

# Antišok terapija u dentalnoj medicini

---

Prohić, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:700316>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ema Prohić

# **ANTIŠOK TERAPIJA U DENTALNOJ MEDICINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu medicinu.

Mentor rada: Danica Vidović Juras, docent, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Anera Ryznar, doc. dr. sc

Lektor engleskog jezika: Tihana Šurbek, prof. engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Danica Vidović Juras
2. prof. dr. sc. Božidar Pavelić
3. izv. prof. dr. sc. Paris Simeon

Datum obrane rada: 12.07.2019.

Rad sadrži: 30 stranica

5 tablica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Posveta**

Zahvaljujem svojoj obitelji i mentorici na uloženom trudu i strpljenju prilikom izrade ovog rada. Ne bih uspjela bez vas i vaše podrške.

## ANTIŠOK TERAPIJA U DENTALNOJ MEDICINI

### Sažetak

Svjetska alergološka organizacija iznosi smjernice inicijalnog zbrinjavanja anafilaksije koja je definirana kao teška, životno ugrožavajuća generalizirana reakcija ili reakcija sistemske hipersenzitivnosti. Prilikom naknadnog izlaganja alergenu dolazi do oslobađanja medijatora iz mastocita i bazofilnih stanica, što rezultira nizom kliničkih manifestacija, a najčešće pojavom kožnih reakcija poput urtikarije i/ili angioedema. Jedan od glavnih uzročnika anafilaksije (osim hrane) su i lijekovi odnosno anestezije koje se u širokoj primjeni koriste u stomatološkim ordinacijama. Stoga je poznavanje smjernica protokola zbrinjavanja anafilaksije od iznimne važnosti. Nove smjernice svjetske alergološke organizacije umanjuju važnosnu vrijednost lijekova druge linije, poput antihistaminika, glukokortikoida i bronhodilatatora, i stavljaju naglasak na inicijalno zbrinjavanje putem ubrizgavanja epinefrina (adrenalina). Potrebno je procijeniti pacijenta, njegovu cirkulaciju, dišni put, disanje, mentalni status, kožu i istovremeno pozvati hitnu pomoć. Što je prije moguće ubrizgati epinefrin (adrenalin) intramuskularno u sredinu anterolateralnog područja bedra te postaviti pacijenta na leđa s uzdignutim nogama.

Ako je potrebno, upotrijebiti kisik, uvesti intravenoznu infuziju fiziološke otopine i započeti kardiopulmonalnu resuscitaciju s kontinuiranim kompresijama prsa. Prati se i promatra pacijenta, njegov krvni tlak, otkucaje srca i funkcije, način disanja i oksigenaciju. Po potrebi se izvodi elektrokardiogram. Pacijente koji ne reagiraju na navedeni postupak, (npr. one kojima je potrebna intubacija ili mehanička ventilacija, intravenozni epinefrin) potrebno je premjestiti u zdravstvenu ustanovu s odgovarajućim specijalističkim zdravstvenim timom.

**Ključne riječi:** anafilaksija; urtikarija; angioedem; epinefrin; adrenalin; kardiopulmonalna resuscitacija

## **ANTISHOCK THERAPY IN DENTAL MEDICINE**

### **Summary**

The World Allergy Organisation (WAO) guidelines has issued guidelines for the initial treatment of anaphylaxis which is defined as a severe, life-threatening, generalized or systemic hypersensitivity reaction. During subsequent exposure to the allergen, mediators from mast cells and basophils are released, resulting in a series of clinical manifestations, most commonly with skin reactions such as urticaria and/or angioedema. One of the main causes of anaphylaxis, apart from the food, is medication or anaesthesia widely administered in dental clinics. Therefore the knowledge of protocol guidelines for management of anaphylaxis is of the utmost importance. The new WAO guidelines have lessened the importance of the second-line medications such as antihistamines, glucocorticoids and bronchodilators, enhancing the emphasis for epinephrine (adrenaline) injection as the first line medication in case of the initial anaphylaxis management. It is necessary to rapidly assess patient's circulation, airway, breathing, mental status, and skin, simultaneously calling for help. As soon as possible, epinephrine (adrenaline) should be injected intramuscularly in the mid-anterolateral aspect of the thigh; the patient should be placed on the back with the lower extremities elevated.

If necessary, administer supplemental oxygen, give intravenous fluid resuscitation, and initiate cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compressions. At regular intervals, monitor the patient's blood pressure, cardiac rate and function, respiratory status and oxygenation and, if possible, obtain electrocardiograms. Patients with anaphylaxis refractory to the above measures (requiring intubation and mechanical ventilation or intravenous epinephrine) should be transferred to a healthcare facility where an additional support is available.

**Keywords:** anaphylaxis; urticaria; angioedema; epinephrine; adrenaline; cardiopulmonary resuscitation

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. ANAFILAKSIJA.....	3
2.1. Mehanizam nastanka i pokretači anafilaksije.....	4
2.2. Kriteriji za dijagnozu.....	6
2.3. Epidemiologija.....	9
2.4. Diferencijalna dijagnoza.....	10
2.5. Antišok terapija.....	12
2.5.1. Inicijalno zbrinjavanje anafilaksije.....	12
2.5.2. Smjernice zbrinjavanja anafilaktičkog šoka.....	13
3. RASPRAVA.....	18
4. ZAKLJUČAK.....	21
5. LITERATURA.....	23
6. ŽIVOTOPIS.....	29

## **Popis skraćenica**

ACE (eng. *angiotensin-converting enzyme*) - angiotenzin konvertirajući enzim

IgE - imunoglobulin E

PAF (eng. *platelet-activating factor*) - faktor aktivacije trombocita

WAO (eng. *World Allergy Organization*) - Svjetska alergološka organizacija



## **1. UVOD**

Svjetske alergološka organizacija (WAO) anafilaksiju definira kao “tešku, životno ugrožavajuću generaliziranu reakciju ili reakciju sistemske hipersenzitivnosti” (1). Anafilaksija se manifestira različitim kliničkim simptomima i varira od lakših pa sve do teških reakcija, a razvija se uslijed zbog sistemskog oslobađanja medijatora mastocita i bazofilnih stanica. Što se anafilaksija brže razvije, to je češća pojava težeg i životno ugrožavajućeg oblika. Brzo prepoznavanje znakova i simptoma anafilaksije od velike je važnosti (2).

