

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА

КАТЕДРА „ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА“

Ръководител: проф. д-р Христина Михайлова, д.м.

Д-р Яница Алексиева Истаткова

АЛЕРГИЯ КЪМ ЛАТЕКС

В ДЕНТАЛНАТА ПРАКТИКА

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.2. Дентална медицина, докторска програма ТЕРАПЕВТИЧНА ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА, към Катедра „Образна и орална диагностика“ на Факултет по дентална медицина при Медицински университет – София.

Научен ръководител:

доц. д-р Мария Стоянова Денчева, дмн.

София, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

- I. Използвани съкращения**
- II. Въведение**
- III. Литературен обзор**
 - 1. Произход на латексовия алерген, добив за медицински цели.**
 - 2. Производствен процес и добавки.**
 - 3. Контакт с латексовия алерген, пътища за проникване в организма и симптоми на алергичните реакции.**
 - 4. Механизми на алергичните реакции (бърз тип I, забавен тип IV, иритативен контактен дерматит).**
 - 5. Епидемиологични данни за дерматози сред професионално експонираните лица.**
 - 6. Кръстосана реактивност и latex-fruit syndrome.**
 - 7. Рискови групи за професионална алергия:**
 - a) Работещи в каучукова промишленост и производства**
 - b) Пациенти със Spina bifida**
 - c) Лекарци, лекарци по дентална медицина, медицински сестри, студенти, помощен персонал и др.**
 - 8. Методи за доказване на латексова алергия (серологично изследване, прик-тест, епикутанно тестване).**
 - 9. In-vitro влияние на алергените върху клетъчна култура от стволони клетки чрез проследяване ефектите на пролиферация, цитотоксичност, апоптоза и клетъчна метаболитна активност.**
 - 10. Мерки за превенция на латексовата алергия**
 - 11. Нерешени проблеми**
- IV. Цел**
- V. Задачи**
- VI. Материал и методи**

- VII. Резултати и обсъждане**
- VIII. Обобщение**
- IX. Изводи**
- X. Приложение в алергологичната практика**
- XI. Заключение**
- XII. Приноси на дисертационния труд**
- XIII. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд**
- XIV. Библиография**
- XV. Приложения**

I. Използвани съкращения

АХ - антихистамини

ГДП - горни дихателни пътища

ГЕРБ - Гастроезофагеална рефлуксна болест

ГКС - глюкокортикостероиди

КАП - Кожни Алергологични Проби

НЦЗПБ - Национален Център по Заразни и Паразитни Болести

ОАС - Орален Алергичен Синдром

СПИН - Синдром на Придобита Имунна Недостатъчност

ССС – Сърдечно-съдова система

ХрС – Храносмилателна система

HIV - Human Immunodeficiency Virus

IBS - Inflammatory Bowel Syndrome

IgE - Имуноглобулин Е

IgG4 – Имуноглобулин Г4

PVC - поливинилхлорид

RAST – радиоалергосорбентен тест

SCAP – стволони клетки от апикална зъбна папила

SIT - специфична имунотерапия

SLIT - сублингвална имунотерапия

II. Въведение

Алергията към латекс се счита за изключително наболял проблем в общата и в денталната медицина и е с голяма значимост във връзка със заболявания като СПИН/ХИВ, вирусните хепатити, Covid-19. През годините, от диагностицирането ѝ за първи път до наши дни, учени са провеждали многократни изследвания сред пациентите и дентално-медицинския персонал, които са с противоречиви резултати. Все още в медицинските среди се спори относно това дали има или няма латексова алергия. Липсват категорични данни относно честотата на проявление на тази алергия. В тази връзка интерес представляват механизмите, по които протичат алергичните реакции, а също и различните клинични проявления и най-честите оплаквания от професионално ангажираните медицински лица при използването на лични предпазни средства, съдържащи латексови протеини и различни добавки. Съществуват редица нерешени проблеми, свързани с прецизирането на методите за диагностика на един от професионалните алергени с огромно значение за дентално-медицинския персонал, а именно латексовият протеин.

Липсата на стандартизиран и сертифициран български препарат за изследване на латексова алергия чрез прик-тест в ежедневната алергологична практика насочиха интереса ни към проучване в детайли на досега известната информация. Осъществихме за първи път в България проучване относно ефекта на новосъздадени латексови алергенни продукти върху клетъчни култури.

