



## IN VIVO (KAT) ЗА ДИЈАГНОСТИЧКА ПРОЦЕНКА НА АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

Љ Симјановска<sup>1</sup>, С Симјановска<sup>1</sup>, О Темелков<sup>2</sup>,  
М Марковска Арсовска<sup>1</sup>, Г Тодоровска<sup>2</sup>, С Герасимова Писевска<sup>1</sup>

### АБСТРАКТ

Сите алергиски реакции се предизвикани од имуниот систем кон одреден алерген (антиген), на кој организмот бил претходно експониран и против кој има створено IgE антитела.

Локалните анестетици се едни од најчестите лекови што се користат во стоматологијата и околу 6 милиони луѓе дневно низ целиот свет се подложени на нивниот ефект во процедурите извршени од сличен број стоматолози, кои пак обично не се свесни за фактот дека се алергични на оваа група на лекови. Алергиските реакции на локални анестетици се ретки и покрај честата употреба на истите. Се смета дека околу 1% од сите реакции на локалните анестетици имаат алергиски механизам. Бидејќи анамнестички многу често добиваме податоци за несакани реакции (окарактеризирани како алергии) на различни алергени, меѓу нив и локалните анестетици, нашата цел е со алерголошки *in vivo* тестирања истите да бидат потврдени или отфрлени.

**Материјали и методи:** За реализација на нашата цел вклучени се 84 пациенти кај кои се направени: два типа на *In vivo* алерголошки тестови *prick* и *i.d.* (интра дермален) тест. Овие *In vivo* тестови го мерат имуниот одговор на супстанца наречена алерген кој е одговорен за алергиска реакција. Од анестетици кои беа користени за ова испитување беа користени два вида на анестетици: Lidocain (Xylocain) 2 и 3%, и Mepivacain (Scandicain) 2 и 3%.

**Резултати:** Според добиените резултати од КАТ (Кожно Алерголошки Тестови) од тестираните испитаници на Mepivacain во два случаи добиени се (+) резултати при *i.d. test*. Додека кај испитаниците кои беа тестирани со Lidocain кај три случаи тестирањето беше со (+) реактивност.

**Заклучок:** Иако се сметаат за многу ретки, алергиски реакции на локални анестетици сепак

## IN VIVO (CAT) FOR DIAGNOSTIC EVALUATION OF ALLERGIC REACTIONS TO LOCAL ANESTHETICS

Lj Simjanovska<sup>1</sup>, S Simjanovska<sup>1</sup>, O Temelkov<sup>2</sup>,  
M Markovska Arsovska<sup>1</sup>, G Todorovska<sup>2</sup>, S Gerasimova Pisevska<sup>1</sup>

### ABSTRACT

All allergic reactions are caused by the immune system to a particular allergen (antigen), to which the body was previously exposed and has created IgE antibodies.

Local anesthetics are one of the most commonly used drugs in dentistry and around 6 million people worldwide are exposed daily to their effect in procedures performed by a similar number of dentists who are usually unaware that they are allergic to this group of drugs.

Allergic reactions to local anesthetics are rare despite the common usage of these medications. The assessment has shown that about 1% of all reactions to local anesthetics have allergic mechanism. Since we often get information for side reactions to different allergens (local anesthetics as well) our aim is to confirm or reject them with making allergologic *in vivo* tests.

**Materials and Methods:** For the realization of our goal we have included 84 patients in which two types of *in vivo* allergological tests were made (*prick* and *i.d.* *intra dermal test*). These *in vivo* tests measure the immune response to a substance called allergen responsible for the allergic reaction. Two types of anesthetics were used: Lidocain (Xylocain) 2 and 3% and Mepivacain (Scandicain) 2 and 3%.

**Results:** According to the derived results from CAT (dermal allergological tests), from the tested participants to Mepivacain, positive (+) results were received in two cases. In three cases of the participants that were tested to Lidocain, positive (+) reactivity was received.



постојат. Во случаите каде анамнестичките податоци одат во прилог на суспектна веројатност за алергија, пациенти со atopiska предиспонираност за алергии, се наметнува потребата од in vivo алерголошко тестирање.

**Клучни зборови:** алергија КАТ (Кожни Алерголошки Тестови), , локални анестетици, ин виво тестирања, имунолошки систем, ИгЕ антитела, алергени.

## ВОВЕД

Имунолошкиот систем и начинот на неговата реакција е сложен и разновиден така што може да се спореди со нервниот систем. Активирањето на имунолошката реакција е последица на допир со организмот со некоја туѓа материја (антиген). Конечниот исход може да биде двоен. Во еден случај може да биде заштитен, бидејќи ги отстранува патогномоничните 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.

Според имунолошката класификација на Geel i Coombs од 1963 година сензибилитетот/алергиските реакции се делат на ран сензибилитет во кој спаѓаат од I, II и III тип реакции и доцен (касен) сензибилитет - IV тип (1-7). Ако се манифестира вистинска алергија таа е обично од тип IV – контактна алергија или од тип I.