Dijagnoza je vrlo vjerojatna kada je zadovoljen jedan od triju kriterija (3):

1. Nagla pojava bolesti koja zahvaća kožu, sluznicu (ili oboje) i poremećaj respiracije i/ili hipotenziju.
2. Ekspozicija vjerojatnom alergenu za tog pacijenta i brzo formiranje dvaju ili više od sljedećeg: kožno-mukoznih simptoma, poremećaja respiracije, hipotenzije ili perzistirajućih gastrointestinalnih simptoma.
3. Izlaganje poznatom alergenu za tog pacijenta i brz razvoj hipotenzije.

Anafilaksija i anafilaktički šok su mogući događaji i u ordinaciji dentalne medicine. U relevantnoj literaturi pronalaze se različite smjernice vezane uz postupanje pri anafilaksiji. Zbog navedenog je teško biti siguran koje su adekvatne mjere antišok terapije. Osim toga, s izuzetkom epinefrinskih (adrenalinskih) ampula, mnogo potrebnih lijekova, pribora i opreme za zbrinjavanje anafilaksije nije univerzalno dostupno diljem svijeta (4).

Svrha ovoga rada je opisati anafilaksiju, rezimirati potrebnu i zadovoljavajuću antišok opremu te smjernice za postupanje u slučaju anafilaktičke reakcije u ordinaciji dentalne medicine.

## **2. ANAFILAKSIJA**

## 2.1. Mehanizam nastanka i pokretači anafilaksije

Prema mehanizmu nastanka/pokretanja anafilaksiju možemo klasificirati na: imunoglobulin E (IgE)-posredovanu (najčešća, uključuje hranu, lijekove i ubode insekata), IgE-neovisnu, (ranije klasificirana kao anafilaktoidna), nealergijsku (rijetka, uključuje fizičke faktore i etanol) i idiopatsku (5).

Većina najčešćih, IgE-posredovanih, reakcija, očituje se unutar 30 minuta od izlaganja odgovarajućem alergenu. Zbog toga je potrebno provesti detaljnu anamnezu, pogotovo ako je prethodno zabilježeno nekoliko epizoda anafilaksije ili koje druge alergijske reakcije (6).

Najčešći pokretač anafilaksije je hrana. Hranom je potaknuto 33-56% svih slučajeva anafilaksije, od kojih je 30% bilo fatalno (5). Hrana je jedan od najčešćih uzroka anafilaksije, a prevalencija hranom uzrokovane anafilaksije sve više raste. Najčešći krivci su konzumacija kikirikija i drugih orašastih plodova, ribe, školjaka, kravljeg mlijeka, jaja kao i sjemenki sezama, koje sve češće uzrokuju pojavu anafilaksije. Reakcija se može javiti nakon prvog izlaganja alergenu (2).

Drugi najčešći uzrok anafilaksije, ujedno i primarni uzrok u odraslih osoba, su lijekovi, primarno antibiotici i nesteroidni protuupalni lijekovi (5).

Ubod insekata je idući najčešći uzrok (18,5% anafilaktičkih slučajeva u SAD-u) (5).

Ostali specifični uzroci anafilaksije su prirodni gumeni lateks (značajan rizik za zdravstvene djelatnike, djecu sa spinom bifidom ili osobe profesionalno izložene lateksu), cjepiva (rijetka, ali ponekad fatalna), anafilaksija na ejakulat i vježbanjem inducirana anafilaksija (obje vrlo rijetke) (5).

Postoje mnogi čimbenici, slični diljem svijeta, koji povećavaju rizik od pojave teških ili fatalnih anafilaktičkih epizoda (7). Oni uključuju čimbenike povezane s dobi (djeca, mladi, trudnice, starije osobe) i konkomitantne bolesti (astma i druge kronične respiratorne bolesti, kardiovaskularne bolesti, mastocitoza ili poremećaji aktivacije mastocita, teške atopične

bolesti (alergijski rinitis) i psihijatrijske bolesti) (7). Također neki istovremeno korišteni lijekovi poput beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) mogu povećati navedeni rizik (7).

Isto tako, teške ili fatalne anafilaktičke epizode mogu biti povezane s poremećajima medijatora degradacijskih puteva i rezultirati primjerice povišenim bazičnim razinama triptaze, histamina, bradikininina (zbog niske aktivnosti serumskog ACE) i faktora aktivacije trombocita (PAF) (zbog niske serumske aktivnosti PAF acetilhidrolaze) (7).