III. Литературен обзор

1. Произход на латексовия алерген, добив за медицински цели

Естественият латекс е растителен продукт (екстракт от сок), богат на протеини, а основните му съставки са въглеродороден 1,4-цис-полиизопрен, растителни протеини и пептиди, получени от каучуковото дърво *Hevea brasiliensis* [25]. Неговият ареал на разпространение е в Латинска Америка, Южна Азия и части от Африка. Той е едно от растенията, секретирани бяло, млечноподобно вещество, подобно на *Ponsettia* (*Euphorbia pulcherrima*) и Рицин (*Ricinus communis*). Тези видове млечни растения имат специални клетки, отделящи млечно вещество (латекс) и циркулират в разклонените тръбички на растителните тъкани [41].

1,4-цис-полиизопренът може да се свързва кръстосано, за да образува „тапа“, която е здрава, еластична бариера, не пропуска вода и се връща в първоначалната си форма след прилагане на множество сили върху него. Освен това съдържа 256 протеина, които се означават като hev b и допринасят за 2% от теглото на естествения латекс, произвеждан от каучуковото дърво. Очевидно полимерът на полиизопрена е имунологично инертен и не предизвиква алергични реакции [210]. Те се предизвикват от 11 до 15 познати алергена от латексовите протеини (означавани като Hev b), а също и от химикалите, които се използват в процеса на потапяне при производството на латексови ръкавици. Разпознатите от 115 до 1311 алергени са водноразтворими, мембранно свързани протеини, които причиняват различни клинични реакции. IgE реактивността спрямо Hev b 1 и Hev b 3 преобладава при пациенти със *Spina bifida* и вродени урологични аномалии, докато Hev b 5 и Hev b 6 са открити като главни алергени, предизвикващи реакции при здравни работници [23, 112]. По този начин изолирането и характеризирането на Hev b 5-специфични IgE е довело до повишаване на чувствителността на серологичното изследване, както и подобряване на диагностичния процес [175]. Според Nucera E et al. (2020) сенсibiliзацията към някои от алергените като Hev b 1, Hev b 5, Hev b 6.01 и Hev b 6.02 е свързана с тежка клинична фенотипна изява и е израз на истинска латексова алергия, докато сенсibiliзацията към други компоненти като Hev b 8 води до проява на по-слаби симптоми или е безсимптомна [24, 130, 131]. Други алергени са незначителни участници в истинската сенсibiliзация към латекс; някои от тях принадлежат към семействата на защитните протеини, като липиден трансферен протеин (Hev b 12) и профилин (Hev b 8), и са отговорни за кръстосаната реактивност с плодове и зеленчуци. Hev b 15 (серин протеазен инхибитор) е последният открит Hev b алерген [27, 38, 98, 133, 159, 161]. Има доказателства, че само hev b 2, hev b 6, hev b 13 и вероятно hev b 4 са основните алергени, причиняващи свръхчувствителност към латекс при възрастни [210]. Hev b 5 очевидно показва близка хомоложна структура с други растителни и плодови

алергени като протеин от киви Rkiwi501. Тази хомоложна структура на аминокиселините е причина за наличието на кръстосана реактивност между антигенни детерминанти от молекулите на латекса и хранителните антигени. Лица, които имат хранителни алергии към банани, авокадо, кестени, кайсии, киви, папая, маракуя, ананас, праскови, нектарии, сливи, череша, пъпещ, смокини, грозде, картофи, домати и целина също могат да имат едновременно съществуваща латекс алергия. Друга причина за алергични реакции са веществата, използвани в процеса на получаване на различни латексови изделия - различни ускорители или антиоксиданти като тиурами, карбамати, карбамикс и меркаптобензотиазоли и могат да причинят контактен дерматит (IV тип свръхчувствителност) [189].

2. Производствен процес и добавки

Получаването на различни латексови продукти от каучуковото дърво е дълъг и трудоемък процес, който включва няколко етапа, през които трябва да се премине при производството на латекс, както е обяснено от Krapp (1997), а именно добиване на т.нар. „латексово мляко“, добавяне на стабилизиращ агент или консерванти като амоняк или формалдехид, промиване, концентриране, центрофугиране, добавяне на някои протеолитични ензими [99].

