj njegovog receptora, poput omalizumaba i ligelizumaba.

**Ključne riječi:** anafilaksija, IgE, IgG, mastociti, medijatori anafilaksije

## Summary

Anaphylactic reaction is the most severe form of type I hypersensitivity reaction. Anaphylaxis is characterized by massive degranulation of mast cells and systemic release of primary and secondary mediators such as histamine and leukotrienes, the effects of which can cause a fatal outcome in the form of cardiovascular or respiratory collapse. The triggers of anaphylactic reaction are diverse and include drugs (especially  $\beta$ -lactam antibiotics), foods (e.g., peanuts), and venom from Hymenoptera insects. In terms of etiology, anaphylaxis can be mediated by immune mechanisms, or it can be defined as an anaphylactoid reaction. Among immunologic causes, the allergic form, which depends on IgE antibodies, is most prevalent, whereas forms mediated by IgG antibodies and activation of the complement system are less common. An anaphylactoid reaction, on the other hand, indicates a nonallergic etiology, the pathogenesis of which is less clear. Regardless of the cause, the disease can manifest clinically in several different phenotypes. These include Type I-like reactions, cytokine storm-like reactions, mixed reactions, and complement-mediated reactions. The mediators that play an important role in triggering anaphylactic reactions are divided into primary and secondary mediators. Primary mediators include histamine, tryptase, chymase, and proteoglycans, whereas secondary mediators include platelet-activating factor, cysteinyl leukotrienes, cytokines, chemokines, and growth factors. Histamine causes clinical symptoms such as flushing, headache, airway obstruction, hypotension, and tachycardia via H1 and H2 receptors. Most other primary mediators cause similar symptoms, whereas secondary mediators primarily cause an increase in endothelial permeability, vasodilation, and, in the case of platelet-activating factors, cardiovascular collapse. Treatment of anaphylactic reactions is usually by administration of epinephrine, while humanized monoclonal antibodies such as omalizumab and ligelizumab, based on the principle of binding to IgE or attenuating IgE receptor expression, are being investigated for long-term use.

**Key words:** anaphylaxis, IgE, IgG, mast cells, mediators of anaphylaxis



## **Popis skraćenica**

**NSAID** Nesteroidni protuupalni lijekovi

**COX-1** ciklooksigenaza 1

**TNF- $\alpha$**  tumor necrosis factor- $\alpha$

**PAF** platelet activating factor

**VEGF** vascular endothelial growth factor

**IgE** Imunoglobulin E

**OSCS** oversulfated chondroitin sulfate

**ICD** International Classification of Diseases

**RGHS** WHO Reference Group on Health Statistics

**NIAID/FAAN** National Institutes of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network

**MCAS** mast cell activation syndrome

**PRAC** Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije

**FD-EIAn** food-dependent exercise-induced anaphylaxis

**ITAM** Immunoreceptor tyrosine-based activation motif

**PLC $\gamma$ 1** fosfolipaza  $\gamma$ 1

**IP3** inozitol-1, 4, 5-trifosfat

**DAG** diacilglicerol

**PKC** protein kinaza C

**SCF** stem cell factor

**DARP** Designed Ankyrin Repeat Proteins

## Sadržaj

<b>1. KLASIFIKACIJA I EPIDEMIOLOGIJA ANAFILAKTIČKE REAKCIJE</b> .....	1
<b>1.1. Etiologija nastanka anafilaksijske reakcije</b> .....	1
1.1.1. <i>Izravni i posredni uzročnici anafilaksije</i> .....	1
1.1.2. <i>Faktori rizika za nastanak anafilaktičke reakcije</i> .....	2
<b>1.2. Klasifikacija simptoma anafilaktičke reakcije i epidemiologija</b> .....	3
1.2.1. <i>Povijest anafilaksijske reakcije i njezina klasifikacija</i> .....	3
1.2.2. <i>Podjela anafilaksije prema težini simptoma</i> .....	4
1.2.3. <i>Epidemiologija anafilaksijske reakcije</i> .....	5
<b>2. IMUNOPATOGENEZA NASTANKA ANAFILAKTIČKE REAKCIJE</b> .....	6
<b>2.1. Vrste anafilaksijskih reakcija</b> .....	6
2.1.1. <i>IgE posredovana anafilaktička reakcija</i> .....	7
2.1.2. <i>IgG posredovana anafilaktička reakcija</i> .....	8
2.1.3. <i>Anafilaksijske reakcije uzrokovane komplementom</i> .....	9
2.1.4. <i>Anafilaksijska reakcija nalik citokinskoj oluji</i> .....	9
2.1.5. <i>Miješane anafilaktičke reakcije</i> .....	10
<b>2.2. Obrasci ekspresije anafilaksijskih reakcija</b> .....	10
<b>2.3. Primarni i sekundarni medijatori koji se otpuštaju u alergijskoj anafilaksiji</b> .....	10
2.3.1. <i>Primarni medijatori</i> .....	12
2.3.2. <i>Sekundarni medijatori</i> .....	13
<b>2.4. Okidači alergijskih reakcija</b> .....	15
2.4.1. <i>Alergijske anafilaksijske reakcije</i> .....	15
2.4.2. <i>Okidači nealergijskih (neimunih) anafilaksijskih reakcija</i> .....	16
2.4.2.2. <i>Nealergijska anafilaksija uzrokovana tjelovježbom</i> .....	18
<b>2.5. Poremećaji funkcije mastocita</b> .....	18
2.5.1. <i>Mehanizam MCAS-a</i> .....	18
2.5.2. <i>Alfa-triptasemija i anafilaksija</i> .....	20
<b>2.6. Signalni putevi unutar mastocita tijekom anafilaktičke reakcije</b> .....	21
2.6.1. <i>Građa FcεRI receptora i degranulacija mastocita</i> .....	21
2.6.2. <i>FcεRI-Lyn-Syk signalna kaskada u aktiviranom mastocitu</i> .....	22
2.6.3. <i>Signalni putevi GTP-aza u aktiviranom mastocitu</i> .....	23
<b>3. GENETIČKA PODLOGA NASTANKA ANAFILAKSIJSKE REAKCIJE</b> .....	24
<b>3.1. Mutacija gena <i>TPSAB1</i></b> .....	24
<b>3.2. Mutacija gena <i>c-kit</i></b> .....	25

3.3. Polimorfizmi gena renin-angiotenzin sustava .....	25
<b>4. DIJAGNOZA I LIJEČENJE ANAFILAKSIJE.....</b>	<b>26</b>
4.1. Dijagnoza anafilaksije .....	26
4.2. Liječenje anafilaksije .....	27
4.2.1. <i>Prevenција i primarna terapija</i> .....	27
4.2.2. <i>Uporaba monoklonskih protutijela te novi pristupi u liječenju anafilaksije</i> .....	27
4.3. Problemi u liječenju i dijagnostici anafilaksije.....	29
<b>5. SVRHA RADA .....</b>	<b>30</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>31</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>38</b>

## **1. KLASIFIKACIJA I EPIDEMIOLOGIJA ANAFILAKTIČKE REAKCIJE**

Anafilaktička reakcija se definira kao ozbiljna, generalizirana ili sistemska reakcija preosjetljivosti koja može ugroziti život ili čak biti fatalna (*Simons et al, World Allergy Organ J, 2014*) [1].

Iako je bolest dobro poznata, i dalje se smatra da još treba napraviti opsežna istraživanja koja bi se posvetila razvoju "univerzalno prihvaćenih dijagnostičkih kriterija" te važnosti identifikacije "pouzdanih laboratorijskih biomarkera koji bi potvrdili kliničko mišljenje" (*Reber et al; J Allergy Clin Immunol, 2017*). Stoga je razumijevanje mehanizama nastanka anafilaksijske reakcije ključno za bolje razumijevanje etiologije kliničkih simptoma i njezinu terapiju [2].

### **1.1. Etiologija nastanka anafilaksijske reakcije**

#### *1.1.1. Izravni i posredni uzročnici anafilaksije*

Anafilaksija je najozbiljniji oblik preosjetljivosti tipa I, koja se ubraja u rane preosjetljivosti, a potaknuta je širenjem alergena po cijelom organizmu te masivnom degranulacijom mastocita na sistemskoj razini. Karakterizirana je naglim padom krvnog tlaka te opstrukcijom dišnih puteva, što može ugroziti život pacijenta. Međutim, mogu biti prisutni i drugi simptomi, poput poremećaja funkcije gastro-intestinalnog i centralnog živčanog sustava, te kožne promjene (poput urtikarije) [3].

Glavni uzročnici anafilaksije su hrana, lijekovi te otrovi kukaca. Osim navedenih, za nastajanje reakcije je nerijetko potrebna i prisutnost kofaktora, koji variraju od lijekova, alkohola, začinjene hrane i tjelovježbe do infekcije koja je prethodila cijelom procesu. Najčešće skupine lijekova koji ujedno mogu djelovati i kao kofaktori pri nastajanju anafilaksije su:  $\alpha$ -blokatori,  $\beta$ -blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, te

nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID). Korištenje navedenih lijekova doprinosi napredovanju poremećaja, budući da smanjuju djelovanje primarnih lijekova koji se koriste u njezinom liječenju. Primjerice,  $\alpha$ -blokatori smanjuju odgovor na adrenalin koji ima vazokonstriksijsko djelovanje,  $\beta$ -blokatori smanjuju odgovor na bronhodilatator salbutamol, ACE-inhibitori blokiraju učinak angiotenzina i razgradnju bradikinina. Djelovanje NSAID kao kofaktora u anafilaktičkoj reakciji još nije dovoljno razjašnjeno, ali smatra se da je prvenstveno uzrokovano djelovanjem preegzistirajućih IgE protutijela. Nadalje, moguće je i da vezanje, odnosno inhibicija COX-1, uslijed djelovanja NSAID, uzrokuje poremećaj u metabolitima arahidonske kiseline koji imaju bronhokonstriktivno ili bronhodilatacijsko djelovanje [4].

U slučajevima kada kao posrednici anafilaksije djeluju imunoglobulini, prvenstveno IgE protutijela, upotrebljava se naziv alergijska anafilaksija. Imunološki uzroci anafilaksije mogu biti još i IgG protutijela, kao i komponente komplementa. U slučajevima kada je anafilaksija posredovana neimunološkim mehanizmima, odnosno u slučajevima gdje je izravna degranulacija mastocita izazvana kofaktorima, upotrebljava se naziv nealergijska anafilaksija, odnosno anafilaktoidna reakcija [4]

### *1.1.2. Faktori rizika za nastanak anafilaktičke reakcije*

Istraživanja koja proučavaju faktore rizika za nastanak anafilaktičke reakcije su brojna upravo zbog njihove važnosti, a ispituju učinak dobi, spola, ali i životnih navika na učestalost razvoja anafilaksije. [5]

U jednom od opsežnijih istraživanja, Worm i suradnici su prikupili podatke analizom 7316 slučajeva koji su obuhvaćali dobne skupine 0-93 godina starosti. U 28,9% slučajeva pacijenti su bili dječje dobi, dok su preostalih 71,1% činili pacijenti odrasle dobi. Njihovi rezultati ukazuju da dob predstavlja dominantan uzrok za po život opasnu anafilaksiju. Naime, primijećen je linearan trend rasta po život opasnih anafilaktičkih reakcija sa svakom narednom godinom života od približno 1,6%. Najveće povećanje

uočeno je u pacijenata 13-56 godina starosti, dok se kod izrazito visoke životne dobi prekinuo linearan trend rasta. Korištena su dva sustava za određivanje jačine anafilaksije, NIAID/FAAN (*National Institutes of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network*) te Ring i Messmer sustav za procjenu. Prema Ring i Messmer sustavu je dob od 70 godina najznačajnija u vidu teških anafilaktičkih reakcija (stupnja IV), dok je prema NIAID/FAAN sustavu procjene ta dob 42 godine [5].