U ordinaciji dentalne medicine vjerojatniji uzroci/pokretači anafilaksije su lijekovi (antibiotici, lokalni anestetici) i lateks. Potreban je veliki oprez stomatologa prilikom procjenjivanja određenih alergijskih reakcija. Alergijske reakcije na lokalne anestetike pripisuju se uglavnom dodavanjem konzervansa (metilparaben i sulfidi) (8,9). Međutim, nakon uklanjanja metilparabena iz pojedinačno korištenih ampula lokalnih anestetika, incidencija lokalnih alergijskih reakcija se smanjila (8,10). Prava anafilaktička reakcija na lokalne anestetike se može pojaviti, ali su izuzetno rijetke (8,11-13). U većini slučajeva, navodne alergijske reakcije na lokalne anestetike predstavljaju štetne reakcije (11). Najčešće štetne reakcije na lokalne anestetike u stomatologiji su psihološke ili nastaju nakon njihove intravaskularne primjene (8,11). Stomatolozi bi trebali izbjegavati nazivanje takvih reakcija alergijama jer pacijent takav termin brzo prihvaća i navodi u anamnezama naknadnih stomatoloških posjeta, koji se zatim pogrešno koristi od strane ostalog medicinskog osoblja (11). Sve to može dovesti do nepotrebnog sprječavanja adekvatne analgezije tijekom stomatološkog posjeta. Unatoč svemu, ako postoji sumnja na moguću alergiju, najbolje je odgoditi primjenu anestetika i uputiti pacijenta alergologu ili imunologu na daljnju obradu (8,11).

Lateksom induciranu anafilaksiju može potaknuti izravan kontakt s lateksom, najčešće rukavicama, instrumentima ili antigenom lateksa koji se nalazi u puderu lateksnih rukavica (2). Neki od prijavljenih slučajeva reakcije na lateks u stomatološkoj ordinaciji nastali su i uslijed postavljanja gumene zaštitne plahtice (koferdam) (2). U takvim slučajevima reakcija na lateks može se javiti tijekom operativnog zahvata, nakon što su rukavice već neko vrijeme na rukama (2).

## 2.2. Kriteriji za dijagnozu

Dijagnoza anafilaksije se primarno temelji na detaljnom opisu incidenta, uključujući informacije o svim izlaganjima i događajima u satima prije pojave simptoma, primjerice, tjelovježbi, uzimanju propisanih lijekova, nepropisanih i rekreacijskih droga, etanola, akutnih infekcija poput prehlade, emocionalnom stresu, putovanju ili nekim drugim promjenama rutine te predmenstrualnom stanju kod žena (7). Glavni ključ dijagnoze jest prepoznavanje oblika anafilaksije, a to je iznenadna pojava karakterističnih simptoma i znakova u periodu od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon izlaganja poznatom ili potencijalnom uzroku/ pokretaču, često praćena brzom progresijom simptoma i znakova unutar nekoliko sati (7).

Kliničke manifestacije anafilaksije su različite, ali najčešće se radi o kožnim reakcijama poput urtikarije i/ili angioedema, (Tablica 1.).

Tablica 1. Anafilaksija: učestalost znakova i simptoma. Prevedeno iz: (14)

Znakovi I simptomi	Učestalost (%)
Kožni	90
Urtikarija, angioedem	85-90
Crvenilo	45-55
Svrbež, bez osipa	2-5
Respiratorni	40-60
Edem gornjeg dišnog puta	45-50
Dispneja, hropot	50-60

Rinitis	15-20
Gastrointestinalni simptomi: mučnina, povraćanje, dijareja, grčeviti abdominalni bolovi	25-30
Vrtoglavica, sinkopa, hipotenzija	30-35
Ostalo	
Glavobolja	5-8
Bolovi u prsima	4-6
Epileptički napad	1-2

Poremećaj u respiraciji i kardiovaskularni kolaps česti su uzroci smrti u anafilaksiji (15). Do 50% unutarstaničnog volumena može prijeći u izvanstanični prostor unutar 10 minuta i dovesti do anafilaktičkog šoka, čak prije nego što se pojave znakovi na koži (15).

Dijagnoza anafilaksije je vrlo vjerojatna kada je zadovoljen jedan od dolje navedenih triju kriterija (3). Navedeno je opsežnije opisano u Tablici 2.

1. Akutno stanje bolesti s reakcijama kože, sluznica (ili obojeg) uz poremećaj respiracije i/ili hipotenziju.
2. Ekspozicija alergenu i brzo formiranje dvaju ili više simptoma kože: kožno-mukoznih, poremećaja respiracije, hipotenzije ili perzistirajućih gastrointestinalnih simptoma.
3. Izlaganje poznatom alergenu i brz razvoj hipotenzije.

Tablica 2. Klinički kriteriji za dijagnozu anafilaksije. Prevedeno iz: (3)

Anafilaksija je vrlo vjerojatna kada je zadovoljen jedan od navedenih kriterija:
1. Akutni početak bolesti (od jedne minute do nekoliko sati) s vidljivim reakcijama kože, mukoznim tkivom ili oboma (generalizirana urtikarija, svrbež ili crvenilo, oteknute usne/ jezik/uvula)
<b>BAREM JEDNO OD NAVEDENIH:</b>
A) Poremećaj disanja (dispneja, hropot-bronhospazam, stridor, hipoksemija)