Производственият процес за получаване на ръкавици е еднакъв за всички производители, като включва добавяне на много реактиви, освен процеса на намаляване на протеините с оглед намаляване на сенсibiliзирането към латекс. В процеса на производство на латексови ръкавици [140] смесването е следващата стъпка, която се извършва върху концентрирания латекс. Различни химични съединения като ускорители и антиоксиданти се добавят за контролиране на вулканизацията и последователно разбъркване на каучуковите молекули. След това във фабриката специални формовани приспособления с формата на ръка се измиват, подсушават и биват покрити с подобен на коагулант калциев нитрат, като се потапят в латекса, образувайки коагулирани латексови ръкавици. Те преминава през топла фурна. Тогава ръкавиците биват подложени на процес на на кисване във ваната или водата, за да се отстрани излишъкът от добавки. Вулканизацията или процесът на кръстосано omрежване на каучука е завършен, когато латексовият слой се нагрява с помощта на сяра, акцелератори на процеса и топлина, което най-накрая придава здравина и еластичност на латекса. Работниците отстраняват ръчно ръкавиците от калъпите, което се нарича процес на оголване (обикновено това се налага само за синтетичните варианти на латексовите ръкавици, а останалите се отстраняват сами от вибрациите на машината).

Впоследствие се извършва пост-вулканизацията или покриване със слой сухо вещество, за да се запазят ръкавиците сухи. Следва смазване, което представлява добавяне на хидролизирано царевично нишесте като лубрикант, което позволява лесно поставяне на ръкавиците, а също така има за цел да намали хлъзгането по повърхността на ръкавиците,

когато се извършва хлориране по време на процеса на оголване/отстраняване на ръкавиците. След това всички ръкавици биват проверявани отново и следва пакетиране и доставка до потребителите.

Производственият процес на получаване на различни латексови изделия изисква добавяне на различни ускорители (акцелератори – 4,4'-Diaminodiphenylmethane, Dibenzothiazyl disulfide, N,N'-Dibutylthiourea, 2-Mercaptobenzothiazole), активатори (Zinc dibutylthiocarbamate, Zinc diethyldithiocarbamate) вулканизатори (Dipentamethylenethiuram disulfide, Tetramethyl/ethylthiuram disulfide), антиоксиданти предотвратяващи разпадането на крайните продукти (N,N-Di-2-naphthyl-4-phenylenediamine, N,N'-Diphenyl-p-phenylenediamine), забавители на полимеризацията (N-(Cyclohexylthio)phthalimide) към основните съставки на суровото латексово мляко и впоследствие цялата смес се подлага на вулканизация [37]. След края ѝ естественият каучук придобива постоянна еластичност в широки температурни граници и това позволява употребата му в различни медицински направления, включително и в денталната практика. В зависимост от качеството на поствулканичното промиване обаче, в крайния продукт може да присъстват остатъци от химическите добавки и вътреклетъчни протеини. Добавеният към ръкавиците талк може допълнително да допринесе за възникването на сенсibiliзация. Химическите добавки и талкът, заедно с остатъчните сапуни по вътрешната страна на ръкавиците често предизвикват иритативни кожни реакции при денталните лекари [96].

Едни от добавките, които най-често предизвикват нежелани кожни реакции са Carba mix, Thiuram mix, Mercapto mix.

Carba mix представлява смес от химически вещества, които се използват като активатори и акцелератори за естествения каучук, стирен-бутадиен и бутилов каучук в процеса на вулканизация. Съдържа се в каучукови продукти като домакински/развлекателни каучукови изделия - противоплъзгащи подложки за килими, ластици, гумени градински маркучи и кухненски ръкавици, спортно оборудване с гумени дръжки, гумени плувни шапки и очила; също в облекло и обувки - ластици в бельо и бански костюми, гумени ботуши, спортни обувки, чехли, гумени стелки на обувки, ластик на талията; в козметика и здравни продукти - гумени гъби за грим, латексови презервативи и други [157].

Thiuram mix представлява смес от вещества, използвани като добавки към каучукови продукти, за да се предотврати разграждането на каучука и да се подобри функцията му, като областите на приложението му са подобни на тези на Carba mix. Thiuram mix се среща в състава на ръкавици, обувки, стелки за обувки, кабели, гуми, ластици, дръжки, балони, играчки, ластици в бельо, тапети. Някои съставки се използват и като антикорозионни средства и дезинфектанти за семена. Основните източници на Thiuram mix в медицината и денталната практика включват ръкавици, превръзки, медицинско оборудване, пособия за извършване на хемодиализа и др. [158].