Pored dobi, i spol predstavlja faktor rizika. U prethodno spomenutim slučajevima, 48,4% pacijenata je bilo muškog, a 51,6% ženskog spola. Koristeći podatke dobivene iz NIAID/FAAN sustava procjene jačine anafilaksije, autori su zaključili da je unatoč većoj incidenciji anafilaksije u osoba ženskog spola, ishod koji rezultira u anafilaksiji opasnoj po život više vjerojatan u osoba muškog spola [5].

## **1.2. Klasifikacija simptoma anafilaktičke reakcije i epidemiologija**

### *1.2.1. Povijest anafilaksijske reakcije i njezina klasifikacija*

Smatra se da su rani opisi anafilaksije postojali još u Hipokratovo doba, međutim, anafilaksija se prvi put uvela u službenu klasifikaciju bolesti tek 1902., gotovo 150 godina nakon objave prve moderne klasifikacije bolesti, zvane *Genera morborum* Carla von Linnéa koja je napisana 1759. godine [6].

Klasifikacija anafilaksije kroz povijest je bila problematična zbog nedovoljno razvijenih opisa bolesti i općih simptoma koji su se pripisivali drugim uzrocima kao što su astma i urtikarija. Čak je i u današnje vrijeme vidljiva problematika oko definiranja i dijagnosticiranja anafilaktičkih reakcija diljem svijeta. Tako se 2012. godine, analizom podataka o smrtnim slučajevima u Brazilu vezanih uz anafilaksiju, došlo do zaključka da je anafilaksija nedovoljno dijagnosticirana kao uzrok smrti. Najvjerojatniji razlog tomu je nedostatna klasifikacija koja je bila opisana u desetoj verziji Međunarodne klasifikacije bolesti, ICD-10 (eng. *International Classification*

*of Diseases, 10th Revision*). Slična situacija je pokazana i u drugim državama, zbog čega je revizija postala nužna [7].

Tek je u siječnju 2022. godine uporaba revizionirane verzije, sada ICD-11, postala obaveznom. Ona je značajna zbog toga što se u njoj prvi put pojavilo poglavlje pod nazivom „*Alergijska stanja i stanja preosjetljivosti*“ (engl. „*Allergic and hypersensitivity conditions*“), koje se konkretno odnosilo na poboljšavanje opisa i definiranja anafilaksije. Upravo u tom poglavlju je referentna grupa za zdravstvenu statistiku Svjetske zdravstvene organizacije, RGHS (engl. *World Health Organization Reference Group on Health Statistics*) osigurala da anafilaksija može biti proglašena glavnim uzrokom smrti [8]. Do proglašenja ICD-11 se smatralo da anafilaktičke reakcije imaju smrtni ishod u 0.0001% slučajeva, međutim, smatra se da će ta brojka biti daleko veća sa novim propisima vezanim uz samu dijagnostiku i određivanje uzroka smrtnom ishodu [9].

### *1.2.2. Podjela anafilaksije prema težini simptoma*

Prema ICD-11, anafilaktičke reakcije su podijeljene na četiri stupnja, s obzirom na težinu simptoma i zahvaćene organske sustave. Anafilaksija stupnja I zahvaća samo jedan sustav organa, anafilaksija stupnja II uključuje više sustava organa, međutim nije opasna po život. Anafilaksija stupnja III se smatra po život opasnom te zahvaća više organskih sustava. Naposljetku, najteži oblik anafilaksije, anafilaksija stupnja IV je po život opasna i vodi do zastoja srca [10].

Anafilaktičke reakcije često podrazumijevaju prisutnost hipotenzije, koja u najtežim oblicima može dovesti do cirkulacijskog šoka, a pojavljuje se nekoliko minuta do nekoliko sati od izlaganja alergenu. Nadalje, mogu se pojaviti i ostali kardiovaskularni poremećaji, poremećaji gastrointestinalnog trakta, urtikarije, poremećaji CNS-a te poremećaji respiratornog sustava [2]. Postoje i atipični sindromi koji su prisutni prilikom anafilaksije izazvane kemoterapijom koji uključuju bol, groznicu te povišenu temperaturu [11].

### *1.2.3. Epidemiologija anafilaksijske reakcije*

Iz podataka dobivenih analizom 49 studija koje su se provodile diljem Europe, procijenjeno je da anafilaksija zahvaća 1 od 300 osoba tijekom života. Razine incidencije variraju od 1,5 do 7,9 na 100 000 osoba godišnje. Što se tiče raspodjele oboljelih s obzirom na dobnu skupinu i spol, najveća incidencija se pokazala u dobnoj skupini 0-4 godine sa 1017 oboljelih u studiji koja je obuhvaćala 325 046 osobe. Također je u navedenoj studiji pronađeno da su osobe ženskog spola starije od 10 godina podložne većoj incidenciji obolijevanja [9].

Sudeći prema podacima prikupljenima iz studija koje promatraju isti uzrok, vidljivo je da broj oboljelih značajno varira. Primjerice, u analizi učestalosti anafilaksijske reakcije izazvane hranom Wood i suradnici kao primjer navode podatke dobivene iz hospitalizacija pacijenata diljem teritorija Sjedinjenih Američkih Država u kojima broj hospitaliziranih zbog te anafilaksije varira od 1 u 100 000 do 70 u 100 000. Iz studije je dobiven zaključak da je taj oblik anafilaksije čest, sa prevalencijom od 1,6% u općoj populaciji SAD-a. [12].



## 2. IMUNOPATOGENEZA NASTANKA ANAFILAKTIČKE REAKCIJE

### 2.1. Vrste anafilaksijskih reakcija

Kao što je ranije spomenuto, anafilaksija se s obzirom na posrednike dijeli na imunu (uglavnom alergijsku) i nealergijsku anafilaksiju. Imuna anafilaksija se odnosi na onu potaknutu IgE, IgG protutijelima ili imunokompleksima koji su stimulirani alergenima, dok se neimuna (nealergijska) anafilaksija odnosi na izravnu degranulaciju mastocita koja nije izazvana djelovanjem posrednika imunosnog sustava (tablica 1) [11].

**Tablica 1. Obilježja anafilaksijskih reakcija posredovanih imunim i neimunim mehanizmima ([11] i [13]).**

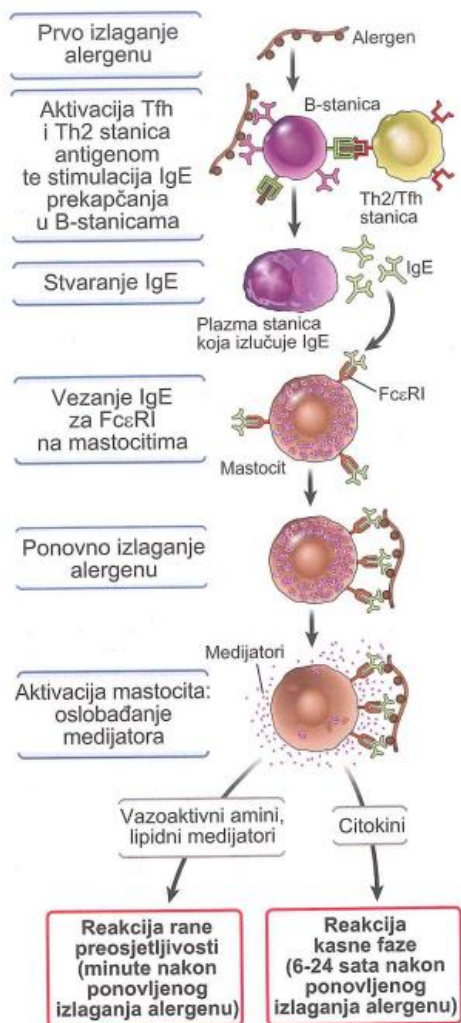
	<b>Imuna (alergijska)</b>	<b>Nealergijska/neimuna (Anafilaktoidna reakcija)</b>
<b>Posrednici</b>	IgE, IgG, sustav komplementa	Nema/nepoznato (izravna degranulacija mastocita)
<b>Okidači</b>	hrana, otrov kukaca roda <i>Hymenoptera</i> , neki lijekovi, željezo-dekstran visoke molekularne mase (IgG posredovano), heparin kontaminiran OSCS-om (posredovano komplementom)	opioidi, $\beta$ -laktamski antibiotici, kinoloni, izlaganje hladnim temperaturama, anafilaksija uzrokovana tjelovježbom, poremećaji u funkciji mastocita
<b>Klinička manifestacija bolesti</b>	crvenilo, svrbež, kihanje, mučnina, abdominalni grčevi, dispneja, hipotenzija, tahikardija, kardiovaskularni te respiratorni kolaps	

Fenotipovi anafilaksije se klinički očituju kao vidljive patološke promjene te se dijele na reakcije nalik preosjetljivosti tipa I, reakcije nalik citokinskoj oluji, miješane reakcije te reakcije uzrokovane komplementom [11].

S druge strane, endotipovi anafilaksije opisuju molekularne mehanizme kojima ove reakcije nastaju, a dijele se na IgE ili IgG-posredovane reakcije, reakcije posredovane kontaktnom aktivacijom koagulacijske kaskade (kalikrein/kinin sustav), citokinima posredovane reakcije, komplementom posredovane reakcije te reakcije posredovane izravnom aktivacijom mastocita [13]. Ove reakcije su objašnjene u narednim poglavljima.

#### 2.1.1. *IgE posredovana anafilaktička reakcija*

Anafilaksija uzrokovana djelovanjem IgE protutijela je najučestalija i predstavlja klasičnu alergijsku reakciju. Tijekom senzibilizacije, uslijed prisustva određenog alergena, kod pacijenta dolazi do aktivacije Th2 limfocita što rezultira aktivacijom limfocita B i proizvodnjom specifičnih protutijela razreda IgE. Oni se vezuju na visokoafinitetne FcεRI receptore koji se nalaze na površini membrana mastocita i bazofila. Kada se senzibilizirana osoba ponovno izloži alergenu, IgE se s njim na površini stanice križno povezuje, što pokreće signalnu kaskadu i rezultira u oslobađanju proupalnih medijatora i faktora sintetiziranih neposredno nakon aktivacije mastocita i bazofila (slika 1) [14].



**Slika 1: IgE posredovana reakcija.**

Nakon predočavanja alergena Th2 ili Tfh stanicama stimulira se proizvodnja IL-4 ili IL-13. Navedeni interleukini zatim potiču IgE prekapčanja u limfocitima B. Naposljetku, IgE se vezuje za FcεRI receptor. Tek nakon vezivanja alergena, potiče se izravno otpuštanje primarnih medijatora i stvaranje sekundarnih medijatora (poglavlje 2.3.1). Slika preuzeta iz [3].

Ovaj oblik anafilaksijske reakcije nastaje kao odgovor na alergene u koje ubrajamo: alfa-1,3-galaktozu (prisutna na površini životinjskog mesa, izuzev sisavaca), kikiriki, mlijeko, jaja, soja, lateks, antibiotici te otrov reda kukaca *Hymenoptera* [13, 14].

