

Ο αλλεργικός ασθενής στο χειρουργείο

Δρ. Ι. Σιδηρόπουλος

Ειδικός Αλλεργιολόγος,
Αν. Διευθυντής ΕΣΥ - Ιπποκράτειο ΠΓΝΘ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης χορηγούνται στον ασθενή διάφορα φάρμακα, όπως υπνωτικά και μυοχαλαρωτικά, ενώ παράλληλα κατά την προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο απαιτείται συνήθως αντιβιοτική αγωγή.

Η χορήγηση πολλών φαρμάκων στον ασθενή σε βραχύ χρονικό διάστημα, προκαλεί σε ορισμένους ασθενείς και γιατρούς, τον συχνά αβάσιμο φόβο, ότι μπορεί να εκδηλωθούν αντιδράσεις από την χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Ο φόβος αυτός επιτείνεται όταν ο ασθενής είναι ατοπικός, με αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις να καθυστερεί η διενέργεια επιβεβλημένων επεμβάσεων, ή ακόμη να αποφεύγεται η λήψη ορισμένων απαραίτητων φαρμάκων.

Στις ανωτέρω περιπτώσεις καθοριστική είναι η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει ο αλλεργιολόγος, ο οποίος καλείται σε συνεργασία με τους αναισθησιολόγους και χειρουργούς, με τη χρησιμοποίηση των κατάλληλων διαγνωστικών και προληπτικών μέσων, να εντοπίσει πιθανούς κινδύνους, να τους απομακρύνει και να καθορίσει κατά περίπτωση την ασφαλή αγωγή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη γενική νάρκωση

Από το 1942, που χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην αναισθησία τα μυοχαλαρωτικά και τα ενδοφλέβια βαρβιτουρικά, διαπιστώθηκε ότι το κουράριο προκαλούσε συχνά δερματικές εκδηλώσεις και σπανιότερα γενικευμένες αντιδράσεις όπως βρογχόσπασμο και πτώση της πίεσης. Οι αντιδράσεις αυτές αποδόθηκαν στην ενδογενή απελευθέρωση ισταμίνης. Λίγο αργότερα καταγράφηκαν παρόμοιες αντιδράσεις από τη χο-

ρήγηση θειοπεντόλης.¹

Με την πάροδο του χρόνου και την ανάπτυξη νέων σκευασμάτων και τεχνικών αναισθησίας, δόθηκε παράλληλα βάρος στην καταγραφή και διερεύνηση των αλλεργικών αντιδράσεων κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η **συχνότητα εκδήλωσης** αντιδράσεων κατά τη γενική αναισθησία ανέρχεται σε 1 ανά 3000 έως 1 ανά 6000 επεμβάσεις². Εξ' αυτών, 5% περίπου είναι θανατηφόρες. Οι αντιδράσεις αυτές αποδίδονται σε διάφορους ανοσολογικούς μηχανισμούς.

Οι Laxenaire και συν³ ανέλυσαν 1585 περιπτώσεις βαρέων αντιδράσεων κατά την αναισθησία και διαπίστωσαν ότι μόνο το 1/4 των περιπτώσεων μπορούσε να αποδοθεί σε IgE μηχανισμό. Η συχνότητα πάντως των μεσολαβούμενων από IgE ειδικά αντισώματα αντιδράσεων κατά τη γενική αναισθησία δεν είναι ακριβώς γνωστή.

Οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν όλο το φάσμα των αναφυλακτικών αντιδράσεων, επειδή όμως οι ασθενείς είναι ναρκωμένοι, τα πρώιμα συμπτώματα της αναφυλαξίας και τα υποκειμενικά ενοχλήματα όπως ο κνησμός και η δύσπνοια δεν γίνονται αντιληπτά. Οι συχνότερες εκδηλώσεις που γίνονται αντιληπτές είναι το εξάνθημα, ο βρογχόσπασμος και το αγγειοοίδημα. Δυνατόν να παρατηρηθεί κυάνωση, διαταραχές καρδιακού ρυθμού ή και καρδιαγγειακό shock.