Mercapto mix се състои от следните химически вещества: mercaptobenzothiazole, n-cyclohexylbenzothiazylsulfenamide, dibenzothiazyl disulfide и morpholinylmercaptobenzothiazole. Те са вулканизатори и акцелератори в производствения процес и получаването на каучукови стелки за обувки, както и на утежнени гумени ръкавици и могат да бъдат открити както в изделията от естествен каучук, така и в различни синтетични продукти, подобни на описаните. Също така могат да бъдат съставна част на масла за режещи инструменти, смазки, охлаждащи течности, течности против замръзване, анти-корозивни такива, фунгициди, лепила, медикаменти използвани във ветеринарната медицина, превръзки, медицински апарати, цименти, оборудване за извършване на хемодиализа и др. [157].

3. Контакт с латексовия алерген, пътища за проникване в организма и симптоми на алергичните реакции

Латексът се използва в целия свят, където се произвеждат повече от 40 000 индустриални продукта в САЩ, които включват стоматологични, медицински и домакински продукти [92]. В денталната практика естественият латексов протеин е важен пълноценен алерген както за професионално експонираните лица, така и за пациентите. Намира се основно в латексовите ръкавици, кофердама [39], спринцовките с гумено уплътнение, ограничителите в карпулите за локална анестезия [173], ендодонтските стопери, операционни маски с каучукови връзки, ортодонтските ластици и шапките за лечение, подбрадниците, зъбните шини-протектори, полирните гуми, слюносмукателите, усторазширителите, турникетите, гутаперка, отпечатъчни материали и купи за смесване, чаши за изплакване с различни разтвори и др., а в общата медицина – интравенозни тръби, катетри, кислородни маски, бандажи и превръзки, стетоскопи, маншони на апарати за измерване на кръвно налягане и др. [92, 97]. Въпреки че повечето дентални практики сега избягват да използват материали и консумативи, съдържащи латекс, все още има редица неясноти относно съдържанието на латекс в гумените стопери и диафрагмите, които се намират във флаконите с лекарства, както и в карпулите с анестетични разтвори. Съобщава се за доказателства за реакции, свързани с латекс във флакони с лекарства, но няма доклади за каквото и да е съдържание на латекс в карпулите с локални анестетици. Въпреки че това звучи успокояващо и привидно рискът изглежда малък, Daniel E. Becker (2013) заключава, че все пак не може да бъде изключено, че карпулите не носят риск за развитие на алергична реакция към латекс. В тази връзка авторът препоръчва, че когато се отнася до лечението на пациент с история за тежка алергична реакция към латекс, би било най-разумно да бъде извършено допитване до производителя на анестетичните разтвори относно съдържанието на латекс в крайния продукт [48].

Латексовите протеини са алергени, които предизвикват IgE-медиран отговор, като най-честите пътища за навлизане в организма са чрез инхалиране или чрез абсорбиране

през кожата или лигавиците (назална, конюнктивална) [62, 182]. При поставянето и свалянето на ръкавиците, протеините се свързват с пудрата/талка, попадат във въздуха и могат лесно бъдат инхалирани както от медицинския персонал, така и от пациентите. Навлизането на латексовия протеин през кожата се осъществява основно при контакт с алергените от ръкавиците, а топлата и влажна кожа могат да направят латексовите протеини разтворими, което позволява допълнително абсорбиране на алергените през кожата, в допълнение на нарушената цялост и бариерна функция на кожата при наличие на дерматит, екзема, напукване и рани по кожата [189, 213]. Предразполагащи фактори за развитие на латексова алергия сред денталния персонал са честото излагане спрямо латексовия протеин чрез директен контакт (медицински и хирургични ръкавици, катетри, еластични превръзки, лепенки, балони, биберони-залъгалки, презервативи и др.), както и чрез аерозолна инхалация. Изследвания на различни автори показват, че количеството на латексовия алерген варира много в различните видове ръкавици, като денталният персонал може да реагира изключително силно към определени ръкавици, а да остане незасегнат при употребата на други. Съвременна тенденция е да се минимизира количеството на латексовия алерген в ръкавиците, както и да се използват такива с ниско количество пудра/талк, т.нар. „powder-free” [96, 97, 182].