### 2.1.2. IgG posredovana anafilaktička reakcija

Unatoč tomu što je vezanje IgE za receptore mastocita i bazofila dominantan mehanizam u izazivanju anafilaktičke reakcije, poznato je da do pojave anafilaktičke reakcije može doći usprkos malim koncentracijama specifičnih IgE protutijela, što upućuje na postojanje mehanizama koji su

IgE-neovisni. Također, zamijećeno je da ekspresija IL-4Ra u plazmi ne mora biti značajno promijenjena, što je dodatan pokazatelj da anafilaktička reakcija nije bila posredovana IgE protutijelima. Naime, već povećano lučenje IL-4 te povećana površinska ekspresija IL-4Ra ukazuju na prisutnost IgE [11, 2].

Pretpostavlja se da jedan od IgE neovisnih mehanizama anafilaksije uključuje i djelovanje IgG protutijela. Međutim, receptor FcγRIII ima niži afinitet vezanja IgG u usporedbi sa visokoafinitetnim FcεRI. Stoga je za očekivati da bi, za razliku od odgovora IgE protutijelima, za poticanje IgG odgovora bile potrebne znatno veće količine antigena [11, 2]. Ipak, obzirom da su se ova istraživanja provodila isključivo na mišjim modelima, u kojima je pokazana smanjena ekspresija FcγRIII receptora na neutrofilima, još je uvijek upitan utjecaj IgG na izazivanje jake anafilaksije u ljudi [15].

#### *2.1.3. Anafilaksijske reakcije uzrokovane komplementom*

Sustav komplementa djeluje putem anafilatoksina C3a i C5a, koji aktiviraju stanice imunološkog sustava koje potom otpuštaju proupalne medijatore [16]. U anafilaksoj reakciji najčešće je aktiviran lijekovima, kao što su protutumorski lijekovi (npr. taksol i doksorubicin), biološka terapija monoklonskim protutijelima (npr. infliksimab (anti-TNFα) i rituksimab (anti-CD20)) te ciklosporinimi [17].

#### *2.1.4. Anafilaksijska reakcija nalik citokinskoj oluji*

Ovaj oblik reakcije se odnosi na sustavno oslobađanje proupalnih medijatora poput TNF-α, IL-1β i IL-6. U praksi se pojavljuje kao odgovor na terapiju monoklonskim protutijelima koja prepoznaju stanice sa FcγR receptorom, između ostalog mastocite, monocite i makrofage. Posljedica je povećano otpuštanje navedenih proupalnih medijatora. Reakcije su karakterizirane općim obilježjima anafilaksije stupnja 4, odnosno groznicom, povišenom temperaturom, hipotenzijom te naposljetku zastojem srca [11, 18].

#### 2.1.5. *Miješane anafilaktičke reakcije*

Miješane reakcije imaju obilježja reakcija preosjetljivosti tipa I i reakcija nalik citokinskoj oluji. Kao i reakcije nalik citokinskoj oluji, uglavnom nastaju kao odgovor na injektirana monoklonska protutijela i mogu imati fatalan ishod, ali mogu imati i blaže simptome kao što su svrbež, crvenilo, oticanje, povišena temperatura te hipotenzija [19].

### **2.2. Obrasci ekspresije anafilaksijskih reakcija**

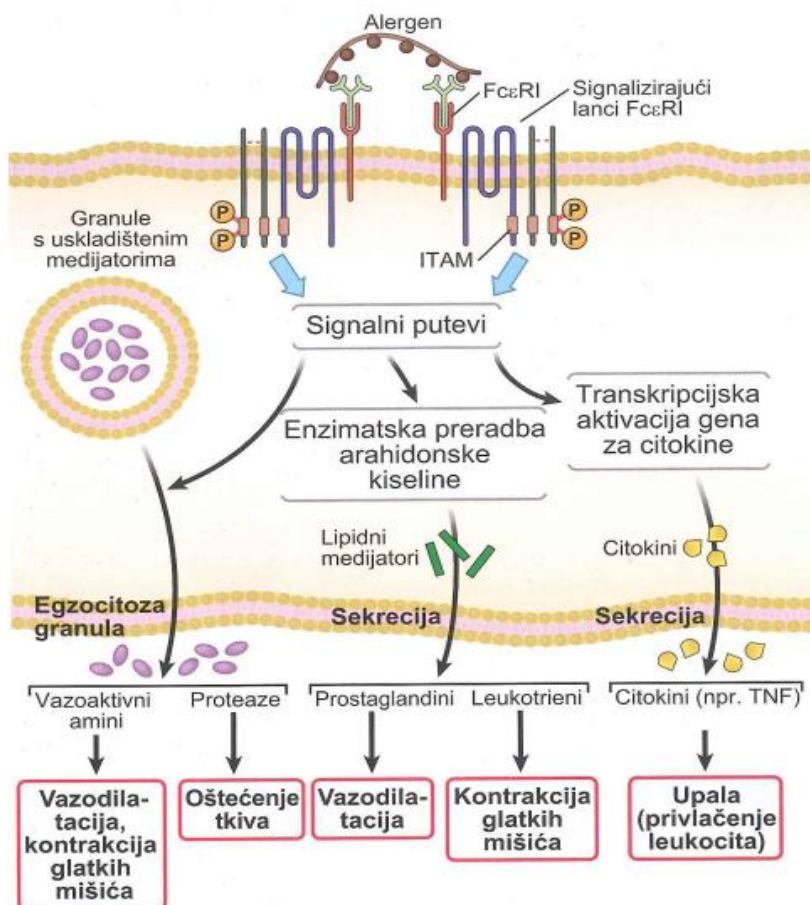
S obzirom na način na koji se anafilaksija manifestira, opisana su u tri obrasca ekspresije - unifazni, bifazni i produženi. [20]

Od 70% do 90% slučajeva anafilaksije se mogu okarakterizirati *unifaznim obrascem ekspresije*. On je ujedno i najblaži, traje od 30 minuta do sat vremena bez ponovljenog nastupanja simptoma. *Bifazni obrazac ekspresije* je odgovoran za 1-23% reakcija i rezultira ponovljenim simptomima nekoliko sati nakon završetka prve reakcije bez ponovnog izlaganja alergenu. Iako samo u rijetkim slučajevima može postati po život opasan, preko 50% bifaznih reakcija se tretira s adrenalinom [20].

*Produženi obrazac ekspresije* je rijedak, odnosi se na manje od 1% slučajeva te se odnosi na reakciju koja traje danima ili tjednima [20].

### **2.3. Primarni i sekundarni medijatori koji se otpuštaju u alergijskoj anafilaksiji**

Kako je navedeno ranije, alergijska anafilaksija predstavlja najčešći oblik anafilaksije, a posredovana je stanicama koje luče vazoaktivne medijatore nakon vezivanja IgE protutijela i određenog alergena [2, 13].



**Slika 2: Vezanje IgE na FcεRI receptor mastocita te stvaranje proupalnih medijatora.** Križnim vezanjem specifičnog IgE za FcεRI receptor se pokreću signalni putevi što rezultira u stvaranju proupalnih medijatora (opisano detaljnije u ovom poglavlju i poglavlju 2.6.1) Slika preuzeta i prevedena iz [3].

Posebno važnu ulogu u alergijskoj anafilaksiji imaju *mastociti*. Njihovom degranulacijom (slika 2) se otpuštaju unaprijed stvoreni (*primarni*) medijatori kao što su histamin, triptaza, karboksipeptidaza, kimaza, katepsin G i TNF-α kao i novostvoreni (*sekundarni*) medijatori, primjerice citokini, cistenil leukotrieni, PAF te faktori rasta kao što je VEGF [21]. Većina ima vazodilatacijsko djelovanje, te povećava kapilarnu permeabilnost, dok neki imaju i bronhokonstriksijski učinak (tablica 2) [2, 13].

**Tablica 2. Primarni i sekundarni medijatori u anafilaksijskoj reakciji** [13, 16].

<b>Primarni medijatori</b>	<b>Sekundarni medijatori</b>
<b>Histamin</b>	PAF
<b>Triptaza</b>	Cisteinil leukotrieni
<b>Kimaza</b>	Citokini (npr. IL1, IL6, TNF $\alpha$ )
<b>Proteoglikani (heparin)</b>	Kemokini (npr. CXCL8)
	Faktori rasta (npr. CSF, VEGF)

### 2.3.1. Primarni medijatori

*Histamin* je jedan od najranije otkrivenih proupalnih medijatora. Prvi je put opisan u publikaciji datiranoj 1932. godine, u kojoj je navedena njegova uloga kao posrednika u alergijskim reakcijama. Sintetizira se iz aminokiseline histidina procesom dekarboksilacije u Golgijevom aparatu te je prisutan u svim tkivima. Međutim, najviše je zastupljen u mastocitima, bazofilima i plućnom epitelu. S obzirom na njegovu funkcijsku skupinu te podrijetlo, klasificira se kao biogeni amin, a svoje biološko djelovanje ostvaruje kroz četiri G-protein spregnuta receptora, H1-H4. U kontekstu anafilaksije i alergijskih reakcija, najvažniji su H1 i H2 receptori. H1 receptori su rasprostranjeni diljem tijela, a između ostalog se nalaze i na glatkom mišićju respiratornih puteva te krvnih žila, zbog čega i nastaju simptomi poput crvenila kože, glavobolje, opstrukcije dišnih putova, sustavne hipotenzije, tahikardije i povećanja rada lijeve klijetke. S druge strane, H2 receptori su uglavnom prisutni na parijetalnim stanicama sluznice želuca, glatkom mišićju te stanicama miokarda. Stoga aktivacija H2 receptora rezultira u sličnim simptomima kao i aktivacija H1 receptora. Međutim, opstrukcija dišnih puteva uglavnom je posljedica djelovanja H1 receptora [22]. Iako prisutnost histamina u nalazu može ukazivati na anafilaksiju, ova pretraga nije pouzdana, prvenstveno zbog kratkog poluživota histamina u krvi (15-20 minuta), ali i stoga što histamin nije specifičan za mastocite. Zbog navedenih razloga, osobito zbog duljeg

poluživota u odnosu na histamin (60- 90 minuta), te zbog vremena zadržavanja u krvnom serumu od 5 sati, triptaza je korisniji biomarker anafilaksije [22].

*Triptaza* je tetramerna serinska proteaza koja se nalazi u granulama mastocita i bazofila te u svom enzimski aktivnom stanju regrutira proinflamatorne stanice, potiče vaskularnu permeabilnost i hipersenzitivnost dišnih puteva. Time dovodi do upalnih reakcija te, u patološkim slučajevima, do alergije i anafilaktičke reakcije. Iako se nalazi i u bazofilima, smatra se da je u najvećem dijelu proizvod mastocita. Triptaza postoji u obliku dvije izoforme,  $\alpha$ - i  $\beta$ -, premda jedino  $\beta$ - izoforma pokazuje proteaznu aktivnost [23].

*Kimaza* je, kao i triptaza, serinska proteaza sadržana u granulama mastocita, te posreduje stvaranje angiotenzina II konverzijom iz angiotenzina I. Angiotenzin II, nije medijator anafilaksije, ali kroz vazokonstriksijski učinak, kompenzira hipotenziju koja nastaje uslijed anafilaktičkih reakcija [2]. Unatoč tome što se kimaza pokazala korisnom u oporavku od anafilaktičkih reakcija, poznato je može izazvati proinflamatorni fenotip koji je prisutan ponajviše u slučaju astme [24].