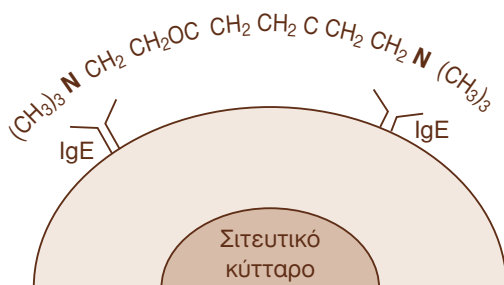
Στα συνηθέστερα αίτια εκδήλωσης αντιδράσεων κατά την αναισθησία ανήκουν κατά σειρά: α) τα μυοχαλαρωτικά που θεωρούνται υπεύθυνα για το 70% των αντιδράσεων, β) τα προϊόντα Latex (12,6%) και ακολουθούν η πρωταμίνη και το Ethylen-Oxid. Σπανιότερες είναι οι αντιδράσεις από υπνωτικά, νευροληπτικά και βενζοδιαζεπίνες.

Μυοχαλαρωτικά

Αποτελούν το συχνότερο αίτιο αλλεργικών αντιδράσεων κατά την αναισθησία. Το γεγονός αυτό οφείλεται στον κοινό επίτοπο του τριτοταγούς αμμωνίου που έχουν στο μόριό τους όλα τα μυοχαλαρωτικά. Από τα συνήθως χρησιμοποιούμενα μυοχαλαρωτικά, το Suxamethonium και το Pancuronium είναι δισηθενή μόρια, περιέχουν δηλαδή 2 επιτόπους τριτοταγούς αμμωνίου, η Gallamine τρισηθενές και το Vecuronium και το Alicuronium μονοσηθενή μόρια. Το Vecuronium όμως έχει την τάση να δημιουργεί πολυμοριακά συμπλέγματα.

Το μόριο του Suxamethonium είναι ευθύγραμμο και ευμετάβλητο, δίνοντας έτσι την δυνατότητα στους επιτόπους του αμμωνίου να βρεθούν σε απόσταση 8 έως 15 Å (Angstrom) μεταξύ τους και να μπορέσουν ακολούθως να γεφυρώσουν δύο παρακείμενα μόρια ειδικής IgE που είναι καθηλωμένα στην επιφάνεια του σιτευτικού κυττάρου (Εικ. 1). Για το λόγο αυτό οι αντιδράσεις που παρατηρούνται από την χορήγηση του Suxamethonium είναι κατά πολύ συχνότερες από ότι μετά χορήγηση π.χ. του Pancuronium το μόριο του οποίου είναι κυκλικό. Μελέτες στη Γαλλία έδειξαν ότι Suxamethonium είναι το αίτιο στο 43% των αντιδράσεων shock που προκαλούνται από μυοχαλαρωτικά ενώ το Pancuronium στο 13% και το Alicuronium στο 7,6%.

Με Δερματικές Δοκιμασίες και RAST μπορούν να ανιχνευθούν οι ειδικές IgE έναντι του τριτοταγούς αμμωνίου. Οι αλλεργιογονικοί επίτοποι του τριτοταγούς αμμωνίου βρίσκονται και σε πολλές άλλες ουσίες όπως αντισηπτικά και κυρίως καλλυντικά. Η ευαισθητοποίηση στους επιτόπους αμμωνίου των καλλυντικών έχει ενοχοποιηθεί για την κατά πολύ συχνότερη εμφάνιση των αντιδράσεων στις γυναίκες.⁴



Εικόνα 1. Αντίδραση του μορίου Suxamethonium με ειδικές IgE. Έκλυση αλλεργικής αντίδρασης.

Υπνωτικά – Μορφινομημητικά

Οι αντιδράσεις στα υπνωτικά, την δεύτερη κύρια ομάδα φαρμάκων της Γενικής Αναισθησίας, είναι σχετικά σπάνιες. Γενικά τα βαρβιτουρικά ανήκουν στις ουσίες που προκαλούν μη ειδική απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά και βασεόφιλα κύτταρα. Σε ερευνητική εργασία του Lorenz έχει μετρηθεί σημαντική αύξηση των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα μετά i.v. χορήγηση βαρβιτουρικών και έχει αποδειχθεί συσχέτιση της αύξησης αυτής με την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων.⁵

Η συχνότητα των αντιδράσεων έχει ελαχιστοποιηθεί τα τελευταία χρόνια μετά την κατάργηση του Cremorphor ως διαλυτικού μέσου. Παρά ταύτα έχουν καταγραφεί αντιδράσεις στο Thiopentone σε συχνότητα 1 ανά 25.000 χορηγήσεις.