B) Sniženi krvni tlak ili odgovarajući simptomi potpune disfunkcije organa (hipotonija [kolaps], sinkopa, inkontinencija) ILI
2. Dva ili više odgovarajuća simptoma koja slijede vrlo brzo nakon izlaganja <u>vjerojatnom</u> alergenu (od jedne minute do nekoliko sati)
A) Vidljive reakcije kože, mukozno tkivo ili oboje (generalizirana urtikarija, svrbež ili crvenilo, oteknute usne/jezik/uvula)
B) Poremećaj disanja (dispneja, hropot-bronhospazam, stridor, hipoksemija)
C) Sniženi krvni tlak ili odgovarajući simptomi potpune disfunkcije organa (hipotonija [kolaps], sinkopa, inkontinencija) ILI
D) Stalni gastrointestinalni simptomi (grčevita abdominalna bol, povraćanje) ILI
3. Sniženi krvni tlak nakon izlaganja <u>poznatom</u> alergenu kod pacijenta (od jedne minute do nekoliko sati)
A) Dojenčad i djeca: niski sistolički krvni tlak (dobna specifičnost) ili veći pad sistoličkog krvnog tlaka od 30 %
B) Odrasli: sistolički krvni tlak manji od 90 mm Hg ili veći pad od 30% normalnog tlaka osobe

U desetogodišnjem retrospektivnom istraživanju šok je zabilježen kod 41% od 294 pacijenta s anafilaksijom, i to češće kod starijih pacijenata s inicijalnim simptomima sinkope, vrtoglavice i cijanoze, nakon izlaganja radiokontrastnom mediju ili lijekovima. Pacijenti kod kojih se nije razvio šok (59% od ukupnog broja pacijenata) obično su bili mlađi, nisu pokazivali inicijalne kardiovaskularne simptome i prijavili su hranu kao uzrok anafilaksije (16).

Kod novorođenčadi i djece s anafilaksijom hipotenzija je rjeđa od inicijalnih manifestacija i javlja se kod težih slučajeva (7).



### 2.3. Epidemiologija

Pojava anafilaksije može imati veliki utjecaj na kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji [16]. Rizik od recidiva može biti velik, a neki od napada mogu biti fatalni (17). Uspješno prepoznavanje rizičnih pacijenata kod kojih je moguća pojava inicijalnog anafilatičkog napada i rekurentnih napada moglo bi reducirati morbiditet (17).

Incidencija anafilaksije u Europi bazirana na populaciji procjenjuje se na 1,5 - 7,9 na 100 000 osoba godišnje (17). Istraživanja pokazuju da je prosječno 0,3% europske populacije bar jednom doživjelo anafilaksiju (17). Ta brojka varira ovisno o godinama, geografskom položaju i izlaganju pacijenata alergenima (17). Pokazatelji ovise o izvoru podataka, kao što su povijesni medicinski kartoni, nacionalna baza podataka, podaci prikupljeni od liječnika obiteljske medicine i specijalista, kao i o njihovoj definiciji anafilaksije (17).

Prijem pacijenata u jedinicama intenzivne njege u Ujedinjenom Kraljevstvu raste svake godine, čineći 0,1% prijema u jedinicama pedijatrijske skrbi i 0,3% prijema na zavodima za odrasle. Postotak preživljavanja je visok, preko 90% (18). Postotak učestalosti i smrtnosti kod anafilaksije zbog lijekova i uboda insekata najveći je kod starijih osoba (18). Učestalost prijema zbog prehranom inducirane anafilaksije najveća je kod mladih ljudi, s najvišom incidencijom fatalnih reakcija na hranu u drugom i trećem desetljeću života (19).

U petogodišnjem retrospektivnom istraživanju svih pacijenata zaprimljenih na hitnom prijemu doma zdravlja, simptomi multiorganskih disfunkcija i anafilaksija jedan su od faktora visokog postotka prijema (20).

Učestalost bolničkih prijema zbog anafilaksije raste iz dana u dan. Podaci dobiveni iz zdravstvenih podataka američkih bolnica, koji su mjereni pri otpustu 12 039 432 pacijenata, tvrde da se prijem zbog prehranom inducirane anafilaksije od 2000. do 2009. udvostručio (što

uključuje i povećanje zdravstvenih troškova) (21). Slično tome, analize zdravstvenih podataka talijanskog ministarstva zdravlja otkrivaju da je hospitalizacija prehranom inducirane anafilaksije u djece rasla iz godine u godinu, od 2006. do 2011 (22). To povećanje više je naglašeno kod djece u dobi od 5 do 14 godina, nego kod mlađih od 4 godine (22).

Što se tiče javnog zdravstva, anafilaksija se smatra rijetkim uzrokom smrti (23). Teško je sa sigurnošću procijeniti postotak smrtnosti isključivo zbog anafilaksije. Anafilaktične smrtnosti često nisu dijagnosticirane kao takve zbog nedostatka prikupljenih anamneza, kao i specifičnih patoloških nalaza na postmortalnoj obradi i laboratorijskih testova vezanih uz bolest (23).

#### **2.4. Diferencijalna dijagnoza**

U anafilaksiji neke od najčešćih dijagnostičkih dilema uključuju akutnu astmu, sinkopu (nesvjesticu) i tjeskobu/napadaj panike, (Tablica 3.) (7). Teški napadaj astme može uzrokovati dijagnostičku zabunu jer se kihanje, kašalj i manjak daha mogu manifestirati i kod astme, ali i u anafilaksiji (7). Međutim, svrbež, urtikarija, angioedem, abdominalna bol i hipotenzija teško će se razviti u akutnoj astmi (7). Tjeskoba/napadaj panike mogu također otežati dijagnostiku zbog osjećaja bezpomoćnosti, gubitka daha, naglih valova vrućine, tahikardije i gastrointestinalnih simptoma, koji se mogu očitovati i kod anafilaksije (7). Isto tako, urtikarija, angioedem, hropot i hipotenzija teško će se razviti tijekom tjeskobe/napadaja panike (7). Sinkopa može izazvati poremećaj u dijagnozi jer se hipotenzija može naći kako u sinkopi tako i u anafilaksiji, a može se ublažiti u ležećem položaju i vrlo često je povezana s bljedilom, znojenjem i nedostatkom urtikarije, naglim valovima vrućine, respiratornim i gastrointestinalnim simptomima (2,3,24).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza anafilaksije. Prevedeno iz : (7)