### 2.3.2. Sekundarni medijatori

*Čimbenik aktivacije trombocita (PAF)* je fosfolipid kojega proizvode mastociti, trombociti, neutrofili te makrofagi. Pretpostavlja se da u anafilaksiji ima sinergističko ili aditivno djelovanje uz histamin, budući da je u većini modela simultana inhibicija histamina i PAF-a gotovo u potpunosti zaustavila razvitak anafilaktičke reakcije [2]. Prema Nguyen i suradnicima, dosada nije otkriven potentniji medijator mastocita od PAF-a, čemu ide u prilog i klinička manifestacija njegovog djelovanja u vidu smanjenog rada srca, vaskularne hiperpermeabilnosti te kardiovaskularnog kolapsa [13].

Uz PAF, prostaglandini i cistenil leukotrieni predstavljaju još jednu skupinu sekundarnih proinflamatornih medijatora lipidnog podrijetla. *Prostaglandini* se pomoću enzima COX-1 i COX-2 (ciklooksigenaze -1 i -2) sintetiziraju iz



arahidonske kiseline u raznim vrstama stanica, među kojima su mastociti, eozinofili, bazofili i makrofagi. Važan produkt koji nastaje djelovanjem ciklooksigenaza u aktiviranim mastocitima, ali ne i u bazofilima, je PGD<sub>2</sub> (prostaglandin 2) koji uzrokuje simptome alergijskih i anafilaktičkih reakcija putem povećanja permeabilnosti endotela, povećavanjem vazodilatacije te regrutacijom proinflamatornih stanica [13].

*Cistenil leukotrieni* su strukturno povezane lipidne molekule. Dijele se na tri bioaktivne komponente, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, i LTD<sub>4</sub>. Od njih, LTC<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub> administracijom u obliku aerosola imaju sposobnost izazvati i do 1000 puta jaču bronhokonstrikciju u ispitanika s obzirom na histamin, dok sva tri leukotriena mogu izazvati crvenilo i oteklina (engl. *wheal and flare*) reakcije. Bitno je naglasiti da se leukotrieni opisuju kao „sporodjelujuće supstance anafilaksije“, koje mogu dovesti do kasnog kolapsa koronarnog protoka krvi te produženog vremena trajanja kontraktilne disfunkcije miokarda [2, 13].

Za razliku od sinteze produkata arahidonske kiseline (prostaglandini i leukotrieni) koja započinje u svega nekoliko minuta od aktivacije mastocita, za sintezu citokina i kemokina su često potrebni sati. Iz tog razloga se nazivaju medijatorima kasnog stadija bifazne anafilaktičke reakcije. TNF- $\alpha$  je jedan od najbitnijih proupalnih citokina, te je zadužen za aktivaciju neutrofila, povećanje kemotaksije monocita te povećava proizvodnju ostalih citokina. Ostali citokini koji se otpuštaju tijekom kasne faze anafilaktičke reakcije uključuju faktor stimulacije kolonija, CSF (engl. *colony-stimulating factor*), IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, IL-18 i IL-22. Osobito bitnu ulogu ima IL-4 koji stimulira i održava proliferaciju Th2 stanica te potiče B stanice na proizvodnju IgE imunoglobulina te IL-13. Interleukin 13 zajedničkim djelovanjem sa IL-4 povećava izražaj Fc $\epsilon$ RI te odgovore ciljanih stanica na vazoaktivne medijatore [25].

## **2.4. Okidači alergijskih reakcija**

### *2.4.1. Alergijske anafilaksijske reakcije*

Okidači koji izazivaju tip I preosjetljivosti su razni, međutim, mogu se svrstati u tri glavne kategorije, a to su hrana, otrov kukaca roda *Hymenoptera* te lijekovi. S obzirom na dob, utjecaj navedenih okidača varira. Primjerice, prema podacima iz Europskog registra alergija (engl. *European Allergy Registry*) u razdoblju 2007.-2015., za djecu i adolescente je hrana bila najučestaliji okidač, odgovoran za čak 66% slučajeva anafilaksije, ubod kukaca je činio 19%, a preostalih 15% slučajeva su bili izazvani lijekovima. Kod odraslih (18- 65 g.) te starijih (>65 g.) je otrov kukaca najzastupljeniji okidač anafilaksije, odmah nakon kojeg slijede lijekovi [11].

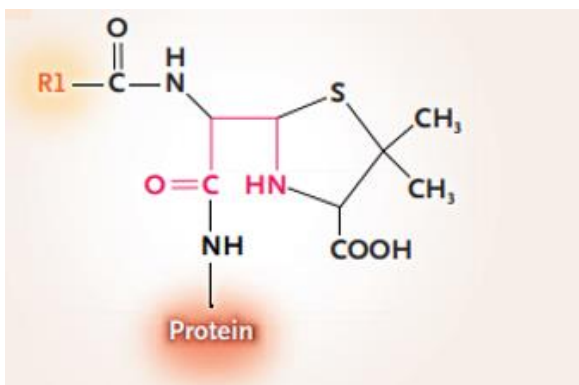
Sam mehanizam senzibilizacije se odvija u posredovanju IgE protutijela (opisano u poglavlju 2.1.1.). Budući da su lijekovi okidači koji su najrelevantniji u kontekstu medicine i financijskog opterećenja zdravstvenog sustava, u poglavljima 2.4.2.1 i 4.3 će njihov mehanizam nastanka biti detaljnije opisan [11].

#### *2.4.1.1. Alergijska anafilaksijska reakcija na lijekove*

Lijekovi su sposobni izazvati sve tipove reakcija prošetljivosti, među kojima je najzastupljeniji tip I (alergijska anafilaksija). Mehanizam alergijske anafilaktičke reakcije izazvane lijekovima se odvija vezanjem specifičnog imunoglobulina (sIgE) za FcεRI receptor na mastocitima i bazofilima (slike 1 i 2). Penicilin i neuromuskularni blokatori se smatraju glavnim okidačima alergijske anafilaksije na lijekove [11].

Prvi slučaj anafilaksije vezan uz penicilin je opisan 1945. godine, 17 godina nakon njegova otkrića [26]. Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije iz 1968., smatralo se da je smrtnost izazvana anafilaksijom na penicilin iznosila 0,002%, a danas nema podataka koji bi ukazivali da se frekvencija alergije na penicilin promijenila u zadnjih 60 godina. Senzibilizacija na penicilin se događa nakon kovalentnog vezanja beta-

laktamskog prstena penicilina na lizinske ostatke proteina plazme, čime se stvaraju kompleksi hapten-nosač nazvani peniciloil polilizin. Time inače neimunogeni penicilin (hapten) postaje imunogen. Dendritičke stanice potom vežu, internaliziraju i predočavaju vezane komplekse penicilina i proteinskog nosača naivnim CD4<sup>+</sup> T-stanicama, koje se u prisutnosti IL-4 razvijaju u penicilin-specifične Th2 stanice koje proizvode IL-4 i IL-13. Time uzrokuju diferencijaciju B-stanica u plazma stanice koje luče penicilin-specifične IgE koji se mogu vezati na FcεRI receptor i izazvati alergijsku ili anafilaktičku reakciju na već opisan način (poglavlje 2.1.1) [26].



**Slika 3: Peniciloil- protein kompleks.**

Internalizacijom ovog kompleksa u dendritičke stanice te njegovom prezentacijom naivnim T-stanicama se stvaraju plazma stanice koje stvaraju IgE protutijela specifična na penicilin. Slika preuzeta iz [55]

Peniciloil-polilizin je i komercijalno dostupan kao materijal za testiranje alergija na penicilin na koži. Intradermalno testiranje se izvodi administracijom male doze peniciloil-polilizina penetracijom epidermisa ili dermisa koji potom reagira stvarajući kovalentne ili ne-kovalentne komplekse s proteinima u koži. Time potiče ranije opisan mehanizam internalizacije i predočavanja alergena naivnim T-stanicama te posljedično stvaranje specifičnih IgE protutijela [26].

#### 2.4.2. Okidači nealergijskih (neimunih) anafilaksijskih reakcija

Nealergijska anafilaksijska reakcija (koja se naziva i anafilaktoidna reakcija) u pravilu nije posredovana imunološkim sustavom, ali je klinički identična alergijskoj anafilaksiji te se liječenje provodi na jednak način [27].

Okidači koji su zaslužni za pojavu nealergijske anafilaksije mogu biti lijekovi kao što su opiodi,  $\beta$ -laktamski antibiotici i kinoloni, izlaganje hladnim temperaturama, tjelovježba, te poremećaji u funkciji mastocita [27].

#### 2.4.2.1. Nealergijska anafilaksija izazvana lijekovima

Različite vrste lijekova mogu uzrokovati nealergijski oblik anafilaksijske reakcije. Jedan od poznatih antibiotika koji uzrokuje izravnu degranulaciju mastocita je *vankomicin* kojeg ubrajamo u skupinu glikopeptidnih antibiotika te je poznat po nuspojavama koje karakteriziraju tzv. *red man syndrome*. Te nuspojave uključuju svrbež, crvenilo te razvoj eritematoznog osipa koji zahvaća lice, vrat i gornji dio torza, ali se mogu javiti hipotenzija i angioedem [28].

Iako su anafilaktičke reakcije na  *$\beta$ -laktamske antibiotike*, primjer kojih je penicilin, uglavnom posredovane IgE-protutijelima (poglavlje 2.4.1.1), mogu se razviti i putem kontaktne aktivacije faktora XII i koagulacijske kaskade. U istraživanjima na mišjim modelima uočeno je da ova dva puta nastanka anafilaksije ne utječu međusobno jedan na drugoga, odnosno ne povećavaju jačinu anafilaktičke reakcije [28].

Iako hipnotici i opiodi vrlo rijetko izazivaju alergijske reakcije, u klinici se intenzivno prati njihova mogućnost izazivanja anafilaktičke reakcije, osobito u anesteziologiji. *Barbiturati* su lijekovi iz skupine hipnotika koji najčešće izazivaju reakcije preosjetljivosti, stoga se u kliničkoj praksi kao zamjena koriste zamjene kao što su ketamin ili propofol. Iz skupine *benzodiazepina*, diazepam te midazolam najčešće izazivaju anafilaksiju kroz izravnu degranulaciju mastocita i bazofila. Međutim, kao i u slučaju barbiturata, alergijske reakcije na ovu skupinu lijekova su iznimno rijetke i generalno se smatraju sigurnima. U slučaju opioda, preosjetljivost na *morfij* se uglavnom pojavljuje zbog prethodne uporabe folkodina stoga se fentanil često koristi kao zamjena [28, 29]. Stoga je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA) 2022. godine donijelo odluku za povlačenjem lijekova koji sadrže folkodin sa tržišta Europske unije. Razlog je što primjena folkodina uz neuromuskularne

blokatore u razdoblju do 12 mjeseci prije opće anestezije povećava rizik od nastupanja anafilaktičke reakcije [30].

#### *2.4.2.2. Nealergijska anafilaksija uzrokovana tjelovježbom*

Anafilaksija uzrokovana tjelovježbom je zastupljena u 2-15% svih slučajeva anafilaksije, a hrana često djeluje kao kofaktor. U slučaju anafilaksije izazvane tjelovježbom koja je ovisna o hrani - FD-EIAn (engl. *food-dependent exercise-induced anaphylaxis*), hrana i tjelovježba se mogu tolerirati zasebno, ali njihova kombinacija vodi do pojave anafilaktičke reakcije. Postoji više hipoteza o tome kako tjelovježba utječe na nastanak anafilaksije, a prema najprihvaćenijoj se pretpostavlja da tjelovježba uzrokuje smanjenje praga kojeg je potrebno prijeći za stimulaciju degranulacije mastocita. Također, u zadnje vrijeme se raspravlja o mogućnosti da tjelovježba, uz kofaktore kao što su alkohol ili NSAID, može uzrokovati promjenu u permeabilnosti probavnog sustava zbog čega se omogućuje sustavno širenje alergena. Tijekom tjelovježbe krv cirkulira od visceralnih organa (želudac, bubrezi, jetra) prema srcu i skeletnim mišićima gdje su prisutni mastociti drugačijeg fenotipa od onog u probavnom sustavu. Takvi mastociti zatim reagiraju sa alergenima koji, nošeni krvlju, otpuštaju proupalne medijatore povećavajući vaskularnu permeabilnost i vazodilataciju. Konačan rezultat je nastanak anafilaktičke reakcije [31].