Алергиска реакција настанува заради продукција на специфични IgE анти тела против една или повеќе субстанции. Субстанциите кои предизвикуваат продукција на IgE антитела се нарекуваат алергени, а најчесто се безопасни. Најчести алергени се следниве:

- Домашна прашина
- Влакна и пердуви
- Лебарки
- Трева и полен
- Мов
- Инсекти од типот на пчели, стршлени, оси и мравки
- Пеницилин и сулфатни дроги
- Јајца, млеко и морска храна
- Локални анестетици
- Козметички препарати

**Conclusion:** Although these allergic reactions are considered to be very rare they exist. Where anamnesis data favors the probability of suspected allergy, patients with atopic predisposition for allergies, there is a need for in vivo allergological testing.

**Key words:** allergy, CAT (cutaneous allergologic test), local anesthetics, in vivo testing, immunological system, IgE antibodies, allergens.

## INTRODUCTION

The immunological system and the way of its reaction is complex and diverse so it can be compared with the nervous system. Activation of immunological reaction is a result of the body in contact with an alien substance (antigen). The final outcome can be double. In one instance it can be protected because it eliminates the pathognomonic microorganisms and their toxins and acts against tumors. Otherwise it can cause damage of the body, allergic reaction or hypersensitivity. According to the immunological classification of Geel and Coombs since 1963, sensibility / allergic reactions are divided into early sensibility which includes I, II, and III reaction type and late sensibility – IV type (1-7). If a real allergy is manifested it is usually of type IV-contact allergy or type I.

Allergical reaction occurs due to production of specific IgE antibodies against one or more substances. Substances that cause production of IgE antibodies are called allergens and are mostly harmless. Most frequent allergens are :

- House dust
- Hair and feathers
- Cockroaches
- Grass and pollen
- Moss
- Insects such as bees, hornets, wasps and ants
- Penicillin and sulphate drugs
- Eggs, milk and seafood
- Local anesthetics
- Cosmetic products.



Повеќе од IgE антителата кои се продуцирани после контактот на одредениот алерген се прилепуваат на рецепторските места на клеточната мембрана на мастоцитите во ткивата и базофилите во плазмата. Проценето е дека секоја клеточна мембрана содржи 40000-100000 рецепторски места, потенцијално слободни да стапат во контакт со IgE антителата. Почеста експозиција на сензибилираниот домаќин на истиот или хемиски сличниот антиген (лек) резултира со антиген – антитело реакција, која иницира дегранулација на мастоцитите и базофилите.

Дегранулацијата е карактеризирана со експлозивно ослободување на содржината на мастоцитите (вазоактивните материи), а како косеквентност настануваат отоци (едеми) или црвенило (вазодилатација), кои што се одговорни за знаците и симптомите на анафилакса. Овие реакции се појавуваат веднаш и можат да бидат доволни за појава на констрикција на бронхите и шок. Таков системски одговор на алергенот е наречен анафилактичка реакција.

Хистаминот често се смета дека е најважната причина за алергиските манифестации, иако улогата на леукотриените може да биде важна. Тие можат да бидат 3000-10000 пати попотентни во предизвикување бронхоконструкција отколку хистаминот.

Несаканите реакции на л.а. од алергиски тип може и 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) (8,4,9,10,11,12).

Клиничката слика за можната алергиска реакција која се јавила најчесто е во преносно својство бидејќи не сме директно вклучени (опсерватори) во збуднувањата кои се случиле и како се манифестирале, туку се потпираме на релативни искази од пациентот или придржникот за вистинската слика на настанот. Заради тоа и нашата цел е со алерголошките in vivo тестирања алергените кои се одговорни за алергијата (локалните анестетици) да бидат идентифицирани/ потврдени или отфрлени (13,14).

Most of IgE antibodies that are produced after the contact with a certain allergen, attach to receptor spot on the cell membrane of the mast cells in tissues and basophils in the plasma.

It has been estimated that each cell membrane contains 40 000 100 000 receptor spots potentially free to get in touch with IgE antibodies. More common exposition of the sensitized host to same or chemically similar antigen (medication) results with antigen – antibody reaction which initiates degranulation of mast cells and basophils. The degranulation is characterized with explosive release of the contents of mast cells (vasoactive materials), swelling (edema) or redness (vasodilation) occur responsible for the signs and symptoms of anaphylaxis.

These reactions occur immediately and may be sufficient for the emergence of bronchi constriction and shock. This systemic response to the allergen is called an anaphylactic reaction.

Histamine is often considered the most important cause of allergic manifestations although the role of leukotrienes can be important as well. They may be 3000 to 10,000 times more potent in causing bronchoconstriction than histamine.

Side reactions to L.A. allergic type may be predicted by taking exhaustive anamnestic history of any suspicious clinical signs such as breathlessness, nausea, fatigue, rash, fever, redness or registered allergy to other substances (local anesthetics, antibiotics) (8,4,9,10,11,12)

The clinical manifestation of a possible allergic reaction that occurred mostly is in portable capacity. We are not directly involved (observers) in the events that have occurred and how to express themselves, so the best is to rely on the relative statements from the patient or a companion for a true picture of the event.

Therefore our aim is to identify of reject allergens responsible for allergy (local anesthetics) with allergologic in vivo testing (13,14).



## МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За реализација на ова истражување вклучивме пациенти со анамнестички податоци за несакана реакција во која бил involviran различен агенс (најчесто антибиотик, анестетик, нутритивен агенс и др.) Пациентите се избрани по случаен, рандомизиран и консекутивен избор. Меѓу испитуваните пациенти беа вклучени и здравствени работници со анамнестички податоци за алергија на некој локален анестетик. Направени се КАТ (Кожни Алерголошки тестови) кај 84 пациенти (испитаници) кои беа поделени во две групи:

1. Прва група (испитувана) - 42 пациенти со анамнестички податоци за било каква несакана или алергиска реакција на локален анестетик и друг медикамент.
2. Втора група (испитувана) - 42 пациенти со анамнестички податоци за атопија (нутритивни причинители, увод од оса, пчела, полени и др.).

Во методите и планот на работа беа вклучени приоритетни дијагностички методи кои претставуваат суштинско знаење за докажување или исклучување на алергиска реакција како и за понатамошниот третман.

Иако за дијагностицирањето на хиперсензитивните реакции постојат *in vitro* методи, за ова наше тестирање ние користевме два типа на *in vivo* тестовите (prick и i.d тест)-.

*In vivo* тестови 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 им е многу поголема, па од тој аспект ги избравме токму нив.

Со овие два *in vivo* теста се тестирани двете испитувани групи, при што се вршени две контроли на тестот: позитивна и негативна. За позитивна контрола беше користен хистаминот, а за негативна контрола беше користен: пуфер, дестилирана вода или физиолошки раствор. Тестирањето кај сите пациенти се почнува со prick тестот како понеагресивен тест и доколку е негативен овој тест се продолжува понатака со тестирањето со и.д. тест како поагресивен test. Начин на изведување на prick (prick) тестот се вршеше на воларната страна на подлактицата на пациентите, при што претходно се

## MATERIAL AND METHOD

For realization of this research we have included patients with anamnestic data about side reactions in which a different agent was involved (mostly antibiotic, anesthetic, nutrient agent etc.). Patients were randomly and consecutively selected. The examined patients included health professionals with anamnestic data of allergy to a local anesthetic. CAT (cutaneous allergenic tests) tests are performed in 84 patient that were divided in two groups:

1. First group – 42 patients with a history of any side or allergic reaction to a local anesthetic drug, etc.
2. Second group – 42 patients with a history of atopy (nutritional causes, wasp sting, bee, pollen, etc).

Preferred diagnostic methods were included in the method and plan of work that are essential to prove or exclude an allergic reaction as well as for subsequent treatment.

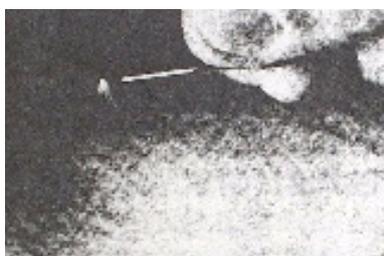
Although for diagnosing hypersensitivity reactions *in vivo* methods exist, for our testing we used two types of tests (prick and i.d test).

*In vivo* tests are more aggressive than *in vitro* tests, but unlike them are performed in a shorter time interval, are more economical and are considered that their reliability is much higher, so from that perspective we chose them precisely. With these two tests two groups were clinically tested, in which two controls were performed on the test, positive and negative controls. Histamine was used for positive and for negative control was used buffer, distilled water or saline. The testing in all patients begins with the prick test as less aggressive test and if it is negative the test goes further with i.d. testing as more aggressive. The prick test is performed on the volar forearm of patients arm previously cleared with alcohol. A drop or two is applied of the tested L.A. with insulin needle in the skin.



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. Резултатите од тестот се читаат после 15-20 мин. При што се мери: големината на уртиката и на самиот еритем. Мерењата беа правени според позитивната проба на тестот / хистаминаот.

In this test, depending on the dimension of the needle, 0.001ml allergen solution penetrates into the skin. Test results are read after 15-20 minutes so that a measurement is made about the size, the width of the urtica and the erythema. The measurements were made by the positive sample test / histamine.



После добиениот (-) негативен **prick** тест се продолжува и.д. 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 при и.д. тест со игла се влегува интрадермално и се вбризгува 0.1. мл од алергенот / л.а. Исто така кај овој тест резултатите се читаат после 15-20 мин по извршеното тестирање и тестот се оценува како „ + ‘позитивен,, -; ‘негативен,, или +/- ‘двоен,,.

After the received negative **prick** test is continued with i.d. test which is also performed on the volar forearm with pre-wiping and making a positive and a negative sample. The difference between these two tests is that when an i.d test is performed, a needle enters and 0.1. of the allergen L.A. is injected intradermally. Also in this test results are read after 15 to 20 minutes and the test is evaluated as positive or negative or double.



Слика бр. 1 и.д. тест

Image No. 1 i.d. test



За ова тестирање користевме два анестетика од амидна група на анестетици: Lidocain (Хуlocain) 2 и 3%, и Mepivacain (Scandicain) 2 и 3%, а добиените податоци од тестирањето се статистички обработени.