Česte dijagnostičke dileme	Sindrom naglih valova vrućine
Akutna astma	Predmenstrualno stanje
Sinkopa(nesvjestica)	Karcinoidni sindrom
Tjeskoba/napad panike	Autonomna epilepsija
Akutna generalizirana astma	Medularni karcinom tiroidne žlijezde
Aspiracija stranog tijela	
Kardiovaskularne posljedice	Funkcionalne bolesti
	Disfunkcija glasnica
	Hiperventilacija
Neurološki ispadi (epileptički napad, cerebrovaskularni inzult)	Psihosomatski ispadi
Postprandijalni sindromi	
Skombroidoza	Šok
Pelud-hrana alergijski sindrom	Hipovolemijski
	Kardiogeni
Mononatrij glutamat	Distributivni
Sulfidi	Septički
Trovanje hranom	
Prekomjerni endogeni histamini	Ostalo
Mastocitoza	Nealergijski angioedem
Bazofilna leukemija	Nasljedni angioedem tip I,II & III
	ACE inhibitorom povezan angioedem
	Sistematski sindrom kapilarne propusnosti
	“Sindrom crvenog čovjeka” (vankomicin)
	Feokromocitom (odgovor na lijek)

Postprandijalni sindromi, sindromi prekomjernih endogenih histamina, sindromi naglih valova vrućine, funkcionalne bolesti i ostale bolesti trebali bi se razmotriti u diferencijalnoj dijagnostici (2,3,23,24).

Svijest o dijagnostičkim dilemama povezanih s dobi i spolom također pomaže u diferencijalnoj dijagnozi anafilaksije (28-33). Primjerice, kod novorođenčadi i male djece diferencijalno dijagnostički vjerojatniji su embolija amnionske tekućine tijekom poroda, gušenje i aspiracija orašastog ploda ili drugog stranog tijela, a kod osoba srednje dobi i starijih osoba, među dijagnozama koje nisu povezane s anafilaksijom, vjerojatniji su cerebrovaskularni inzulti, pulmonarni ugrušci i infarkt miokarda (28-33).

## **2.5. Antišok terapija**

### **2.5.1. Inicijalno zbrinjavanje anafilaksije**

Međunarodne smjernice potvrđuju da je epinefrin (adrenalin) lijek prvog izbora kod anafilaksije jer je jedini koji reducira hospitalizaciju i fatalnu posljedicu (smrt) (32). Njegov po život spašavajući učinak vazokonstriktora alfa-1 agonista sprečava i smanjuje edem dišnih puteva, hipotenziju i šok (32). Njegov kronotropski i inotropski učinak beta-1 agonista povećava brzinu i snagu kontrakcije srca, a učinak beta-2 agonista dovodi do bronhodilatacije i smanjenja otpuštanja upalnih medijatora (32).

Rano ubrizgavanje epinefrina kod anafilaksije, definirano kao ubrizgavanje prije dolaska hitne pomoći (u usporedbi s ubrizgavanjem epinefrina nakon dolaska hitne pomoći) može uvelike reducirati potrebu za bolničkim prijemom (32). Kod kasnog ubrizgavanja epinefrina zabilježene su velike anafilaktičke fatalnosti od kojih je samo 23% od 92 pacijenta primilo epinefrin prije srčanog zastoja (34). Epinefrin je dostupan u tvornički napunjenim špricama

(Ana-Kit, Hollister-Stier, Etobicoke) ili samoinjekcijskim sustavima (EpiPen, Kanata) (35). Ana-Kit epinefrinska šprica je prikladna za korištenje kod djece ispod 12 kg i kod potrebnih višestrukih doza (35). Relativno je jeftinija od EpiPena ali se teže samoprimjenjuje (35).

Smjernice također ukazuju da su H1-antihistaminici, H2-antihistaminici i glukokortikoidi druga linija ili čak treća linija lijekova kod anafilaksije (32). Takvi lijekovi ne spašavaju život i ne bi se trebali koristiti kao inicijalno ili individualno liječenje. H2-antihistaminici su istraživani kod akutne alergijske reakcije sa izraženim kožnim simptomima i većina (80%) pacijenata nije imala respiratorne i kardiovaskularne posljedice, te nije doživjela anafilaksiju (32). Isto tako postoje jači dokazi koji idu u prilog korištenju adrenalina (brzo reagiranje s adrenalinom) kod anafilaksije od korištenja antihistaminika i glukokortikoida (7). Glukokortikoidi se obično primjenjuju da bi spriječili dvofaznu i dugotrajnu epizodu anafilaksije i imaju mali ili nikakav učinak na inicijalne simptome i znakove (32).

### **2.5.2. Smjernice zbrinjavanja anafilaktičkog šoka**

Priprema za slučaj anafilaktičkog šoka uključuje propisani protokol hitnog stanja, njegovu objavu na vidljivo mjesto u ordinaciji te njegovo često vježbanje (7). Lijekovi, pribor i oprema opisani su u Tablici 4. Nakon brze dijagnoze, liječenje počinje provođenjem sljedećeg protoka (7):

1. Odstranite uzrok ako je moguće (npr. prestanite primjenjivati lokalnu anesteziju).
2. Procijenite pacijentovu cirkulaciju, dišni put, disanje, mentalni status, kožu i težinu tijela.
3. Pozovite pomoć, ubrizgajte epinefrin intramuskularno u srednje-anterolateralno područje bedra i položite pacijenta na leđa s uzdignutim nogama (ili u odgovarajući položaj ako dolazi do povraćanja).
4. Primijenite kisik ako je potrebno, otvorite venski put i postavite intravenoznu infuziju, započnite kardiopulmonalnu resuscitaciju s kontinuiranim kompresijama prsa.