### **2.5. Poremećaji funkcije mastocita**

Mastociti su stanice iz skupine granulocita koje potječu iz koštane srži gdje nastaju iz zajedničkog mijeloidnog progenitora. Prisutne su u epitelu kože i sluznica te mogu biti aktivirane putem receptora sličnim Tollu, TLR (*engl. Toll-like receptors*), kao i putem FcεRI receptora time otpuštajući granule koje sadrže proupalne medijatore (poglavlje 2.3.1.)

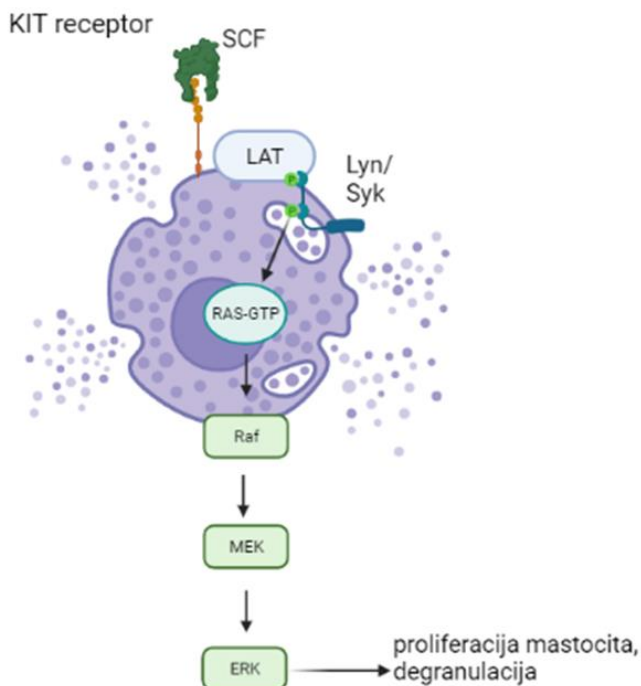
#### *2.5.1. Mehanizam MCAS-a*

Poremećaji funkcije mastocita mogu imati naznake alergijske i nealergijske anafilaksije, ovisno o posrednicima koji izazivaju njihovu degranulaciju.

Glavno obilježje MCAS-a je ponavljajuća aktivacija mastocita na sistemskoj razini te povećana razina triptaze u serumu. Bolest se, prema vrsti medijatora koji se oslobađaju, dijeli u tri skupine: (1) primarni, u kojemu su prisutni klonalni mastociti, (2) sekundarni, koji mogu biti ili IgE posredovani ili mogu nastati bez djelovanja imunoloških kompleksa te (3) idiopatski, u kojem su medijatori i uzrok nepoznati [32].

Podvrsta primarnog MCAS-a je sistemska mastocitoza, koja je prema ICD-11 definirana kao heterogena skupina rijetkih stečenih i kroničnih hematoloških oboljenja vezanih uz abnormalnu proliferaciju mastocita u tkivu, uključujući koštanu srž, sa ili bez pojave nuspojava alergijske reakcije na koži [9]. Sistemska mastocitoza može dovesti do povećane jetre ili slezene kao i do općenito smanjene funkcije navedenih organa. U rijetkim slučajevima, tijekom vremena može progredirati u mastocitnu leukemiju [32].

Ova abnormalna proliferacija mastocita nastaje uslijed mutacije u genu za KIT, transmembranski receptor na kojeg se vezuje SCF (engl. *stem cell factor*). SCF je kemotaktični faktor za mastocite, koji uzrokuje njihovu izravnu degranulaciju i sintezu prostaglandina D2 te leukotriena C4. Vezanjem SCF-a za KIT dolazi do dimerizacije receptora te aktivacije tirozinske kinaze. Tirozinski ostatak enzima se fosforilira i time postaje vezno mjesto za signalne puteve koji služe za proliferaciju te aktivaciju mastocita. Ukoliko dođe do nekontrolirane aktivacije receptora, ti će signalni putevi biti konstantno aktivirani, što rezultira prekomjernom proliferacijom mastocita (slika 4). Pored toga, stalnim vezanjem SCF-a na KIT receptor se spječava apoptoza mastocita, uslijed čega se njihov broj abnormalno povećava [33, 34].



**Slika 4: Shematski prikaz aktivacije KIT receptora SCF-om** (izrađeno pomoću BioRender.com prema podacima iz [34]). Dimerizacija KIT receptora uslijed vezanja njegova liganda, SCF, te pokreće Ras/Raf signalnu kaskadu što rezultira proliferacijom i degranulacijom mastocita.

#### 2.5.1.1. Anafilaksijska reakcija koja nastaje kao posljedica MCAS-a

Zbog ranije spomenute problematike sa definiranjem anafilaksije, i podaci o učestalosti anafilaksije koja nastaje kao posljedica MCAS-a značajno variraju. Međutim, smatra se da je anafilaksija ishod u 22-49% slučajeva mastocitoze, dok je u djece taj postotak uvelike smanjen, te raspon za njih iznosi 6-9% [34].

#### 2.5.2. Alfa-triptasemija i anafilaksija

##### 2.5.2.2. Mehanizam nastanka alfa-triptasemije

Pored MCAS-a, i nasljedna alfa-triptasemija se povezuje uz teže oblike anafilaktičkih reakcija. To je autosomno-dominantna nasljedna bolest u kojoj su prisutne kopije gena *TPSAB1*, zbog čega dolazi do povećane razine alfa-triptaze u plazmi [35].

##### 2.5.2.3. Biomarkeri za dijagnozu alfa-triptasemije

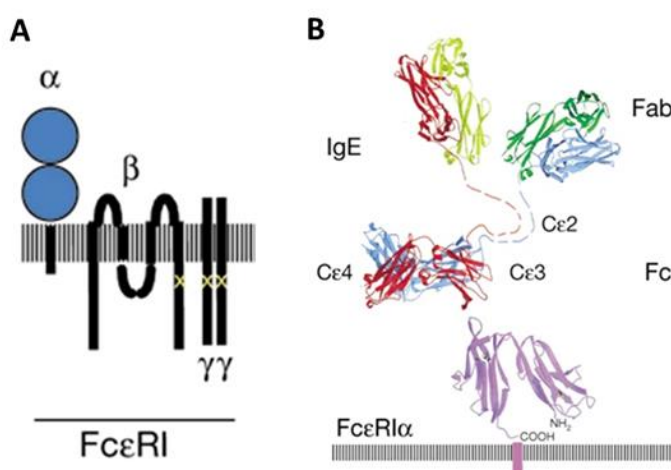
Tijekom poremećaja u funkciji mastocita poput alfa-triptasemije i sistemske mastocitoze povećava se koncentracija triptaze koja služi kao biomarker u dijagnozi anafilaksije. Smatra se da je bazalna vrijednost triptaze u serumu (BST; engl. basal serum tryptase) povišena kada iznosi više od 8 ng/mL.

Povišen BST je je relativno učestao u općoj populaciji te se smatra da se zahvaća 4-6% populacije. Iz raznih istraživanja je moguće zaključiti da povišen BST igra ulogu u stupnju anafilaksije. Primjerice, kod pacijenata sa BSD većim od 11,4 ng/mL dolazi do većeg postotka anafilaktičkih reakcija tipa III i IV u usporedbi sa pacijentima koji spadaju u normalni raspon BST vrijednosti [35, 36].

## 2.6. Signalni putevi unutar mastocita tijekom anafilaktičke reakcije

### 2.6.1. Građa FcεRI receptora i degranulacija mastocita

Uobičajena aktivacija mastocita se odvija putem površinskog visokoafinitetnog FcεRI receptora, čija je Fc regija namijenjena vezanju IgE (slika 5). Po strukturi je tetramer kojeg izgrađuju α-lanac zadužen za vezanje Fc regije IgE protutijela, β-lanac koji ima četiri transmembranske domene te dva γ-lanca koja čine homodimer vezan disulfidnim vezama. Zajedno, β-lanac te dva γ-lanca sadrže konzervirane ITAM domene (engl. *Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) koje djeluju kao fosfoakceptori. Njihovom fosforilacijom se potiče daljnja kaskada koja rezultira transkripcijom proupalnih medijatora kao što su IL-4, IL-6 i TNF-α [37].



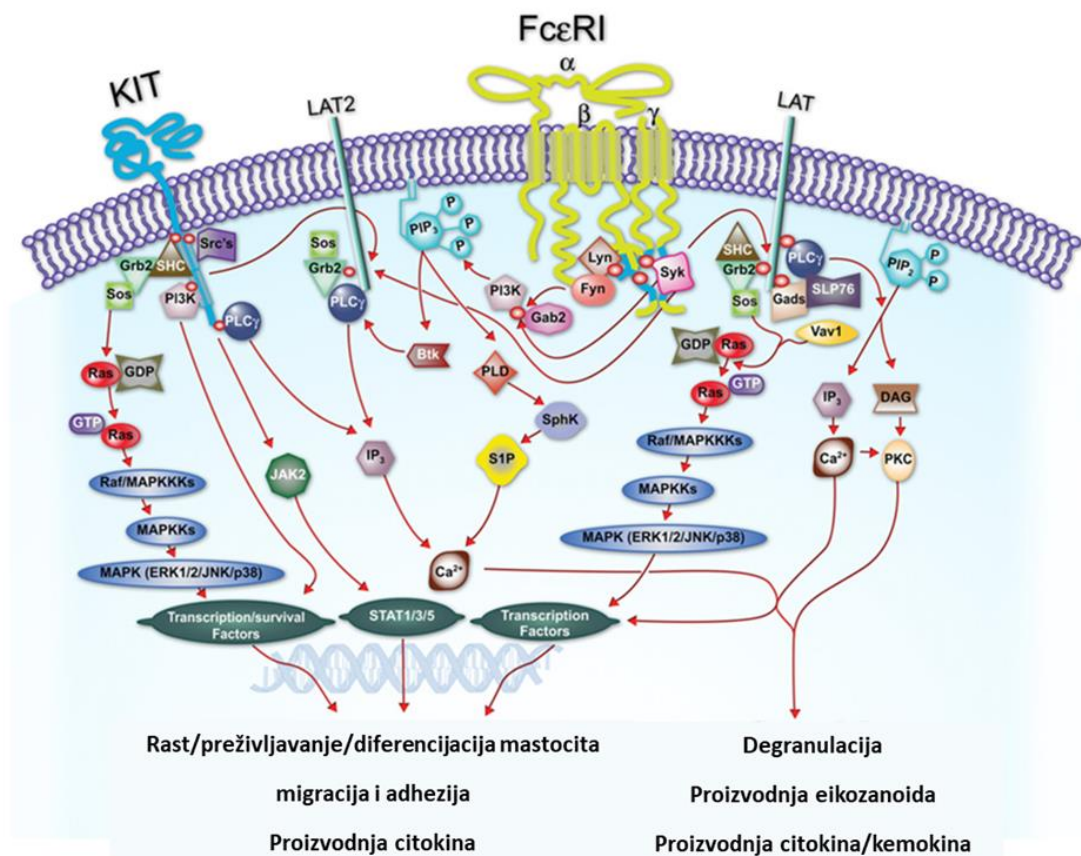
**Slika 5: Građa FcεRI receptora.** FcεRI receptor je tetramer koji se sastoji od α-lanca, β-lanca koji ima četiri transmembranske domene te dva γ-lanca (A). Imunoglobulinska domena FcεRIα receptora ostvaruje kontakt sa konstantnim Cε2:Cε3 dijelovima Fc regije IgE protutijela (B). Preuzeto i prevedeno iz [38].