## РЕЗУЛТАТИ

Иако за локалните анестетици се смета дека се многу безбедни сретства и се алергени кои поретко предизвикуваат алергиска реакција. Како анамнестичките податоци така и алерготестовите покажуваат дека алергија на локални анестетици сепак постои.

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. Важните конструкционални фактори на позитивен кожен тест ги чинат: интегритетот на мастоцитот, васкуларниот и неуралниот одговор на организмот. Според нашите добиени резултати при КАТ (Кожно Алерголошко тестирање) кога беше тестиран Мепивакаин-от, во 1,19% од случаите од вкупно 84 тестирани пациенти 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 останатите пациенти каде prick тестот беше негативен, тестирањето се продолжи понатака, при што кај двајца пациенти кои беа тестирани со Mepivacain, добиваме позитивни алерго тестови со и.д. тестирање. Табела 1 и графт 1.

**Табела 1.** Дистрибуција на испитаниците според in-vivo кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Mepivacain (+) реакции.

ТЕСТИРАН АНЕСТЕТИК	I ГРУПА	II ГРУПА	ВКУПНО
Негативни	39(92,8%)	40(95,2%)	79
Prick	0(0,0%)	0(0,0%)	0
и.д.	1(2,4%)	1 (2,4%)	2
не е правено	2(4,8%)	1(2,4%)	3
Вкупно	42(100,0%)	42(100,0%)	84

We used two anesthetic of amide group of anesthetics for this test: Lidocain (ylocain) 2 and 3 % and Mepivacain (Scandicain) 2 and 3 %. The test results are elaborated statistically.

## RESULTS

Although the local anesthetics are considered to be safe and are allergens that rarely cause allergic reaction, the anamnestic data shows that allergy to local anesthetic does exist and its further reaction can be seen.

Although CAT was implemented a century ago it has withstood the test of time (Solter, Blackey, Jadasson etc.) and remained in place until today. What makes CAT irreplaceable is the ability to record polyvalent reactivity of skin structures at provocation with suspected allergen (L.A.).

The main constructional factors for positive dermal tests are consisted of: integrity of mass cells, vascular and neutral response of the body.

According to our results with the CAT, in 1,8% of cases, in total 84 tested patients, positive reaction to Mepivacaine was received with the prick test, whereas in that case the testing for the corresponding anesthetic is considered finished. These patients are exposed to allergologic testing for other type of anesthetic determined by testing scheme.

The prick test was negative in the remaining examinees so we continued with the testing.

Two patients who were tested with i.d. test to Mepivacain received positive allergologic result. Table chart 1 and graft 1.

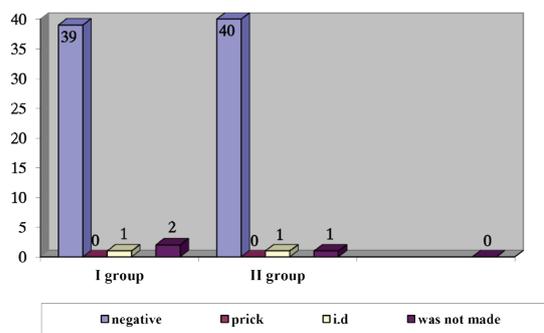
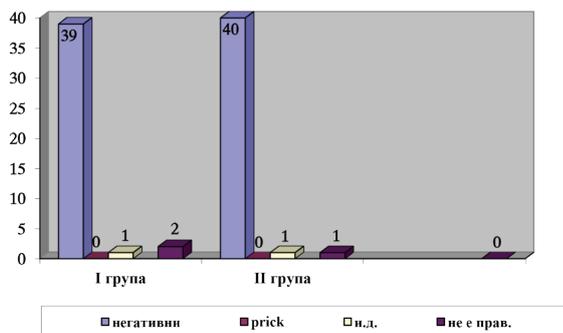
**Table No. 1.** Distribution of examinees according to in vivo i.d. testing (CAT) to Mepivacain (+) reaction.

TESTED ANESTHETIC	I GROUP	II GROUP	TOTAL
negative	39(92,8%)	40(95,2%)	79
Prick	0(0,0%)	0(0,0%)	0
i.d.	1(2,4%)	1 (2,4%)	2
Was not made	2(4,8%)	1(2,4%)	3
Total	42(100,0%)	42(100,0%)	84



**Графикон 1.** Дистрибуција на испитаниците според in-vivo кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Мепивасаин (+) реакции.

**Graph No.1** Distribution of examinees according to in vivo i.d. testing (CAT) to Mepivacain (+) reaction.



Според добиените резултати од КАТ во првата испитувана група од вкупно 40 тестирани испитаници добиен е еден (+) тест од и.д. тест.

According to the results from CAT, in the first group of 40 examinees, 1 positive i.d. test result to Mepivacain is registered. In the second group of 41 examinees, also 1 positive i.d. test result is registered.

Во втората група од вкупно 41 тестирани испитаници добиен е исто така (+) резултат при и.д. тестирање.

Mann-Whitney U The test showed that there is statistical, significant difference between the first and the second group to in vivo Mepivacain reaction ( $Z = -0,192$   $p = 0,8474$ ).