5. Pratite pacijentov krvni tlak, otkucaje srca i funkciju, status disanja i oksigenaciju i prikupljajte elektrokardiogramе. Ako je moguće, započnite kontinuirani neinvazivni monitoring.

Tablica 4. Lijekovi, pribor i oprema za zbrinjavanje anafilaksije. Prevedeno iz : (7)

Lijekovi	
Prva linija (prioritetni lijekovi)	Epinefrin (adrenalin) 1:1000 (1mg/mL) za intramuskularnu primjenu 0,01 mg/kg do maksimuma od 0,5 mg (odrasli), 0,3 mg (djeca)
Druga linija lijekova	H1-antihistaminici za intravenoznu infuziju npr. klorfeniramin 10 mg (odrasli), 2,5-5 mg (djeca) ili difenihidramin 25-50 mg (odrasli) (1 mg/kg, maksimum 50 mg [djeca])
	$\beta$ 2- adrenergički agonist, npr. salbutamol otopina, 2,5 mg/3mL ili 5 mg/3 mL (odrasli), (2,5 mg/3 mL [djeca]) primjenjivo putem inhalatora i maske
	Glukokortikoidi za intravenoznu infuziju, npr. hidrokortizon 200 mg (odrasli), maksimum 100 mg ( djeca); ili metilprednizolon 50-100 mg (odrasli); 1 mg/kg, maksimum 50 mg (djeca)
	H2- antihistaminici za intravenoznu infuziju, npr. ranitidin 50 mg (odrasli) ili 1 mg/kg, maksimum 50 mg (djeca)
Pribor	
Upravljanje dišnim putem	Pomoćni kisik (boca kisika, jednosmjerna valvula, intubacija)
	Ambu balon, samo-napuhavanje sa rezervoarom (volumen 700-1000 mL [odrasli]; 100-700 mL [djeca])
	Jednokratne maske za lice
	Orofaringealni tubus: 6 cm, 7 cm, 8 cm, 9 cm, 10 cm
	Kardiopulmonalna resuscitacijska maska, nazofaringealni tubus, laringealna maska

	Oprema za aspiraciju
	Oprema za intubaciju
Upravljanje hipotenzijom i šokom	Oprema za brzo administriranje velikih volumena intravenoznih tekućina, npr. 0,9% (izotonična) fiziološka otopina, 1 L
	Alkoholni bris
	Čvrsti zavoj
	Intrizični intravenozni kateter
	Intravenozne leptiraste igle
	Karpule sa iglama (1 mL, 10 mL, 20 mL)
	Makro-drip administracijski set
	Nastavak za produžetak intubacije
	T-spojniki
	Trosmjerni zaporni ventili
	Daska za ruku (4 veličine)
Ostali pribor	Pisani protokol za hitno zbrinjavanje anafilaksije
	Dijagram tijeka za bilježenje vremena i zbivanja
	Sintetska ljepljiva traka
	Rukavice, po mogućnosti bez lateksa
Oprema	
Nužna	Stetoskop
	Tlakomjer, manžete tlakomjera (za novorođenče, djecu, odrasle i pretilo), zidni ili ručni sat
	Tvrda podloga za primjenjivanje kardiopulmonalne resuscitacije
	Oprema sa aspiraciju
	Oprema za intubaciju
	Oprema za brzo administriranje velikih volumena intravenoznih tekućina
Poželjna oprema	Elektrokardiograf i oprema

	Oprema za kontinuirani neinvazivni monitoring krvnog tlaka
	Oprema za kontinuirani neinvazivni monitoring rada srca
	Pulsni oksimetar
	Defibrilator

Manji broj pacijenata ne odgovara na navedeno inicijalno liječenje anafilaksije s intramuskularnom injekcijom epinefrina, pozicioniranjem na leđa s uzdignutim nogama, kisikom, intravenoznom infuzijom i drugom linijom lijekova (7). Ako je moguće, takve pacijente treba uputiti u specijalizirane ustanove na zavode za hitnu medicinu, intenzivnu njegu i anesteziologiju (7).

Kod liječenja anafilaksije rizičnih skupina, poput novorođenčadi, trudnica i starijih osoba, potrebne su male modifikacije protokola liječenja (27). Posebna se važnost pridaje smjernicama za zbrinjavanje anafilaksije kod djece koji su detaljno opisani u Tablici 5. (2).

Kod trudnica prilikom anafilaksije nije potrebno primijeniti samo epinefrin, već i veliku dozu kisika, položiti trudnicu na lijevi bok, tako da maternica ne pritišće donju venu cavu i time ne smanjuje protok kisika prema srcu, kontrolirati sistolički krvni tlak i osigurati prihvatljiv protok krvi u placenti (36). Majku i dijete potrebno je kontinuirano nadzirati (36).