Употребата на латекс значително е нараснала заради неговите здравина, еластичност, гъвкавост, устойчивост при късане и бариерните му свойства [182].

Латексовите хирургически ръкавици са използвани за първи път през 70-те и 80-те години на 19-ти век от здравни работници, целящи да предпазят ръцете си от дразнещи антисептични разтвори [140]. За първи път William Halstead въвежда използването на латексовите хирургични ръкавици през 1890г. [171].

Първите регистрирани реакции към естествения латексов протеин датират от 1927г., когато двама германски лекари, съответно Stern и Grimm описват случай на уртикария, причинена от зъбна протеза и случай на професионална астма [51, 67, 131, 180].

Хирургите от Медицинското училище „John Hopkins“ започват да използват ръкавици по време на хирургични манипулации в началото на 20-те години на 20-ти век, за да предпазят пациентите си от бактерии на ръцете. През 1952 г. се въвеждат ръкавици за еднократна употреба [102, 140] и от тогава се увеличава броя на използваните ръкавици. Употребата на латексови ръкавици нараства значително в световен мащаб след въвеждането на универсални предпазни мерки от Центъра за контрол на заболяванията в САЩ (CDC) заради появата на HIV-инфекцията през 1988 г., последвано от създаването на Стандарт за предпазване от патогени, пренасяни по кръвен път от Американската администрация по безопасност и здраве при работа (OSHA) през юни 1992г. [140]. Акцентира се и върху необходимостта от превенция на медицинския персонал чрез използването на латексови ръкавици при работа с кръв и телесни течности поради

увеличаване и на честотата на вирусните хепатити В и С в края на 80-те години на двадесети век. Задължителната употреба на латексови ръкавици през този период е причина свръхчувствителността към латекс да започне да преобладава, като първият случай на латексова алергия към естествения латексов протеин е докладван от Nutter през 1979г. - относно уртикария при контакт с латексови ръкавици [139]. От тогава започва да се съобщава все по-често в научната литература за случаи на латексовата алергия. Завишените нужди от латексови ръкавици от друга страна водят до снижаване на контрола при производствения процес. Вследствие на това се установява високо съдържание на свободен латексов протеин в ръкавиците, който провокира развитие на алергични реакции [96, 97].

С особен акцент спрямо превенцията на разпространението на вирусни заболявания, в т.ч. Covid-19 през последните две години, отново се насочва вниманието на изследователите към развитието на нежелани кожни и респираторни проблеми във връзка с увеличеното използване на ръкавици, маски и други лични предпазни средства, съдържащи латексови протеини.

Различни автори проучват изявите на латексовата алергия сред професионално експонирани лица – както сред студенти [83, 124], така и сред лекари и лекари по дентална медицина с дългогодишен трудов стаж [82, 89]. Описват се симптоми като назална конгестия, сърбеж, конюнктивит, кихане, хриптене, уртикария, подуване на лицето в резултат на контакт с латексов протеин, попаднал във въздуха. Според Стоева и кол. (2007) има няколко насочващи и важни показателя за подозиране на латексова сенсибилизация, които налагат нейното активно изследване и доказване впоследствие. Такива са наличието на необяснима анафилаксия по време на хирургични, медицински или дентални процедури, нарастването на честотата и тежестта на астматичните пристъпи или пък острата поява на астма при лица без анамнестични данни за такава, както и значително влошаване в протичането на сезонните алергии [182].

Кръстева, Стоева и кол. (2008) изследват 146 студенти по дентална медицина (70 мъже и 76 жени) чрез прик-тест и серологично определяне на специфични IgE-антитела към латекс (ImmunoCAP System). 5,1% от изследваните съобщават анамнестични данни за атопия, 9,6% - за хранителна алергия, а 28,4% - за контактна екзема при употребата на латексови ръкавици. Атопията е състояние, което се характеризира с четири основни признака: фамилно предразположение, циркулиращи и клетъчно свързани антитела от клас IgE, еозинофилия и незабавна кожна реакция при въвеждане на алергена (атопена). Атопични болести са атопична бронхиална астма, атопичен дерматит и алергичен ринит [149]. На 49 от изследваните индивиди е извършен прик-тест, като 10,2% от тях са а положителен резултат. Само при 2 от тях са открити специфични IgE-антитела към латекс. Наблюдава се корелация между положителните прик-тестове и анамнестичните данни за атопия, но при това изследване не е открита зависимост между дневното/седмично използване на латексови ръкавици и положителните прик-тестове [100].