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

(Table chart No. 1 and Graph No. 1).

(Табела бр. 1 и Графикот бр. 1).

Two patients, who were tested (with CAT) with Lidocain, recieved positive test result during i.d. The rest showed negative test results. Table chart 2 and Graph 2

Кај пациентите кои беа тестирани со КАТ со Lidocain добивме два позитивни теста при и.д. тестирање. На prick тестот кај сите пациенти добивме негативни тестови Табела 2 и графикон 2.

**Табела 2.** Дистрибуција на испитаниците in vivo кожно алерголошко тестирање (КАТ) на Lidocain (+) позитивни реакции.

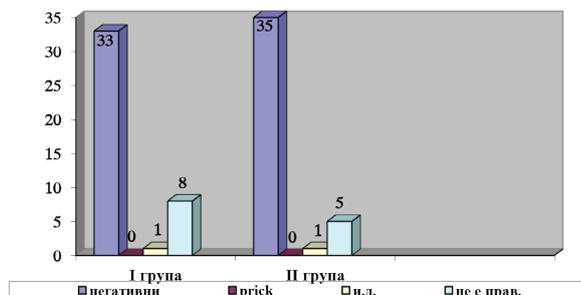
**Table No. 2** Distribution of examinees according to in vivo i.d. testing (CAT) to Lidocain (+) reaction.

ТЕСТИРАН АНЕСТЕТИК	I ГРУПА	II ГРУПА	ВКУПНО
Негативни	33(78.6%)	35(83.3%)	68
Prick	0(0.0%)	0(0.0%)	0
и.д.	1(2.38%)	1(2.38%)	2
не е правено	8(19.0%)	6(12.0%)	14
Вкупно	42(100.0%)	42(100.0%)	84

TESTED ANESTHETIC	I GROUP	II GROUP	TOTAL
Negative	33(78.6%)	35(83.3%)	68
Prick	0(0.0%)	0(0.0%)	0
i.d	1(2.38%)	1(2.38%)	2
Was not made	8(19.0%)	6(12.0%)	14
Total	42(100.0%)	42(100.0%)	84



**Графикон бр.2** Дистрибуција на испитаниците според in vivo кожно алерголошко тестирање на Lidocain (+) реакции.



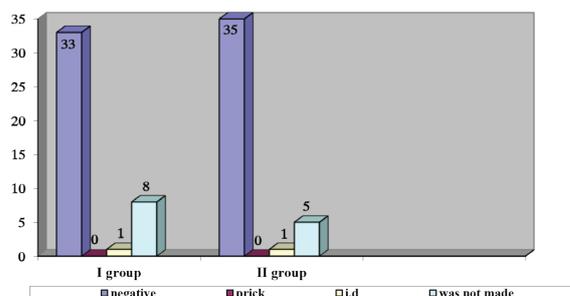
Според Mann-Whitney U Test се покажа дека не постојат значајни статистички сигнификантни разлики помеѓу I и II испитувана група во однос на in-vivo Lidocain (+) алерготестови според начинот на тестирање ( $Z = -0,187$   $p = 0,8509$ ).

Во двете испитувани групи се добија по еден позитивен тест при и.д. тестирање.

## ДИСКУСИЈА

Несаканите реакции што се сметаат за алергични може да бидат предизвикани од сосема различни фактори, што пак може да доведе до предвремена дијагноза на алергија само врз основа на медицинска историја, или напротив за занемарување на предизвиканите симптоми со алергиска реакција. Поединци чија евиденција на медицинска историја укажуваат на такви симптоми како уртикарија, ангиоедем или ринитис, поврзан со администрација на локален анестетик, бара детална дијагностика во центар за алергии. Ваквите реакции можат да бидат директно поврзани со анестетикот (реакција на алергија) и нејзино дозирање (токсична реакција или предозирање). Во повеќето случаи, несаканата реакција по администрација на анестетик е предизвикана од психолошки ефект како што се страв и вознемиреност поврзани со стоматолошката процедура (15,16). Литературата покажува дека алергиите на локални анестетици сочинуваат 1% од сите несакани реакции(12). Се смета дека проблемот со алергијата е многу конфузен, неразрешен и недоволно обработен, поради самата природа на болеста и атописката констатација на самото лице. Овој проблем во

**Графикон бр.2** Дистрибуција на испитаниците според in vivo кожно алерголошко тестирање на Lidocain (+) реакции.



According to Mann-Whitney U Test it has been shown that there is a significant and statistical difference between I and II group in vivo allergologic tests of Lidocain(+) ( $Z = -0,187$   $p = 0,8509$ ).

Positive i.d. test results were received in both groups.

## DISCUSSION

Adverse reactions that are considered allergic can be caused by completely different factors, which in turn can lead to an early diagnosis of allergy based on medical history or, conversely, to neglect the symptoms caused by an allergic reaction. Individuals whose medical history indicates such symptoms as urticaria, angioedema, or rhinitis associated with the administration of a local anesthetic, require detailed diagnosis at an allergy center. Such reactions may be directly related to the anesthetic (allergic reaction) and its dosage (toxic reaction or overdose). In most cases, the adverse reaction after anesthetic administration is caused by a psychological effect such as fear and anxiety associated with the dental procedure (15,16). The literature shows that allergies to local anesthetics account for 1% of all adverse reactions (12).