Από τα μορφινομημητικά πιο ασφαλές θεωρείται το Fentanyl.⁶

Πρωταμίνη

Τα τελευταία χρόνια η χορήγηση της πρωταμίνης έχει αυξηθεί σημαντικά, γιατί χρησιμοποιείται ως ανταγωνιστής της ηπαρίνης κυρίως σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Παράλληλα έχει αυξηθεί σημαντικά και η συχνότητα αντιδράσεων από πρωταμίνη.

Στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την ενδοφλέβια χορήγηση πρωταμίνης περιλαμβάνονται το ερύθημα, η κνίδωση, ο βρογχόσπασμος, η υπόταση με ή χωρίς αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και σπανίως ο θάνατος.

Οι αντιδράσεις στην πρωταμίνη συχνά αποδίδονται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω συμπλεγμάτων πρωταμίνης-ηπαρίνης ή μέσω σύνδεσης της πρωταμίνης με IgE αντιπρωταμινικά αντισώματα.

Άτομα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση αντιδράσεων κατά την ενδοφλέβια χορήγηση πρωταμίνης θεωρούνται οι ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί που λαμβάνουν επί μακρόν σκευάσματα ινσουλίνης συνδεδεμένης με πρωταμίνη. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται σαν εναλλακτική λύση η χορήγηση άλλων ανταγωνιστών ηπαρίνης, όπως η hexadimethine.⁷

Αντιδράσεις σε άλλα φάρμακα και ουσίες

Στην γενική αναισθησία χρησιμοποιούνται και άλλα φάρμακα όπως νευροληπτικά, βενζοδιαζεπίνες καθώς και υποκατάστατα πλάσματος. Οι αντιδράσεις σε όλα τα ανωτέρω είναι ιδιαίτερα

σπάνιες.

Κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης χρησιμοποιούνται, για την πρόληψη λοιμώξεων, αντισηπτικά και προϊόντα Latex. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα σημαντικό καθίσταται το πρόβλημα των αλλεργικών αντιδράσεων σε προϊόντα Latex όπως γάντια χειρουργείου, καθετήρες κλπ. Σε πρόσφατη ανακοίνωση (Laxenaire και συν 1983) αποδίδεται σε ευαισθησία στο Latex, το 12,6% των αναφυλακτικών αντιδράσεων που εκδηλώθηκαν στο χειρουργείο. Οι αντιδράσεις στο Latex είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, ανιχνεύονται δε ειδικά IgE αντισώματα έναντι του Latex με Δερματικές Δοκιμασίες και RAST. Η ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα των αντιδράσεων στο Latex τα τελευταία χρόνια, αποδίδεται στην μεγάλη αύξηση χρήσης των προϊόντων του, προς αποφυγή μετάδοσης του AIDS.

Άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση αναφυλακτικών αντιδράσεων από το Latex θεωρούνται το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των χειρουργείων, παιδιά με δισχιδή ράχη και εργαζόμενοι στην βιομηχανία προϊόντων Latex.

Το Ethylen Oxide που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση ιατρικού υλικού είναι επίσης σημαντικό αλλεργιογόνο και προκαλεί αντιδράσεις μέσω IgE μηχανισμού σε ποσοστό μέχρι 4% κυρίως σε παιδιά με δισχιδή ράχη.

Μηχανισμοί αντιδράσεων

Οι μηχανισμοί των αντιδράσεων που εκδηλώνονται κατά την διάρκεια της αναισθησίας δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην έκλυση των αντιδράσεων αυτών συμμετέχουν διάφοροι μηχανισμοί ανοσολογικής φύσεως.