Otpuštanje unaprijed stvorenih medijatora (primarnih medijatora, poglavlje 2.3.1.), što se događa prilikom degranulacije mastocita, odvija se 5-30 minuta nakon izlaganja alergenu. U tom vremenskom intervalu započinje i stvaranje metabolita arahidonske kiseline kao što su leukotrieni i prostaglandini te stvaranje PAF-a. Kasnija faza anafilaktičke reakcije započinje 2-6 sati nakon izlaganja alergenu i obilježava ju stvaranje proupalnih citokina kao što je TNF- $\alpha$  te kemokina. Ovi medijatori djeluju na sustavnoj razini uzrokujući bronhospazam i edem larinksa u respiratornom sustavu te stanja hipotenzije, sinkope i aritmije u kardiovaskularnom sustavu. Grčevi, mučnina i povraćanje se pojavljuju na razini gastrointestinalnog sustava dok su utrikarija i angioedemi često vidljivi na koži [13].

#### *2.6.2. Fc $\epsilon$ RI-Lyn-Syk signalna kaskada u aktiviranom mastocitu*

Križno vezanje multivalentnog antigena za Fc $\epsilon$ RI receptor pokreće signalnu kaskadu fosforilacijom ITAM domena, što u konačnici dovodi do aktivacije Lyn i Syk tirozinskih kinaza (slika 6) [33, 37]. Lyn pripada obitelji Src proteinskih tirozinskih kinaza i može se vezati na ITAM završetke  $\beta$ - i  $\gamma$ -lanaca, iako ima veći afinitet za vezanje na  $\beta$ -lanac. Za razliku od Lyn kinaze, Syk kinaza se vezuje za fosforilirane ITAM završetke  $\gamma$ -lanaca s većim afinitetom nego za  $\beta$ -lanac. Sljedeći korak u signalnoj kaskadi predstavlja fosforilacija nekoliko adaptorskih molekula pomoću Syk kinaze. Ove adaptorske molekule nemaju enzimatsku funkciju ali su nužne u vezanju i lokalizaciji signalnih molekula [38]. Jedna od njihovih važnih uloga je mobilizacija fosfolipaze Cy1 (PLCy1) na staničnu membranu koja dalje katalizira razgradnju fosfatidil inozitol (4,5) bifosfata (PI(4,5)P<sub>2</sub>, PIP<sub>2</sub>) u sekundarne glasnike IP3 (inozitol-1, 4, 5-trifosfat) i DAG (diacilglicerol). Oni imaju važnu ulogu jer omogućavaju daljnje signaliranje preko kalcija [37].



**Slika 6: Signalni putevi aktivacije mastocita.** Agregacija FcεRI aktivirana je križnim vezanjem IgE što potiče aktivaciju tirozin kinaza Lyn i Syk. Time se pokreće signalna kaskada tijekom koje dolazi do vezivanja signalnih molekula sa SH2 domenama te adapterskih proteina, među kojima je i LAT. LAT veže PLCγ1 koji, na staničnoj membrani katalizira razgradnju PI(4,5)P<sub>2</sub> u sekundarne glasnike IP<sub>3</sub> i DAG, što posljedično vodi do aktivacije GTP-aza Ras, Rac i Rho. Njihovi signalni putevi potom vode do transkripcije gena odgovornih za stvaranje proupalnih medijatora. Preuzeto i prevedeno iz [19].

### 2.6.3. Signalni putevi GTP-aza u aktiviranom mastocitu

Kompleks adaptorskih i efektorskih proteina dovodi do aktivacije Ras, Rac i Rho GTP-aza, čiji daljnji signalni putevi uzrokuju aktivaciju transkripcije gena odgovornih za stvaranje proupalnih medijatora u anafilaktičkim reakcijama (slika 6). Tako Ras GTP-aza započinje Ras/Raf-1/MEK/ERK signalnu kaskadu, čiju ciljnu molekulu predstavlja transkripcijski faktor Elk-1, inače zadužen za regulaciju transkripcije u ranoj fazi. Ona također aktivira i Rac-1 kinazu koja služi za regulaciju NFAT, transkripcijskog faktora

zaduženog za regulaciju ekspresije gena koji kodiraju citokine kao što su IFN  $\gamma$ , IL -4, i IL -17 [38]. Uz Rac-1 kinazu, ulogu regulacije NFAT ima i ranije spomenuta PLC $\gamma$ 1. Ona, naime, povećavajući koncentraciju IP3, stimulira otpuštanje kalcija iz organela. Time se povećava koncentracija citoplazmatskog kalcija i aktivira signal za defosforilaciju NFAT pomoću kalcij-ovisne fosfataze kalcineurina. To uzrokuje aktivaciju NFAT i stimulaciju transkripcije citokina. S druge strane, uklanjanjem kalcija NFAT se ponovo refosforilira i time deaktivira što predstavlja oblik negativne regulacije [37].

Također, oslobođeni kalcij, u sinergiji sa citoplazmatskim kinazama, također potiče signaliranje koje rezultira citokinskim lučenjem u mastocitima. Stoga manjak kalcija onemogućuje stvaranje dovoljno jakog signala za oslobađanje proupalnih medijatora [37].

### **3. GENETIČKA PODLOGA NASTANKA ANAFILAKSIJSKE REAKCIJE**

Anafilaksija je složeno patološko stanje koje je uvjetovano raznim bolestima koji su uzrok ili faktor rizika za njeno nastajanje. Bolesti koje prethode anafilaksiji, odnosno one koje su najviše zaslužne za njeno nastajanje su alfa-triptasemija, MCAS te disfunkcija renin-angiotenzin sustava. Stoga, poznavanje genetike ovih bolesti ujedno vodi do karakterizacije genetičkih faktora koji utječu na anafilaksiju. Iz toga slijedi da anafilaksija nije jednoznačno određena genom na jednom lokusu, već je određena mnogim polimorfizmima i mutacijama gena koji će biti opisani u nastavku [39].

#### **3.1. Mutacija gena *TPSAB1***

Patološka stanja koja vode do pojave anafilaksije su često uzrokovana mutacijama različitih gena. Primjerice, duplikacija u genu *TPSAB1*, vodi do

nastanka alfa-triptasemije, rezultat čega je povećana razina alfa-triptaze [39]. U lokusu za triptazu, koji se nalazi na p-kraku kromosoma 16 na poziciji 13.3, prisutna su četiri gena (*TPSG1*, *TPSB2*, *TPSAB1*, i *TPSD1*). Iako sva četiri navedena gena kodiraju triptaze, samo *TPSB2* i *TPSAB1* kodiraju njezine izoforme koje se mjere u klinici i prema kojima se može dijagnosticirati alfa-triptasemija ili poremećaji mastocita. Smatra se da je  $\alpha$ -triptaza kodirana genom *TPSAB1*, koji ujedno može kodirati i  $\beta$ -triptazu, dok je gen *TPSB2* zadužen za kodiranje isključivo  $\beta$ -triptaze.

Kako je alfa-triptasemija autosomno-dominantna bolest, duplikacija ili triplikacija samo jedne od kopija *TPSAB1* dovoljna je za pojavu povišene vrijednosti triptaze u krvnom serumu. [35, 36]

### **3.2. Mutacija gena *c-kit***

Monoklonalni mastociti, koji su uzrok ranije navedenih poremećaja u aktivaciji mastocita (poglavlje 2.5.1.), nastaju uslijed *missense* mutacije D816V koda za kinaznu domenu gena *c-kit* proto-onkogen [39].

*c-kit* se nalazi na q kraku kromosoma 4, u regiji 4q11-q12. Ovaj gen sadrži informaciju za transkripciju proteina KIT kojeg ubrajamo u obitelj receptora tirozin kinaze. KIT protein djeluje kao receptor za ligand koji regulira rast i proliferaciju mastocita, SCF (poglavlje 2.5.1.). Navedena D816V mutacija uzrokuje auto-aktivaciju receptora, koji posljedično postaje hiperreaktivan, izazivajući ili alergijsku ili nealergijsku anafilaktičku reakciju ovisno o prirodi okidača. Jednako tako, zbog spontane aktivacije receptora, koja je često prisutna kao rezultat navedene mutacije, okidač u velikom broju slučajeva čak nije niti potreban. Takva autoreaktivnost je glavna karakteristika sistemske mastocitoze, o kojoj je ranije bilo riječi (poglavlje 2.5.1.) [32].

### **3.3. Polimorfizmi gena renin-angiotenzin sustava**

Iako je alergija, po definiciji, uvelike posredovana IgE protutijelima, i drugi faktori mogu uzrokovati preosjetljivost, među kojima je i disfunkcija ACE

(angiotenzin konvertirajući enzim; engl. *angiotensin converting enzyme*). U istraživanju Niedoszytko i suradnici su promatrali insercijske i delecijske polimorfizme angiotenzina (AGT), točnije AGT p.M235T genetski polimorfizam [40]. On predstavlja vrstu učestalog SNP (engl. *single nucleotide polymorphism*) na lokaciji 803 egzona 2 AGT gena. Navedeni SNP vodi do supstitucije metionina u treonin, što je poznato kao varijanta M235T. Istraživanja naznačuju važnost varijante AGT M235T koja je rizični faktor za anafilaksiju stupnja IV kod alergija na otrov kukaca [41, 42].

Nadalje, insercijski polimorfizmi predstavljaju učestali uzrok smanjenja aktivnosti ACE što za posljedicu ima smanjenu proizvodnju angiotenzina II. Koncentracija bradikinina je povećana budući da je ACE zaslužan za njegov katabolizam [42].

## **4. DIJAGNOZA I LIJEČENJE ANAFILAKSIJE**

### **4.1. Dijagnoza anafilaksije**

Anafilaksija se diljem svijeta u većini slučajeva dijagnosticira prema ranije navedenim NIAID/FAAN kriterijima [5]. Iako su propisana tri kriterija za dijagnosticiranje anafilaksije, samo jedan od njih mora biti zadovoljen za postavljanje dijagnoze. Prvi kriterij uključuje akutnu pojavu bolesti koja nastupa u minutama ili nakon 2-3 sata. Ta se bolest manifestira problemima funkcioniranja respiratornog sustava kao što su bronhospazam, hipoksemija, dispneja, te poremećajima kardiovaskularnog sustava, kao što je smanjenje krvnog tlaka, hipotonija ili sinkopa. Drugi kriterij uključuje prepoznavanje potencijalnog alergena te nastupanje bolesti u istom vremenskom okviru kao što je određeno i za prvi kriterij. Simptomi koji se pojavljuju su vezani uz kožu i tkivo sluznica u vidu osipa te natečenih usana, jezika te uvule. Također su prisutni i simptomi vezani za poremećaj funkcije respiracije te sniženi krvni tlak, koji su opisani pod prvim kriterijem. Osim navedenog, pojavljuju se i gastrointestinalne tegobe kao što su povraćanje i grčevi. Treći kriterij se odnosi konkretno na sniženi krvni tlak. U svrhu dijagnosticiranja anafilaksije definiran je parametrima prema kojima sistolička vrijednost

krvnog tlaka mora biti smanjena za 30% kod novorođenčadi i djece, dok za odrasle vrijedi da krvni tlak u sistoli mora biti manji od 90 mmHg ili smanjen za 30% od njihovog uobičajenog krvnog tlaka [43].