More common is the occurrence of allergic manifestations nowadays, possibly due to advanced industry, changed living conditions in an environment and the possibility of using more sophisticated methods and means for testing allergic reactions. The problem with allergy is very confusing, unresolved, undertreated due to the nature of the disease and the atopic presumption of the individual. This problem has been very respon-



последно време е многу актуелен, не само туку воопшто земено и во светот. 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 прашалникот кој бил пополнуван од страна на 887 стоматолози, (34% од 7 области во Англија) укажуваат 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(18).

Во денешно време се почесто е појавата на регистрирани алергиски манифестации кои се должат најверојатно на напредокот во индустријата, како и изменетите услови за живот во една средина, можноста за користење на посоефицицирани методи и сретства за испитување и докажување на алергиските реакции. Нашите резултати го потврдуваат фактот дека и Мепивасаин-от може да предизвика алергиска реакција кој факт се потврдува со испитувањата од страна на Hein et all (23) кои 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 Мепивасаин.

Исто така Fisher i Gracham (3) во една своја студија при тестирање на 27 пациенти со локален анестетик, добиле еден случај со вистинска алергија на тестираниот анестетик, како и Escolano et al(13)-кои користеле кожни тестови со три анестетика (Procain 2 %, Lidocain 2 % и Мепивасаин 1%) на 35 пациенти исто така добиле позитивна реакција кај еден пациент каде се потврдила алергијата на анестетикот причинител за несаканата реакција.

Во врска со чисто лидокаински препарати во 33 год. CSM бележи 32 вистински алергиски одговори од кои 8 неспецифични а.р., 13 анафилактички реакции вклучувајќи и две фатални, 10 анафилактоидни реакции и една од тип 1 хиперсензибилна реакција. Од комбинираниите продукти кои содржеле лидокаин CSM регистрирал вкупно 41 реакција во истиот период (21).

Во една студија работена од Dukes (6) реферирани се 13 случаи за смртност кои се должат на локални анестетички сретства од кои пет на лидокаин, а перинатална смрт била забележана на три пати во една серија од 885 случаи во акушерството со

sive recently not only here but in general.

Emergency cases in the dental practice are considered to be very rare but when an unwanted reaction occurs it may be lethal. The results from the questionnaire filled out by 887 dentists (3,4 % from 7 dentistry fields in England) indicate that 2,6 % of unwanted reaction cases belong to every doctor/dentist in which 1,9 cases of syncope, 0.09% cases of asphyxia and 0.013% cases of anaphylaxis Girdler Smith (18).

Our results confirmed the fact that Мепивасаин can cause allergic reaction as evidenced by Hein et all (23) examinations, where 26 patients were tested and \ the following results were received : 4 examinees reacted to oral and subcutaneous provocation (3 to Penicillin and 1 to Мепивасаин).

Fisher i Gracham (3) in one of their study during examination of 27 patients, recieved case with real allergy to tested anesthetic. Escolano et al(13)- also used i.d. tests with three anesthetics (Procain 2 %, Lidocain 2 % and Мепивасаин 1%) on 35 patients. A positive reaction was also registered in one patient which confirmed the allergy caused by the anesthetic.

Regarding to pure Lidocain solutions in period of 33 years, CSM notes 32 with real allergic response, 8 nonspecific A.R., 13 anaphilactic reactions including two fatal, 10 anaphilactoid reactions, 1 type I and hypersensitive reaction.

41 reactions were registered from the combined products containing Lidocain CSM in same period. (21).

In one study by Dukes (6), 13 fatal cases were registered. Causes are local anesthetics, 5 to Lidocain and a perinatal death is registered in one serie of 885 cases in gynecology by epidural anesthesia with Lidocain.

A.Ball (5) reports a case with allergic reaction to Lidocain with positive i.d. in vivo prick test results, but with negative test results to Prilocain which is in the same amino group as Lidocain.

Our in vivo tests indicate to the fact that allergic reaction to L.A. do exist. We confirm the following information with the received positive test results to few of the tested anesthetics, in this concrete case 5 patients or 4.8% of the examinees. Cross reaction was not evidenced between the two anesthetics.



епидурална анестезија од лидокаин.

Ball (5) известува за еден случај со алергиска реакција на лидокаин каде и кожните “in vivo” prick и и.д. тестови биле позитивни, а истите се негативни на прилокаин кој спаѓа во истата аминокислотна група на лидокаинот.

Нашето in vivo тестирање укажува 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 % од групата на пациентите кои беа подложени на тестирањето. Исто така што се однесува до можност од вкрстена реакција меѓу двата анестетика, таква реакција не беше регистрирана.

Бидејќи сериите на анестетичките сретства се со додатоци (конзерванси, стабилизатори и сл.) во случај ако тестот бил позитивен на тоа сретство најдобро да не се применува бидејќи истото ќе даде алергиска реакција при следната примена.