Οι κυριότεροι μηχανισμοί είναι:

- α) Μηχανισμός υπερευαισθησίας άμεσου - αναφυλακτικού τύπου, (μυο-χαλαρωτικά, Latex και Ethylen-Oxid).
- β) Μηχανισμός μη ανοσολογικής απελευθέρωσης ισταμίνης, που αφορά κυρίως την χορήγηση υπνωτικών και μορφινομημητικών.
- γ) Ενεργοποίηση του συμπληρώματος (πρωταμίνη).
- δ) Άλλοι μηχανισμοί, όπως αυτοανοσίας από αντι-IgE αντισώματα για συστατικά του οργανισμού που περιέχουν τριτοταγές αμμώνιο π.χ. ακετυλοχολίνη.

Ο επακριβής προσδιορισμός της φύσης του μηχανισμού μίας φαρμακευτικής αντίδρασης,

παρ' ότι είναι δύσκολος, επιδιώκεται σε κάθε περίπτωση διότι καθορίζει στην συνέχεια την δυνατότητα διαγνωστικής προσέγγισης, πρόληψης καθώς και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Έτσι η ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων με Δερματικές Δοκιμασίες και RAST επιχειρείται μόνο στις αντιδράσεις που οφείλονται σε μηχανισμό υπερευαισθησίας άμεσου τύπου (τύπου I).

Διάγνωση

Κατά τη διάγνωση των φαρμακευτικών αντιδράσεων επιδιώκεται να διευκρινισθεί: α) ο μηχανισμός αντίδρασης, β) το υπεύθυνο φάρμακο, γ) ο βαθμός ευαισθησίας και δ) ο κίνδυνος από την επαναχορήγηση της υπεύθυνης ουσίας.

Η διάγνωση θα στηριχθεί κατ' αρχάς στο ιστορικό και κατά περίπτωση στις δερματικές δοκιμασίες και δοκιμασίες πρόκλησης.

α) Οι δερματικές δοκιμασίες (επιδερμικές και ενδοδερμικές) είναι αξιόπιστες στην περίπτωση των μυοχαλαρωτικών και είναι ασφαλείς όταν γίνονται με τις κατάλληλες ενδείξεις, σε εξειδικευμένο κέντρο από έμπειρο ειδικό. Οι δερματικές δοκιμασίες με μυοχαλαρωτικά πρέπει να γίνονται με αραιώσεις των αρχικών διαλυμάτων και σε πυκνότητες που δίδουν αρνητικά αποτελέσματα στους μάρτυρες.

Γενικά όταν η δερματική δοκιμασία είναι θετική στον ασθενή και αρνητική στον μάρτυρα έχει θετική προγνωστική αξία. Η ευαισθησία των δερματικών δοκιμασιών με μυοχαλαρωτικά ανέρχεται σε 70-90%.

Οι δερματικές δοκιμασίες με **μυοχαλαρωτικά** έχουν τα εξής χαρακτηριστικά που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την κλινική εκτίμησή τους:

- Η αναπαραγωγιμότητα τους θεωρείται πολύ καλή για χρονικό διάστημα 6 μηνών έως 2 χρόνια, θεωρείται όμως ικανοποιητική για πολλά χρόνια.
- Οι δερματικές δοκιμασίες (Δ.Δ.) δυνατόν να είναι θετικές χωρίς να έχει προηγηθεί αναισθησία. Αυτό δεν αποδίδεται σε ψευδώς θετική αντίδραση, αλλά σε ευαισθητοποίηση από άλλες ουσίες που περιέχουν τριτοταγές αμμώνιο.
- Όταν οι Δ.Δ. είναι θετικές σε πολύ μεγάλες αραιώσεις (< 0,1 mg/ml) ο ασθενής θεωρείται ότι ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου.
- Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των

διαφόρων μιοχαλαρωτικών παρατηρείται συχνά (μέχρι 35%), η κλινική σημασία τους όμως δεν έχει διευκρινισθεί.