## **4.2. Liječenje anafilaksije**

### *4.2.1. Prevenirica i primarna terapija*

Preventivne mjere su iznimno bitne u slučaju anafilaksije, osobito u pacijenata koji su već imali simptome, budući da se u tim slučajevima povećava rizik od nastajanja težih oblika anafilaktičkih reakcija u budućnosti. One uključuju izbjegavanje hrane koja sadrži potencijalne okidače, zamjenu lijekova s onima koji imaju jednak ili sličan učinak, ali ne uzrokuju reakciju (primjerice zamjena penicilina cefalosporinima ukoliko je alergija na penicilin prisutna) te liječenje pratećih bolesti kao što su sistemska mastocitoza, alfa-triptasemija i astma [11].

Adrenalin predstavlja prvu liniju obrane te se administrira u anterolateralnu stranu bedra, u dozi od 0,3 do 0,5 mg. Ovaj postupak se ponavlja svakih 5-15 minuta ukoliko je potrebno. Pacijent mora biti u ležećem položaju kako bi se izbjegla nagla promjena pozicije, a time i protok tjelesnih fluida, što može dovesti do srčanog udara. Ukoliko su nastupile respiratorne smetnje, upotrebljavaju se i brzodjelujući  $\beta_2$  agonisti zbog njihovog bronhodilatacijskog djelovanja, primjer kojih je salbutamol. Uz primarni tretman, odnosno adrenalin, koriste se antihistaminici, odnosno antagonisti  $H_1$  i  $H_2$  te kortikosteroidi [27].

### *4.2.2. Uporaba monoklonskih protutijela te novi pristupi u liječenju anafilaksije*

Kao što je ranije opisano, stimulacijom Fc $\epsilon$ RI receptora, prvenstveno nakon vezivanja IgE protutijela, dolazi i do aktivacije signalnih kaskada, što rezultira stvaranjem proupalnih medijatora te proliferacijom i aktivacijom mastocita (poglavlje 2.6.1.). Stoga spoznaja da smanjenje izražaja Fc $\epsilon$ RI u životinjskim modelima suprimira anafilaksiju nije iznenađujuća. U terapiji ljudske anafilaksije se koristi humanizirano monoklonsko IgG<sub>1</sub> protutijelo *omalizumab*, koje se vezuje za solubilni IgE. Omalizumab djeluje na

principu stvaranja steričkih smetnji u vezanju liganda za receptor i to na način da se veže za Cε3 domene IgE, i tako mu onemogućava vezanje za FcεRI, ali i za niskoafinitetni FcεRII receptor (CD23), što je značajno u kontekstu regulacije proizvodnje IgE [44]. Time smanjuje rizik za pojavu anafilaktičkih reakcija u preosjetljivostima na hranu i otrov kukaca, dok prevenira anafilaksiju u osoba oboljelih od sistemske mastocitoze.

U zadnje vrijeme se na mišjim modelima te na ljudskim tkivima istražuju i proteini koji oponašaju protutijela, a dobiveni su genetičkim inženjerstvom i nazvani DARP-ovi (engl. *Designed Ankyrin Repeat Proteins*). Za njih je pokazana i do 10 000 puta veća efikasnost od omalizumaba zbog visoke specifičnosti i afiniteta Cε3 domene IgE [44].

Pored toga, razvijaju se i nove generacije visoko-afinitetnih anti-IgE monoklonskih protutijela, među kojima je *ligelizumab*. Radi se o humaniziranom monoklonskom protutijelu koje djeluje na principu prepoznavanja epitopa duž Cε3 regija IgE. Za njega je, u *in vitro* istraživanjima, pokazano da se veže sa 88 puta većim afinitetom za Cε3–4 domene IgE od omalizumaba. Međutim epitop ligelizumaba je različit od epitopa omalizumaba te pokazuje veću sličnost sa veznim mjestom FcεRI. Iako je ligelizumab efikasniji u zaustavljanju vezanja IgE za FcεRI, pokazano je da je u slučaju blokiranja vezanja IgE za CD23 omalizumab daleko bolja opcija, stoga se smatra da će biti primjenjivan i u budućnosti [44, 45].

Unatoč tomu što su prethodno navedeni lijekovi uspješni u zaustavljanju anafilaktičkih reakcija, zbog načina na koji ostvaruju svoje djelovanje, postavlja se pitanje kako će se inhibicija njihove aktivacije odraziti na korisne imunološke puteve zaštite protiv patogena te supresije tumora. Zbog toga se radi na razvoju alternativnih terapija koje su sposobne ciljati samo specifična IgE protutijela koja uzrokuju patološka stanja. Tako se na mišjim modelima proučavaju niskoafinitetna monoklonska anti-IgE protutijela nazvana LARI (engl. *low affinity allergic response inhibitors*) koja daju obećavajuće rezultate. Uz LARI, razmatra se i uporaba BTK (engl.

*Bruton Tyrosin Kinase*) za sprječavanje anafilaksije. BTK djeluje tako što zaustavlja signalne puteve FcεRI i time smanjuje proizvodnju citokina te degranulaciju mastocita, što za posljedicu ima smanjenu bronhokonstrikciju te vazodilataciju. Međutim, za sada nije proveden velik broj kliničkih istraživanja da bi se znalo više o njihovim učincima na širokoj populaciji, kako korisnima, tako i nus-pojavama [44].

### **4.3. Problemi u liječenju i dijagnostici anafilaksije**

Kao što je ranije napomenuto, glavni problem u kontekstu anafilaksije predstavlja nedostatak suglasnosti oko kriterija u dijagnostici, ali i problem u vidu testiranja na potencijalne alergene. Budući da se jedino IgE posredovane reakcije mogu identificirati testom uboda kože, samo oni alergeni koji izazivaju IgE odgovor mogu biti identificirani. Pod te alergene ubrajamo antibiotike, lateks, heparin, dezinficijense, hipnotike, biljnu pelud te alergene iz hrane. Međutim za alergene kojima mehanizam izazivanja anafilaksije nije posredovan IgE protutijelima (opioidi, NSAID, kontrastni mediji), test uboda kože nije učinkovit čime je otežana identifikacija alergija izuzev IgE-poredovanih reakcija [33, 46].

Problem za zdravlje leži i u financijskom aspektu kojeg prvenstveno zadaju alergijske reakcije na lijekove. Prema podacima engleskog NHS-a (*National Health Service*), reakcije na lijekove su odgovorne za trošak od gotovo 654 milijuna eura godišnje. Smatra se da je za čak 6% bolničkih prijema zaslužna preosjetljivost na lijekove koja, ukoliko napreduje u anafilaksiju stupnja 4, vodi do smrtnosti od približno 2%. Najozbiljniji slučajevi anafilaksije uzrokovane lijekovima se pojavljuju u anesteziologiji, gdje su alergijske reakcije na lijekove koje mogu dovesti do anafilaksije relativno česte zbog izloženosti pacijenata mnogim potencijalnim alergenima u bolnicama, primjerice anestetima, antisepticima, antibioticima te kontrastnim bojama. Upravo ti alergeni mogu povećati rizik od nastajanja anafilaktičkih reakcija ako se koriste zajedno s neuromuskularnim blokirajućim agensima, od kojih je poznati primjer ranije



spomenuti folkodin (poglavlje 2.4.1.). Pored folkodina, rokuronija i sugadameksa, neuromuskularni blokatori imaju također važnu ulogu u pojavi perioperativne anafilaksije [46].

Pored spomenutih problema, otežavajuću okolnost predstavljaju i mnoge netočne dijagnoze anafilaktičkih reakcija na  $\beta$ -laktamske antibiotike, osobito na penicilin. Smatra se da je oko 10% američkog stanovništva alergično na penicilin, a podaci o reakcijama preosjetljivosti u Sjedinjenim Američkim Državama naznačuju da bi čak 42,6% anafilaktičkih reakcija stupnja III i IV na lijekove bilo uzrokovano  $\beta$ -laktamskim antibioticima, od čega gotovo 75% uporabom penicilina [29]. Također, od pretpostavljenih 10% stanovništva alergičnog na penicilin, pretpostavlja se da je ustvari pravi postotak bliži oko 1% [29].

Postoje dva glavna problema kod krive procjene alergije na penicilin, a to su efikasnost zamjenske terapije te financijsko opterećenje. Naime, iz provedenih kliničkih studija u kojima su uspoređivani aztreonam i penicilin, nađeno je da je neuspjeh u liječenju izgledniji kod tretiranja pacijenata isključivo aztreonamom, dok nije zamijećena razlika u preosjetljivosti između dvije grupe. Kako bi se krive procjene izbjegle u što većoj mjeri, potrebno je provoditi više testiranja preosjetljivosti penicilina testovima na koži (poglavlje 2.3.3.), te naglasiti da alergija na penicilin nije nužno IgE posredovana, zbog čega testove testiranja na koži koji su ovisni o IgE odgovorima treba uzimati sa dozom opreza [29, 48].

## **5. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je bilo pretraživanjem suvremene literature o anafilaksiji istražiti mehanizme njegovog nastajanja, te istaknuti probleme vezane uz njezino definiranje, dijagnostiku, te liječenje. Poseban naglasak je bio na razumijevanju koristi, ali i rizika primjene klasičnih, ali i suvremenih lijekova, kako u terapiji, tako i u mogućem izazivanju anafilaktičke reakcije.

## 6. LITERATURA

- [1] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lieberman P, Lockey RF, Muraro A, Roberts G, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Shek LP, Wallace DV, Worm M. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014 May 30;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9. PMID: 24920969; PMCID: PMC4038846.
- [2] Reber, L. L., Hernandez, J. D., & Galli, S. J. (2017). The pathophysiology of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 140(2), 335–348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.003>
- [3] Osnove imunologije: Funkcije i poremećaji imunološkog sustava; Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai, 5. izdanje
- [4] Eva A. Berkes (2003). Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. , 24(2), 137–147. doi:10.1385/cricai:24:2:137
- [5] Worm, M., Francuzik, W., Renaudin, J. M., Bilo, M. B., Cardona, V., Scherer Hofmeier, K., Köhli, A., Bauer, A., Christoff, G., Cichocka-Jarosz, E., Hawranek, T., Hourihane, J. O., Lange, L., Mahler, V., Muraro, A., Papadopoulos, N. G., Pfoehler, C., Poziomkowska-Gesicka, I., Ruëff, F., Spindler, T., ... Dölle, S. (2018). Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 73(6), 1322–1330. <https://doi.org/10.1111/all.13380>
- [6] Robinson P. N. (2012). Classification and coding of rare diseases: overview of where we stand, rationale, why it matters and what it can change. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(Suppl 2), A10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S2-A10>
- [7] Tanno, L. K., Chalmers, R., Bierrenbach, A. L., Simons, F. E. R., Martin, B., Molinari, N., Annesi-Maesano, I., Worm, M., Cardona, V., Papadopoulos, N. G., Sanchez-Borges, M., Rosenwasser, L. J., Ansongtegui, I., Ebisawa, M., Sisul, J. C., Jares, E., Gomez, M., Agache, I., Hellings, P., Muraro, A., ... Joint Allergy Academies (2019). Changing the history of anaphylaxis mortality

statistics through the World Health Organization's International Classification of Diseases-11. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 144(3), 627–633.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.013>

[8] Tanno, L. K., Bierrenbach, A. L., Simons, F. E. R., Cardona, V., Thong, B. Y., Molinari, N., Calderon, M. A., Worm, M., Chang, Y. S., Papadopoulos, N. G., Casale, T., Demoly, P., & on behalf the Joint Allergy Academies (2018). Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 14, 12. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0234-0>

[9] Panesar, S. S., Javad, S., de Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Cardona, V., Dubois, A. E., Dunn Galvin, A., Eigenmann, P., Fernandez-Rivas, M., Halcken, S., Lack, G., Niggemann, B., Santos, A. F., Vlieg-Boerstra, B. J., Zolkipli, Z. Q., ... EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353–1361. <https://doi.org/10.1111/all.12272>

[10] World Health Organization, International Classification of Diseases Web site. Dostupno na: <https://icd.who.int/en> . [11. lipnja 2023.]