При самото изведување на овие алерголошки тестови мора да го напоменеме и следното: Алергиските тестови при нивното изведување се безбедни за поголем дел од луѓето, но во мал број на случаите сепак може да се очекува кај субјектот да се јават алергиски реакции при in vivo тестирањето. Поради овие причини, субјектот/испитаникот при самото тестирање се изложува на минимални дози на алергенот во првата фаза на тестирањето, со тоа што при следниот чекор во тестирањето таа доза се зголемува (23,24)

Пациентот кој бил подложен на кожно тестирање треба да се набљудува во време траење од 30 минути одкако ќе се изврши тестирањето, и потребно е правилно реагирање и третман ако се појават алергиски реакции. Како и да е, пролонгиран анафилактички одговор може да доведе до итна потреба за нега на пациентот, и важно е пациентот да се едуцира како да познае пролонгиран анафилактички одговор (23-25). Генерализирано црвенило и отоци може да се јават на местото на кожата каде тестот е извршен дури и по ден или два(15,16). Многу почести реакции бараат антихистаминска терапија. Интрадермални тестови несоодветно може да резултираат со инјекција на алергенот во циркулацијата и со тоа да го зголемат ризикот за појава на алергиска реакција.

Since series of anesthetics are with supplements (preservatives, stabilizers etc.), in case of positive test result it is best not to use the same anesthetic, it will lead to an allergic reaction.

When performing these allergologic tests, few things have to be mentioned. Allergologic tests are harmless for most of the examinees, even though they may cause allergic reaction during in vivo testing. For these reasons, the examinee is exposed to minimal dose of allergen in the first phase of the testing. In the next phase the dosage is increased(23,24). The patient must be examined 30 min after the testing. If an allergic reaction occurs it must be treated properly. Prolonged anaphylactic response can lead to urgent need for care. The patient must be informed and educated to recognize the prolonged anaphylactic response. Generalized redness can occur after one or two days on the spot of the skin where the test was made (15,16). Reactions that occur, more often request antihistaminic therapy. Intradermal test can give inadequate result with injection of allergen in circulation and increase the risk of allergic reaction.



## 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 %.
2. Во случаите каде анамнестичките податоци одат во прилог на суспектна веројатност за анафилакса, висок индекс ризик за анафилакса, се наметнува потребата од алерголошко тестирање.
3. 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 може да се јават.
4. Добиените резултати од in vivo KAT тестирање покажа дека не постои вкрстена реактивност помеѓу Mepivacain-от и Lidocain-от. Анализата со Fisher exact test покажува дека нема статистички сигнификантна зависност ( корелација ) помеѓу позитивните резултати на Mepivacain и Lidocain.
5. За точна интерпретација на KAT неопходно е строго придржување кон техничките пропозиции за изведба на истите.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Alegreti N , Andreis I, Culo F, Marusic. M, Taradi M. *Imunologija. Školska knjiga, Zagreb, 1989.*
2. 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*
3. Fisher MM, Graham R. Adverse responses to local anesthetics. *Anaesth Intensive Care, nov 1984; 12:4, 325-7.*
4. 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.*
5. Ball IA. Allergic reaction to lignocaine. Volume 186, no.5, March 13 1999.

## CONCLUSION

1. Although they are considered very rare, allergic reactions to local anesthetics do exist. Based on our in vivo KAT allergologic testing to local anesthetics the percentage of their presence is 4.8%.
2. Where anamnesis data goes in favor of the probability of suspected anaphylaxis, a high index of anaphylaxis allergenic in vivo testing is needed.
3. The most used anesthetics in dentistry are Lidocain with 87,5 % and Mepivacain with 7,1 % frequency which cannot give absolute certainty about safety because as their percentage increases, allergic reactions to them can occur.
4. The results of in vivo testing KAT show that there is no cross-reactivity between Mepivacain and Lidocain. Analysis with Fisher exact test showed no statistically significant correlation between positive results of Mepivacain and Lidocain.
5. For accurate interpretation of KAT a strict adherence is necessary to technical proposition for performing the same.

## REFERENCES:

1. Alegreti N , Andreis I, Culo F, Marusic. M, Taradi M. *Imunologija. Školska knjiga, Zagreb, 1989.*
2. 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*
3. Fisher MM, Graham R. Adverse responses to local anesthetics. *Anaesth Intensive Care, nov 1984; 12:4, 325-7.*
4. 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.*
5. Ball IA. Allergic reaction to lignocaine. Volume 186, no.5, March 13 1999.
6. Dukes MNG., Meyler `s side effects of drugs. *EX-CERPTA MEDICA 1980.*
7. Homburger HA, Hamilton RG. Allergic diseases. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.*