Стоева (2011) описва клиничен случай на 25-годишна студентка по дентална медицина с екзема по ръцете вследствие употребата на латексови ръкавици с пудра (единствените налични по време на студентското обучение). Симптомите са с давност две години и се подобряват при избягване носенето на латексови ръкавици. Липсват анамнестични данни за атопия или хранителна алергия. Студентката е изследвана с латексов алерген на фирма „Stallergenes“, France чрез прик-тест, както и чрез серия алергени за епикутанно тестване на „Chemotechnique Diagnostics“ (Vellinge, Sweden). Резултатите от тестването са положителен прик-тест (4мм), както и силно положителни реакции (++) към Thiuram mix и Mercapto mix; не дава положителни резултати към шведската серия алергени за тестване на денталния персонал. Пациентката реагира не само към латексовия алерген, но също така и към химически вещества в латексовите ръкавици. Липсата на анамнестични данни за атопия, хранителна алергия и предишна сенсibiliзация спрямо латекс води до извода, че професионалната експозиция към латексови ръкавици предизвиква сенсibiliзация на организма [37, 183].

Във връзка с предходното проучване, Стоева (2011) провежда изследване на 122 студенти по дентална медицина. 8,2% от тях имат оплаквания от страна на кожата на ръцете при носене на латексови ръкавици като никой от изследваните не съобщава за респираторни проблеми при носенето на такива (въпреки, че подобни симптоми са наблюдавани често). Установява се, че нито един от студентите не е имал предишен професионален контакт с латекс преди започване на обучението им, 24 души (19,67%) имали анамнестични данни за атопия, а 3 души (2,46%) - за хранителна алергия. Стоева намира, че 10 човека (8,2%) са били с кожни оплаквания от страна на дланите и пръстите на ръцете (при всички тях липсват респираторни оплаквания при употребата на латексови ръкавици). Положителни резултати от прик-теста са отбелязани при 3 души (30%) с кожни оплаквания; само 1 от 10 изследвани (10%) дава силно положителни реакции (++) от епитеста (към Thiuram mix, Mercapto mix); никой от изследваните не показва (+) резултати от епитеста към алергените от шведската серия за тестване на денталния персонал. 2 от студентите с (+) прик-тест към латекс имали атопия, а 1 е бил с хранителна алергия; 6 от 10 студенти (60%) с кожни оплаквания по ръцете са били с отрицателни прик- или епитестове. Стоева стига до заключението, че отсъствието на положителни тестове води до поставяне на диагнозата иритативен контактен дерматит; латексова алергия била наблюдавана при 3 от 122 души (2,46%). *Също така студентите по дентална медицина са рисков контингент за развитие на латексова алергия, иритативен или алергичен контактен дерматит въпреки ограничената употреба на латексови ръкавици по време на обучението си* [185].

Parry et Beck (2007) описват интересен клиничен случай на пациентка, която развива симптоми на анафилаксия след поставяне на пластири за епикутанно тестване. Жената съобщава данни за атопична екзема на тялото, астма и сенна хрема, повишени нива на общ серумен IgE, повишени специфични серумни IgE-антитела към домашен

прах, котка и куче. Един час след залепването на пластирите с алергените, тя се връща с оплаквания, включващи генерализиран сърбеж, уртикария, гадене, абдоминална болка, затруднено дишане, появили се 30 минути след поставянето. Пластирите биват отстранени и на пациентката са инжектирани адреналин (подкожно), хидрокортизон и хлорфенирамин (интравенозно), с облекчаване на симптомите след 15 минути и последващо наблюдение за 2 часа. След овладяването на анафилактичната реакция съобщава и за подуване на устата след дентално лечение, при което денталният лекар е носел латексови ръкавици, вагинално подуване и сърбеж при използване на латексови презервативи. Пациентката е фризьор и е професионално сенсibiliзирана чрез използването на латексови ръкавици по време на работа [142].

Търсенето на алтернатива на латексовите ръкавици трябва да става внимателно поради описани случаи на свръхчувствителност към ръкавици, изработени от поливинилхлорид (PVC), по-специално към съдържащият се в тях биоцид бензизотиазолинон. Изследваните лица съобщават за дългогодишен дерматит по ръцете [3].