[11] Bilò, M. B., Martini, M., Tontini, C., Corsi, A., & Antonicelli, L. (2021). Anaphylaxis. *European annals of allergy and clinical immunology*, 53(1), 4–17. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.158>

[12] Wood, R. A., Camargo, C. A., Jr, Lieberman, P., Sampson, H. A., Schwartz, L. B., Zitt, M., Collins, C., Tringale, M., Wilkinson, M., Boyle, J., & Simons, F. E. (2014). Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(2), 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.016>

- [13] Nguyen, Samantha Minh Thy et al. "Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond." *International journal of molecular sciences* vol. 22,15 7785. 21 Jul. 2021, doi:10.3390/ijms22157785
- [14] Iweala, O. I., & Burks, A. W. (2016). Food Allergy: Our Evolving Understanding of Its Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Current allergy and asthma reports*, 16(5), 37. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0616-7>
- [15] Khodoun, M. V., Strait, R., Armstrong, L., Yanase, N., & Finkelman, F. D. (2011). Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(30), 12413–12418. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105695108>
- [16] Kodama, T., Sekine, H., Takahashi, M., Iwaki, D., Machida, T., Kanno, K., Ishida, Y., Endo, Y., & Fujita, T. (2013). Role of complement in a murine model of peanut-induced anaphylaxis. *Immunobiology*, 218(6), 844–850. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.10.003>
- [17] Szebeni J. (2014). Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Molecular immunology*, 61(2), 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.06.038>
- [18] Hansel, T. T., Kropshofer, H., Singer, T., Mitchell, J. A., & George, A. J. (2010). The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature reviews. Drug discovery*, 9(4), 325–338. <https://doi.org/10.1038/nrd3003>
- [19] Metcalfe, D. D., Peavy, R. D., & Gilfillan, A. M. (2009). Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(4), 639–648. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.035>

- [20] Lee, S., Sadosty, A. T., & Campbell, R. L. (2016). Update on biphasic anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 16(4), 346–351. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000279>
- [21] World Allergy Organization, Anaphylaxis: Synopsis. Dostupno na: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/anaphylaxis-synopsis> , [18. lipnja 2023.]
- [22] Patel RH, Mohiuddin SS. Biochemistry, Histamine. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557790/> [14. srpnja. 2023.]
- [23] Maker, J. H., Stroup, C. M., Huang, V., & James, S. F. (2019). Antibiotic Hypersensitivity Mechanisms. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 7(3), 122. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030122>
- [24] Zhao, X. O., Lampinen, M., Rollman, O., Sommerhoff, C. P., Paivandy, A., & Pejler, G. (2022). Mast cell chymase affects the functional properties of primary human airway fibroblasts: Implications for asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 149(2), 718–727. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.020>
- [25] Ogawa, Y., & Grant, J. A. (2007). Mediators of anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 27(2), 249–vii. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.03.013>
- [26] Castells, M., Khan, D. A., & Phillips, E. J. (2019). Penicillin Allergy. *The New England journal of medicine*, 381(24), 2338–2351. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807761>
- [27] LoVerde, D., Iweala, O. I., Eginli, A., & Krishnaswamy, G. (2018). Anaphylaxis. *Chest*, 153(2), 528–543. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.033>
- [28] Gao, Y., Han, Y., Zhang, X., Fei, Q., Qi, R., Hou, R., Cai, R., Peng, C., & Qi, Y. (2020). Penicillin causes non-allergic anaphylaxis by activating the

contact system. *Scientific reports*, 10(1), 14160.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71083-x>

[29] Gonzalez-Uribe V, Navarrete-Rodriguez EM, Sienna-Monge JJ, Del Rio-Navarro BE, Uribe VG, Rodriguez EMN, Sienna-Monge JJ, Rio-Navarro BE: Allergic Reactions in the Perioperative Period in Children. *J Allergy Ther* 2016; 7:238-248

[30] Agencija za lijekove i medicinske proizvode, EMA preporučila ukidanje odobrenja za lijekove koji sadrže folkodin u EU-u. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/EMA-preporucila-ukidanje-odobrenja-za-lijekove-koji-sadrze-folkodin-u-EU-u/3027> [22. lipnja 2023.]

[31] Foong, R. X., Giovannini, M., & du Toit, G. (2019). Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(3), 224–228.  
<https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000531>

[32] Valent, P., Hartmann, K., Bonadonna, P., Niedoszytko, M., Triggiani, M., Arock, M., & Brockow, K. (2022). Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *International archives of allergy and immunology*, 183(7), 693–705.  
<https://doi.org/10.1159/000524532>

[33] Frieri M. (2018). Mast Cell Activation Syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(3), 353–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8487-6>

[34] Brockow, K., & Metcalfe, D. D. (2010). Mastocytosis. *Chemical immunology and allergy*, 95, 110–124.  
<https://doi.org/10.1159/000315946>

- [35] Lyons J. J. (2018). Hereditary Alpha Trypsinemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunology and allergy clinics of North America*, 38(3), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.003>
- [36] Wu, R., & Lyons, J. J. (2021). Hereditary Alpha-Trypsinemia: a Commonly Inherited Modifier of Anaphylaxis. *Current allergy and asthma reports*, 21(5), 33. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01010-1>
- [37] Turner, H., Kinoshita, J.P. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 402 (Suppl 6760), 24–30 (1999). <https://doi.org/10.1038/35037021>
- [38] Kambayashi, T., & Koretzky, G. A. (2007). Proximal signaling events in Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 119(3), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.017>
- [39] Jackson, C. W., Pratt, C. M., Rupprecht, C. P., Pattanaik, D., & Krishnaswamy, G. (2021). Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 11270. <https://doi.org/10.3390/ijms222011270>
- [40] Niedoszytko, M., Ratajska, M., Chełmińska, M., Makowiecki, M., Malek, E., Siemińska, A., Limon, J., & Jassem, E. (2010). The angiotensinogen AGT p.M235T gene polymorphism may be responsible for the development of severe anaphylactic reactions to insect venom allergens. *International archives of allergy and immunology*, 153(2), 166–172. <https://doi.org/10.1159/000312634>
- [41] Raygan, F., Karimian, M., Rezaeian, A., Bahmani, B., & Behjati, M. (2016). Angiotensinogen-M235T as a risk factor for myocardial infarction in Asian populations: a genetic association study and a bioinformatics approach. *Croatian medical journal*, 57(4), 351–362. <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.351>

- [42] Varney, V. A., Nicholas, A., Warner, A., & Sumar, N. (2019). IgE-Mediated Systemic Anaphylaxis And Its Association With Gene Polymorphisms Of ACE, Angiotensinogen And Chymase. *Journal of asthma and allergy*, 12, 343–361. <https://doi.org/10.2147/JAA.S213016>
- [43] Dribin, T. E., Motosue, M. S., & Campbell, R. L. (2022). Overview of Allergy and Anaphylaxis. *Emergency medicine clinics of North America*, 40(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.08.007>
- [44] Tontini, C., & Bulfone-Paus, S. (2021). Novel Approaches in the Inhibition of IgE-Induced Mast Cell Reactivity in Food Allergy. *Frontiers in immunology*, 12, 613461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613461>
- [45] Wood, R. A., Chinthrajah, R. S., Egel, A., Bottoli, I., Gautier, A., Woisetschlaeger, M., Tassinari, P., & Altman, P. (2022). The rationale for development of ligelizumab in food allergy. *The World Allergy Organization journal*, 15(9), 100690. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100690>
- [46] Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73 Suppl 1, 76–84. <https://doi.org/10.1111/anae.14143>
- [47] Narayanan, P. P., & Jeffres, M. N. (2017). Feasibility, Benefits, and Limitations of a Penicillin Allergy Skin Testing Service. *The Annals of pharmacotherapy*, 51(6), 504–510. <https://doi.org/10.1177/1060028017690854>
- [48] Rönnerberg, E., Melo, F. R., & Pejler, G. (2012). Mast cell proteoglycans. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 60(12), 950–962. <https://doi.org/10.1369/0022155412458927>



## 7. ŽIVOTOPIS



europass

### Valentina Brkić

**Datum rođenja:** 18/02/2002 | **Državljanstvo:** hrvatsko | **Spol:** Žensko | **Telefonski broj:**

(+385) 0919318577 (Mobilni telefon) | **E-adresa:** [valentinabrkić20@gmail.com](mailto:valentinabrkić20@gmail.com) |

**Adresa:** Vrata 10, 51322, 51322, Fužine, Hrvatska (Kućna)

#### ● RADNO ISKUSTVO

01/07/2019 – 30/07/2019 Fužine, Hrvatska

**OBAVEZNA STRUČNA PRAKSA U SKLOPU SREDNJOŠKOLSKOG OBRAZOVANJA DUBRAVKA ŠEREMET**

Provjera datuma lijekova, zaprimanje i obrada robe, izrada farmaceutskih pripravaka u obliku masti i krema.

10/06/2022 – 27/08/2023 Rijeka, Hrvatska

**ISPOMOĆ U TRGOVINI MANGO MODA D.O.O**

Rad sa kupcima, rad u skladištu, organizacija te priprema odjeće za prodaju, procesi vezani uz nadopunu artikala.

24/07/2023 – 07/08/2023 Rijeka, Hrvatska

**OBAVEZNA STRUČNA PRAKSA NA PREDDIPLOMSKOM STUDIJU NASTAVNI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO PRIMORSKO-GORANSKE ŽUPANIJE**

Uporaba volumetrijskih te spektrofotometrijskih metoda u vidu provjere kakvoće vode, uporaba tehnika kromatografije te masene spektrometrije za određivanje prisutnosti pesticida u vodama.

#### ● OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

TRENUTAČNO Rijeka, Hrvatska

**UNIV. BACC. BIOTECHN. ET PHARM. INV.** Sveučilište u Rijeci

**Adresa** Ul. Radmile Matejčić, 51000, Rijeka, 51000, Rijeka, Hrvatska |

**Internetske stranice** <https://www.biotech.uniri.hr/hr/>

05/09/2016 – 18/06/2020 Rijeka, Hrvatska

**FARMACEUTSKI TEHNIČAR** Medicinska škola u Rijeci

**Adresa** Ul. Braće Branchetta 11a, 51000, Rijeka, Hrvatska | **Internetske stranice** <http://ss-medicinska-ri.skole.hr/>

#### ● JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik/jezici: **HRVATSKI**

Drugi jezici:

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna produkcija	Govorna interakcija	
<b>ENGLESKI</b>	C1	C1	B2	C1	C1

Razine: A1 i A2: temeljni korisnik; B1 i B2: samostalni korisnik; C1 i C2: iskusni korisnik

- **DIGITALNE VJEŠTINE**

---

MS Office (Word Excel PowerPoint) | Microsoft Word

---