Tablica 5. Posebne smjernice za anafilaksiju kod djece. Prevedeno iz: (2)

I.	Kada dolazi do hipotenzije?
Dob	Sistolički krvni tlak (mm Hg)
Novorođenče (0-28 d)	<60
Dojenče (1-12 mj)	<70
Djeca (>1 do 10 god)	<70 + (2 x dob u godinama)



Stariji od 10 god	<90	
II.	Količina potrebnog epinefrina i dopamina kod djece sa srčanim zastojem ili kod teške hipotenzije	
Lijekovi	Doza	Priprema
Dopamin	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$6 \times \text{težina (u kg)} = \# \text{ mg}$ razrijeđeno u 100 mL fiziološke otopine; zatim 1 mL/h ubrizgati 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Epinefrin	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$6 \times \text{težina (u kg)} = \# \text{ mg}$ razrijeđeno u 100 mL fiziološke otopine; zatim 1 mL/h ubrizgati 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$



Pokazalo se da je vrlo teško procijeniti koji su pacijenti rizični za razvoj anafilaksije (37). Uvriježeno javno mišljenje - da se težina alergijske reakcije pogoršava većim brojem izlaganja alergenu - nije točno (37). Njezina nepredvedljivost ovisi o jačini alergije (blaga, umjerena, jaka reakcija) i dozi alergena (37). Smrtonosna anafilaksija obično se događa kod onih koji su kod uboda insekta i većine lijekova prethodno imali blagu reakciju ili uopće nisu reagirali (37). Nije još u potpunosti jasno koji su to faktori koji kod jednog pacijenta dovode do anafilaksije, a kod drugog do blage reakcije, unatoč sličnoj kliničkoj anamnezi (37). Postoje neki indikatori povećanog rizika, poput smrtonosnih reakcija na hranu, koje se sve više uočavaju kod mlađih osoba, i smrtonosnih reakcija na ubod insekata kod starijih osoba (35, 37). Postojanje astme, pogotovo slabo kontrolirane, rizičan je faktor s fatalnim ishodom (37).

Bez obzira na to što ne postoje nasumična klinička ispitivanja korištenja adrenalina kod anafilaksije, trenutno mišljenje favorizira njegovo korištenje kod pojave anafilaksije i drastičnih smetnji dišnih puteva, poremećaja disanja i cirkulacije (6). Važno je da se primjena adrenalina ne odgađa jer svaka odgođena reakcija može umanjiti mogućnost preživljavanja (38,39). Međutim, primjena adrenalina nosi određen rizik, poput srčane aritmije, miokardijalne infarkcije i hipertenzivnog intercerebralnog krvarenja (40). Istraživanja pokazuju da postoje opasnosti kod nepravilnog rukovođenja adrenalinom, kod primjerice blage urtikarije ili angio-edema s odsutnošću kardiovaskularnih i respiratornih simptoma anafilaksije (40). Intravenozna primjena adrenalina trebala bi se isključivo koristiti u izuzetno hitnim stanjima kada postoji sumnja o neadekvatnoj krvnoj cirkulaciji (40). Ako alergijske reakcije nisu opasne po život, odnosno ako simptomi pacijenta nisu životno ugrožavajući i ako ne ukazuju na sistemsku anafilaksiju, adrenalin se ni u kojem slučaju ne bi trebao koristiti (40).

Što se tiće potrebne antišok opreme u ordinacijama dentalne medicine, Narodne novine objavljuju 2015. godine Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o minimalnim uvjetima u pogledu prostora, radnika i medicinsko-tehničke opreme za obavljanje zdravstvene djelatnosti. U članku 3. mijenjaju članak 15. za potrebe prostora i opreme ordinacije dentalne medicine i u navođenju potrebne medicinsko-tehničke opreme u pogledu antišok opreme spominju samo komplet za terapiju anafilaktičkog šoka ili alergijskih reakcija, bocu s kisikom s dozimetrom i raspršivačem (41). Komplet za terapiju anafilaktičkog šoka ili alergijskih reakcija nije strogo definiran niti određen, prema čemu su navedeni tekst u ovome radu i tablica potrebne i dodatne opreme (Tablica 4.) izuzetno bitni.

Isto tako potrebno je obratiti pažnju na upozorenje Hrvatske komore dentalne medicine koja kaže da se izuzetna pozornost posvećuje antišok terapiji koja mora biti valjanog datuma. Inspekcijски nadzor u stomatološkim ambulancama po Zakonu o lijekovima i Zakonu o medicinskim proizvodima, provjerava rokove trajanja antišok opreme, dokaze o nabavci sredstava, uputstvima za uporabu i njihovo istaknuto vidno mjesto. Kaznene odredbe za nepoštivanje navedenih zakona su čak do 20.000 eura (42, 43).



Kao što je opisano u ovom radu, baza podataka različitih preporuka za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkog šoka svake se godine nadopunjuje i razrađuje radi lakšeg snalaženja u hitnim situacijama. Najveća promjena u smjernicama tiče se ukazivanja na potrebu učenja protokola i na hitno reagiranje primjenjivanjem epinefrina u bedro, što je jedina prava antišok terapija. U situacijama kada se radi o rizičnim pacijentima ili kada nismo sigurni u dozu, ali smo sigurni da se radi o anafilaksiji, pokazalo se korisnijim primijeniti adrenalin, nego ne poduzeti nikakve terapijske mjere. Ono što je najbitnije za nas stomatologe jest imati na raspolaganju adekvatnu opremu za antišok terapiju (uz pisani protokol). Potrebno je pratiti pacijenta tijekom korištenja stomatoloških materijala, posebice anestezije, i, u slučaju anafilaksije, pristupiti prema smjernicama Svjetske alergološke organizacije koje obuhvaćaju: uklanjanje uzroka, ako je moguće (npr. prestanak primjenjivanja lokalne anestezije) i brzu procjenu pacijentove cirkulacije, dišnog puta, disanja, mentalnog statusa, kože i procjenu težine tijela. Istovremeno treba pozvati pomoć, ubrizgati epinefrin intramuskularno u srednje- anterolateralno područje bedra i položiti pacijenta na leđa s podignutim nogama (ili u odgovarajuću poziciju ako dolazi do povraćanja). U bilo kojem trenutku i ako je potrebno treba primijeniti kisik, otvoriti venski put i postaviti intravenoznu infuziju, započeti kardiopulmonalnu resuscitaciju s kontinuiranim kompresijama prsa. U čestim i pravilnim intervalima treba pratiti pacijentov krvni tlak, otkucaje srca i funkciju, status disanja i oksigenacije i prikupljati elektrokardiogram; ako je moguće treba započeti i kontinuirani neinvazivni monitoring. Pacijente koji ne odgovaraju na navedenu terapiju treba uputiti u zdravstvenu ustanovu sa specijaliziranim timom liječnika.