- 186,no.5, March 13 1999.
6. Dukes MNG., Meyler `s side effects of drugs. EX-CERPTA MEDICA 1980.
7. Homburger HA, Hamilton RG. Allergic diseases. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry`s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 55.
8. 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.2
9. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. In vivo methods for the study and diagnosis of allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, eds. Middleton`s Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 70.
10. Moore PA, Van Hersh E. Local anesthetics: Pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am. 2010;54(4):587–99, [https:// doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.015).
11. Allergy to local anaesthetic agents used in dentistry – what are the signs, symptoms, alternative diagnoses and management options? Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals Before using this Q&A, read the disclaimer at <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-uk-mi-medicines-qas/> Date prepared: May 2019
12. By Basak Keskin Yalcin. Complications Associated with Local Anesthesia in Oral and Maxillofacial Surgery. Submitted:March 14th 2019Reviewed: May 31st2019 Published: July 4th 2019.
13. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KL, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):3, [https://doi.org/ 10.1186/2045-7022-3-3](https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3).
14. Corbo M, Wever E, DeKoven J. Lidocaine allergy: Do positive patch results restrict future use? Dermatitis. 2016;27(2):68–71, <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000171>.
15. Anna Janes-Naze and Piotr Osica. The incidence of Lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2019;32(3):333–339 <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.01235>
16. Torsten G, Torsten EG, Lindqvist K. Lidocaine: The origin of a modern local anesthetic. Anesthesiology. 2010;113(6):1433– 77, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48>.
- 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 55.
8. 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.2
9. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. In vivo methods for the study and diagnosis of allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, eds. Middleton`s Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 70.
10. Moore PA, Van Hersh E. Local anesthetics: Pharmacology and toxicity. Dent Clin North Am. 2010;54(4):587–99, [https:// doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.015).
11. Allergy to local anaesthetic agents used in dentistry – what are the signs, symptoms, alternative diagnoses and management options? Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals Before using this Q&A, read the disclaimer at <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-uk-mi-medicines-qas/> Date prepared: May 2019
12. By Basak Keskin Yalcin. Complications Associated with Local Anesthesia in Oral and Maxillofacial Surgery. Submitted:March 14th 2019Reviewed: May 31st2019 Published: July 4th 2019.
13. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KL, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):3, [https://doi.org/ 10.1186/2045-7022-3-3](https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3).
14. Corbo M, Wever E, DeKoven J. Lidocaine allergy: Do positive patch results restrict future use? Dermatitis. 2016;27(2):68–71, <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000171>.
15. Anna Janes-Naze and Piotr Osica. The incidence of Lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. International Journal of Occupational Medicine and Environmental



Health 2019;32(3):333–339 <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01235>

16. Torsten G, Torsten EG, Lindqvist K. Lidocaine: The origin of a modern local anesthetic. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1433– 77, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48>.

17. Vervloet D., Pradal M. Drug allergy. Kabi Pharmacia, S-M Ewert AB, Sundbyberg, Sweden, February 1992. Zeric D., et all. The effect of continuous epidural infusion of ropivacaive (0.1 %, 0.2% and 0.3% ) on nerve conduction velocity

18. 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.

19. Balabanova-Stefanova M. Hipersenzitivni kutani reakcii na  $\beta$ -laktamski antibiotici. Doktorska disertacija Skopje 1996.

20. Roit I, Brostoff J, Male KD. Hypersensitivity. In *Immunology*, 2 nd ed, 1989,Edinburgh, Churchill Livingstone, 19. 1-22. 10

21. Ivanovic D. *Interna Medicina*. Decje novine, 1989

22. Pichler W.J. IgE-mediated food allergy: classification based on the way of sensitization. *Allergologie* 21, N0 9, 441-450.

23. Hein UR, Chantraine Hess S, Worm , Zuberbier T, Henz BM. Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions (see comments ). *Acta Derm Venereol*, Mar 1999; 79:2, 139-42.

24. Robert K.Stoelting,M.D. Indianapolis,IN. Alergiski reakcii i anesteziija (dekemvri 1999/revidirano dekemvri 2000)

25. Malamed F. Stanley.Handbook Medical Emergencies in the Dental Office. Second edition. Mosby 1982.

17. Vervloet D., Pradal M. Drug allergy. Kabi Pharmacia, S-M Ewert AB, Sundbyberg, Sweden, February 1992. Zeric D., et all. The effect of continuous epidural infusion of ropivacaive (0.1 %, 0.2% and 0.3% ) on nerve conduction velocity

18. 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.

19. Balabanova-Stefanova M. Hipersenzitivni kutani reakcii na  $\beta$ -laktamski antibiotici. Doktorska disertacija Skopje 1996.

20. Roit I, Brostoff J, Male KD. Hypersensitivity. In *Immunology*, 2 nd ed, 1989,Edinburgh, Churchill Livingstone, 19. 1-22. 10

21. Ivanovic D. *Interna Medicina*. Decje novine, 1989

22. Pichler W.J. IgE-mediated food allergy: classification based on the way of sensitization. *Allergologie* 21, N0 9, 441-450.

23. Hein UR, Chantraine Hess S, Worm , Zuberbier T, Henz BM. Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reactions (see comments ). *Acta Derm Venereol*, Mar 1999; 79:2, 139-42.

24. Robert K.Stoelting,M.D. Indianapolis,IN. Alergiski reakcii i anesteziija (dekemvri 1999/revidirano dekemvri 2000)

25. Malamed F. Stanley.Handbook Medical Emergencies in the Dental Office. Second edition. Mosby 1982.