Αξιόπιστες είναι οι δερματικές δοκιμασίες για την ανίχνευση ευαισθησίας στο Latex.⁸

Στα **βαρβιτουρικά**, οι δερματικές δοκιμασίες δεν έχουν εφαρμογή γιατί οι αντιδράσεις που προκαλούν είναι συνήθως μη ειδικές, επιπλέον τα διαλύματα των βαρβιτουρικών δεν είναι κατάλληλα για δερματικές δοκιμασίες γιατί είναι έντονα αλκαλικά (pH >9) και προκαλούν ψευδώς θετικές αντιδράσεις. Σαν προληπτική εξέταση προτείνεται η δοκιμαστική ενδοφλέβια έγχυση μικρής ποσότητας βαρβιτουρικού και σ' αυτήν την περίπτωση όμως έχουν αναφερθεί βαριές αντιδράσεις. Όσον αφορά τα υπόλοιπα φάρμακα που χορηγούνται στην αναισθησία οι δερματικές δοκιμασίες δεν είναι αξιόπιστες στην πρόγνωση αντιδράσεων από οπιούχα, βενζοδιαζεπίνες, και πρωταμίνη.

β) Η ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό (RAST) είναι αξιόπιστη στην περίπτωση ευαισθησίας στο Latex, το Ethylen-Oxid και στα μιοχαλαρωτικά.⁹ Παρατηρούνται όμως σχετικά συχνά διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των μιοχαλαρωτικών ή και τροφικών αλλεργιογόνων, η κλινική σημασία των οποίων δεν έχει διευκρινισθεί.

Πρόσφατα αναφέρθηκε η παρασκευή RAST για την θειοπεντάλη, η αξιοπιστία του όμως παραμένει υπό διερεύνηση.

γ) Οι υπόλοιπες διαγνωστικές μέθοδοι όπως ανίχνευση τρυπτάσης, δοκιμασίες πρόκλησης κλπ δεν έχουν τύχει, για διάφορους λόγους, ευρείας αποδοχής.

Πρόληψη και αντιμετώπιση των αντιδράσεων κατά την γενική αναισθησία

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των αντιδράσεων από την ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων κατά την γενική αναισθησία είναι απαραίτητο α) να εντοπισθούν τα άτομα υψηλού κινδύνου (Risk-Group), β) να επιλεγεί ο κατάλληλος, κατά περίπτωση, συνδυασμός φαρμάκων γ) να υπάρχει άμεση δυνατότητα αντιμετώπισης τυχόν εκδήλωσης οξείας αντίδρασης και δ) να αποφευχθούν παρόμοιες αντιδράσεις σε μελλοντική επέμβαση.

Δεδομένου ότι η υπάρχουσα διαγνωστική μεθοδολογία δεν επαρκεί πλήρως για την εντόπιση

των φαρμάκων στα οποία ο ασθενής, είναι πιθανόν ευαισθητοποιημένος και επειδή υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθούν γενικευμένες αντιδράσεις, έχει καταβληθεί προσπάθεια από διάφορες ερευνητικές ομάδες να εντοπισθούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αντιδράσεων κατά την διάρκεια της Γεν. Αναισθησίας.

Ως **παράγοντες κινδύνου**, αναφέρονται σε διάφορες μελέτες, το φύλο, η ηλικία, η προηγηθείσα γενική αναισθησία, το ιστορικό αλλεργίας κλπ. Αναλυτικότερα:

Ηλικία - Φύλο

Αντιδράσεις κατά τη γενική αναισθησία παρατηρούνται συνήθως σε άτομα ηλικίας 30-50 ετών και είναι συχνότερες σε γυναίκες.

Προηγηθείσα έκθεση

Η προηγηθείσα έκθεση δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου στα μιοχαλαρωτικά ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται με τις αντιδράσεις στο Latex και στο Thiopentol.

Το ιστορικό αντίδρασης σε προηγούμενη γενική αναισθησία θεωρείται παράγων υψηλού κινδύνου. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται τα δέοντα μέτρα προφύλαξης.

Ατοπία

Δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ρόλο της ατοπίας στην έκλυση των αντιδράσεων κατά τη γενική αναισθησία. Οι Fisher και Laforest¹⁰ διαπίστωσαν υψηλό αριθμό ατοπικών μεταξύ των ατόμων που ανέπτυξαν παρόμοιες αντιδράσεις, ενώ οι Charpin και συν¹¹ δεν εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ ατοπίας και αντιδράσεων στα μιοχαλαρωτικά.