Естественият каучук остава сериозен алерген, водещ до сенсibiliзация както на дентално-медицинския персонал, така и на пациентите. Денталните лекари трябва да бъдат достатъчно информирани, да познават този проблем и ако се установят рискови фактори за развитието на латексова алергия, трябва да намалят експонирането спрямо алергена в работния кабинет [9,57, 182]. Allmers et al. (2002) докладват, че обучението относно алергията към естествените латексови протеини в здравните институции, съчетано с използването на ръкавици без пудра и намалено съдържание на латексови протеини, е свързано с намаляване на професионалните алергии, причинени от естествен латексов протеин в Германия [9]. Здравните работници с анамнестични данни за различни алергични заболявания представляват професионална група, изложена на най-голям риск от развитието на латексова алергия.

Регистрирано е нарастване на броя на съобщенията относно оплаквания, свързани с използването на латексови ръкавици с пудра/талк, в резултат на което различни учени започват да проучват връзката между появата/влошаването на респираторни проблеми сред медицинския персонал и използването на такива ръкавици в ежедневната клинична практика. Allmers H et al. през 1998г. публикуват резултатите от прочване сред медицинския персонал в различни отделения на болници в Бохум и Мюнхен, Германия. Авторите отчитат намаляване на нивата латексовите аероалергени и на латекс-специфични IgE-антитела сред сенсibiliзиран медицински персонал в рамките на 1 година след заместване на латексовите ръкавици с пудра/талк с латексови без пудра или изцяло заменянето им с безлатексови такива. Съобщава се, че това се оказва подходяща превантивна мярка срещу напускането на работната среда на сенсibiliзирани здравни работници с оплаквания от горни или долни дихателни пътища (астма, задух, кихане, ринит, назална конгестия), както и прекъсване употребата на лекарства за астма и

антихистамини при двама от изследваните лица. Авторите допълват, че е направена промяна в производствения процес на латексови ръкавици след разговори с изпълнителните директори на фабриките и огласяване на резултатите от проучванията. Целящи да бъдат конкурентноспособни и след като са информирани за нарастващите съобщения относно латексова алергия от аероалергените (отделяни от ръкавиците с пудра), в много болници е предприето намаляване количеството на царевичното нишесте, използвано при производството на латексови ръкавици [7].

Почти по същото време, за период от около 5 години, в 2 болници в Уисконсин, САЩ е проведено подобно мащабно проучване от Kelly KJ et al. (2011) за ролята на аероалергените от латексови ръкавици с пудра като основен сенсibiliзирац агент и причинител на латексова алергия като професионално заболяване сред здравни работници. В изследването участват 805 лица от 2 болници, на които периодично е извършван прик-тест с латексов протеин, оценявани са субективните оплаквания на работното място и измервано нивото на латексови частици във въздуха и вентилационните системи – всичко това преди и след замяната на латексови ръкавици с пудра с латексови без пудра или безлатексови такива. Учените установяват, че в периода преди смяната на използваните латексови ръкавици (около 1 година), при 7 души от 2-те болници има промяна в резултатите от кожните прик-тестове – променят се от (-) към (+). В периода след започване на използването на латексови ръкавици без пудра е регистрирано 16 пъти намаляване в степента на сенсibiliзация към латекс и 25% (7 души) от служителите, които преди това са сенсibiliзирани, показват отрицателни резултати от прик-теста (първоначалните (+) резултати станали (-)). Това дава основание на Kelly KJ et al. да стигнат до заключението, че излагането на аероалергени е основният източник за сенсibiliзация към латекс сред здравните работници, а използването на латексови ръкавици без пудра и с ниско ниво на латексови алергени значително намалява риска от сенсibiliзация. Също така осигуряването на безлатексови ръкавици за сенсibiliзираните лица позволява те да бъдат десенсибилизирани. Потвърдена е ефективността от спазването на предпазни мерки в работната среда и това, че отстраняването на латексови ръкавици с пудра води до минимизиране на риска от развитие на латексова алергия сред здравните работници на работното им място [93].

В съответствие с гореспоменатите данни са и изследванията на други учени, благодарение на които честотата на алергични реакции към латекс сред медицинските работници намалява, а те са все по-добре информирани и способни да осигуряват безлатексова работна среда. Доказва се, че е много по-сигурно и икономически изгодно да бъде намалено излагането на индивида спрямо латексови алергени в средата вместо напълно да бъде отстранен от нея и да бъде преквалифициран. В крайна сметка се доказва, че използването на латексови ръкавици без пудра и с ниско съдържание на алергени постепенно води до намаляване на експозицията спрямо латексови алергени във

въздуха в повечето здравни заведения и съответно намалява нивото на сенсбилизация спрямо латекс [73, 152].