## **5. LITERATURA**

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
2. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80.
3. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-7.
4. Simons FE, World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy/immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(5):405-12.
5. Schneider G, Kachroo S, Jones N, Crean S, Rotella P, Avetisyan R, et al. A systematic review of validated method for identifying anaphylaxis, including anaphylactic shock and angioneurotic edema, using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2012; 21(1):240-7.
6. Pumphrey RS. Lessons for the management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30(8):1144-50.
7. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;(4):13-7.
8. Specia SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am.* 2010;54:655- 4.



9. Becker D, Reed K. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59:90–102.
10. Milam S, Giovannitti J. Local anesthetics in dental practice. *Dent Clin North Am.* 1984;28:493-508.
11. Rood JP. Adverse reaction to dental local anaesthetic injection – ‘allergy’ is not the cause. *Br Dent J.* 2000;189:380-4.
12. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:342–5.
13. Gall H, Kaufmann R, Kalveram C. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:933–7.
14. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015; 115(3): 483-523.
15. Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. *Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010 [cited 2019 Jun 30]. Available from: <https://the-eye.eu/public/Books/BioMed/Oral%20and%20Maxillofacial%20Surgery%20-%20L.%20%20Andersson%2C%20et.%20al.%2C%20%28Wiley-Blackwell%2C%202010%29%20WW.pdf>
16. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1674-8.
17. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11): 1353-61.
18. Gibbison B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar J. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia.* 2012;67:833-9.

19. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:956–3.
20. Steele R, Camacho-Halili M, Rosenthal B, Davis-Lorton M, Aquino M, Fonacier L. Anaphylaxis in the community setting: determining risk factors for admission. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:133-6.
21. Rudders SA, Arias SA, Camargo Jr CA. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000–2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:960.
22. Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Canani RB. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: an analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:833–5.
23. Shen Y, Li L, Grant J, Rubio A, Zhao Z, Zhang X, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int.* 2009;186:1-5.
24. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:161-8.
25. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584-91.
26. Simons FER. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:537-40.
27. Alves B, Sheikh A. Age specific aetiology of anaphylaxis. *Arch Dis Child.* 2001; 85:348-40
28. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:350-7.

29. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(1):7-11.
30. Lieberman P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:313-8.
31. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:337-41.
32. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization J*. 2015;8:80
33. Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:57–62.
34. Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:38.
35. Johnston S, Unsworth J, Gompels M. Adrenaline given outside the context of life-threatening allergic reactions. *BMJ*. 2003;326:589– 90
36. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:597-606.
37. McLean-Tooke A, Bethune C, Fay A, Spickett G. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*. 2003;327:1332-5.
38. Sampson H, Mendelson L, Rosen J. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327:380-4.
39. Simons F, Frew A, Ansotegui I, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):2-4.

40. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(4):285-90.
41. Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o minimalnim uvjetima u pogledu prostora, radnika i medicinsko-tehničke opreme za obavljanje zdravstvene djelatnosti NN 124/2015 (13.11.2015). Preuzeto 30.06.2019. s [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2015\\_11\\_124\\_2368.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2015_11_124_2368.html)
42. Zakon o lijekovima NN 76/13, 90/14, 100/18 (22.11.2018). Preuzeto 30.06.2019. s <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
43. Zakon o medicinskim proizvodima NN 76/13. Preuzeto 30.06.2019. s <https://www.zakon.hr/z/401/Zakon-o-medicinskim-proizvodima>



Ema Prohić rođena je 5. listopada 1994. godine u Zagrebu i ubrzo seli u Samobor gdje završava Osnovnu školu Bogumil Toni. U Zagrebu upisuje VII. gimnaziju, a 2011. dodjeljuje joj se stipendija za godinu dana pohađanja privatne škole *The Lawrenceville School* u New Jerseyju, SAD. Nakon povratka iz američke škole postaje volonter u Forumu za slobodu odgoja i obrazovanja na poziciji koordinatora stipendija za studentsku razmjenu u Ujedinjenom Kraljevstvu. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2013. godine i iste godine postaje aktivni član Udruge studenata dentalne medicine (USDAM). Godine 2016. postaje voditeljica projekta *Virtual World Congress of Dental Students* i delegat u *European Dental Students' Association* i *International Association of Dental Students*. U siječnju 2017. postaje predsjednica USDAM i član Organizacijskog odbora neprofitne udruge *Dentist the world* s kojom organizira prvu volontersku misiju *Dental Project Zanzibar*. Tijekom šeste godine studija sudjeluje u prvoj studentskoj razmjeni na *Tufts University Dental School* u Bostonu. 2019. upisuje program *International Health Management* pri *Imperial College Business School* u Londonu. Aktivno se služi engleskim, španjolskim i njemačkim jezikom.