Ιστορικό τροφικής ή /και φαρμακευτικής αλλεργίας

Γενικά δεν προκύπτουν ενδείξεις για τη συσχέτιση τροφικής αλλεργίας ή αλλεργίας σε διάφορα άλλα φάρμακα, με τον κίνδυνο ανάπτυξης αντιδράσεων κατά την i.v. χορήγηση αναισθητικών. Εξαιρέση αποτελεί η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ ορισμένων τροφικών αλλεργιογόνων και του Latex.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση αντιδράσεων μετά ενδο-

φλέβια χορήγηση πρωταμίνης.

Επίσης τα υψηλά επίπεδα στον ορό ειδικών IgE αντισωμάτων για το Latex και τις δεξτράνες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αντιδράσεων στις αντίστοιχες ουσίες.

Πρόληψη – Αντιμετώπιση

Εφ' όσον ο ασθενής ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου, για την αποφυγή αντιδράσεων κατά την γενική αναισθησία συνιστάται η προληπτική φαρμακευτική αγωγή με την χορήγηση κορτικοειδών (36mg πρεδνιζολόνης) και ανταγωνιστών των H1 και H2 υποδοχέων ανά 8ωρο αρχίζοντας 36 ώρες προ της επέμβασης. Η αγωγή αυτή είναι παρόμοια με την χρησιμοποιούμενη για την πρόληψη αντιδράσεων από ακτινοσκιερές ουσίες δεν έδω-σε όμως εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Στην περίπτωση εκδηλώσεων συστηματικής αντίδρασης κατά τη γενική αναισθησία συνιστάται η διακοπή χορήγησης του πιθανού υπεύθυνου σκευάσματος, η τροποποίηση του αναισθητικού σχήματος ή η επιλογή εναλλακτικής μεθόδου αναισθησίας, π.χ. δι' εισπνοής, ενώ παράλληλα η αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου και της υπότασης επιβάλλουν την χορήγηση O₂ 100% στον ασθενή, την αναπλήρωση του κυκλοφορούντος όγκου με ανάλογα διαλύματα, την χορήγηση κορτικοειδών, αντισταμινικών και πιθανόν αδρεναλίνης.¹² Για την αποφυγή αντιδράσεων στο μέλλον, ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί ποια φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν και ποια θεωρούνται πιθανά υπεύθυνα.

Βιβλιογραφία

1. Ρήγας Σπ. και συν. Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της Γενικής Αναισθησίας. Ελληνική Αναισθησιολογία τομ.17, τεύχ. 3-4, σ.112-135, 1983.
2. De Weck AI: European Network for the diagnosis

and monitoring of drug allergies. The ENDA project. *ACI News* 6: 120-24, 1994.

3. Laxenaire MC. Drugs and agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 12, 91-96, 1993.

4. Didier A, Cador D, Bongrand P, Philip-Joet F, Charpin J, Vervollet D. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 79, 578-584, 1987.

5. Lorenz W.MD. Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents. Clinical relevance and patho-mechanisms. *Anesthesiology*, Vol 63, No 4, 1985.

6. Eon B, Paparian L, Gouin F: Management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Clin Rev Allergy* 9: 415-29, 1991.

7. Nell LJ, Thomas JW: Frequency and specificity of protamine antibodies in diabetic and control subjects. *Diabetes* 37: 172, 1988.

8. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, vol 57; 45-46, 2002.

9. Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Mottin J. A new radioimmunoassay using commercially available solid supports for detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 90, 153-159, 1992.

10. Laforest M, More DG, Fisher MM. Predisposing factors in anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs in an Australia population: the role of allergy, atopy and previous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 8, 454-459. 1980.

11. Chapin D, Benzarti M, Hemon Y, Senft M, Alazia M, Amaud A, Vervollet D, Charpin J. Atopy and systemic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol* 82, 356-360, 1988.

12. DeSwarte RD: Drug allergy. In Patterson R (ed): *Allergic Diseases: Diagnosis and Management*, ed 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, p 505.