Проучванията показват, че лигавичният контакт с латексовите протеини е по-високорисков за развитието на анафилаксия в сравнение с кожния такъв. Това е изключително важно за сенсбилизиранияте пациенти, които са застрашени от развитието на алергични реакции по време на денталното лечение, дори без извършването на хирургични интервенции [97].

Според Стоева и кол. не бива да бъдат подценявани някои симптоми, които могат да се развият по време на денталното лечение като сърбеж около устните, подуване на устните или езика, обрив около устата или по лицето, стягане около гръдния кош, хипотония, брадикардия [97, 182]. Потвърждение на това е докладът в научната литература на Shiva Shankar Bugude от 2022г. за развитие на рядък бърз тип I свръхчувствителност към латексови ръкавици по време на дентално лечение. Описани са два идентични случая на пациентки, за които няма данни за предшестващо дентално лечение, нито анамнеза за алергични заболявания, атопия или данни за фамилна такава. По време на рутинно пародонтално почистване на зъбен камък без използване на анестезия, и при двете пациентки се наблюдава бързо (в рамките на 15-20 минути) уголемяване на долната устна, без болка или разязвяване и без промяна в цвета на устната. Това е било мястото, което е в контакт с латексовата ръкавица на денталния лекар. На пациентите е приложено лечение по протокол, включващо мониториране на жизнените показатели, прилагане на антихистамини и кортикостероиди перорално и наблюдение за 24 часа. След това са дадени указания за избягване на контакт с латексови изделия. Авторите докладват, че диагнозата е поставена само по наличната клинична симптоматика и не са проведени никакви допълнителни диагностични тестове поради страх от страна на пациентите за евентуално развитие на животозастрашаващи алергични реакции [172].

4. Механизми на алергичните реакции (бърз тип I, забавен тип IV, иритативен контактен дерматит)

Сенсбилизацията към латекс се определя като наличие на IgE антитела към него, но все още без клинични прояви. Тя не винаги води до клинично изявена алергия към латекс, дори ако има последващ контакт с латексови продукти. Латексовата алергия се отнася до всяка имунно-медирана реакция към латекс, свързана с клинични симптоми, които включват медирана от тип I реакции на свръхчувствителност към самия латексов протеин и тип IV медирана свръхчувствителност [72, 190]. Друг тип реакция, свързана с латекс, но не причинена от него, е иритативният контактен дерматит. Алергията към естествения латексов протеин протича по механизма на I-ви тип реакция на свръхчувствителност от класификацията на алергичните реакции на Coombs & Gell. Тя включва системни имунни реакции, развиващи се много бързо - от 2-3 минути до часове

след контакта на латексовите протеини с кожата/лигавицата. Проявява се с разнообразни клинични реакции, които може да варират в зависимост от чувствителността на пациента към алергена и начина на контакт с него. Симптомите включват зачервяване на кожата, обриви или сърбеж в мястото на контакта, възможна е и генерализирана уртикария. Различни автори описват по-сериозни реакции като ринорея, кихане, сърбеж в очите, дрезгав глас [62], провокиране на астматични пристъпи, като рядко се стига до анафилаксия [118]. Лицата с атопия са в по-голям риск за възникване на сенсibiliзация. Установено е, че реакциите се задълбочават при повтарящ се контакт с латекс [97,127, 182].

В специализираната литература са описани клинични случаи на IgE-медиирани алергични реакции към латекс, развили се като ангиоедем. Той се манифестира с дифузен оток на голяма част от тъканите на лицето, най-често с подуване на устната, но могат да бъдат засегнати и двете устни, клепачите (периорбитални отоци) или цялото лице, също така езикът и подът на устната кухина, оток на Квинке [96, 127]. Описани са и случаи на периорална уртикария след прилагането на латексов кофердам. По-късно при извършването на RAST (радиоалергосорбентен тест) е установено наличието на специфични IgE-антитела към латекс. Добра алтернатива в тези случаи са безлатексовите платна за кофердам на базата на силикон или други материали, защото механичните им свойства са подобни на латексовите (по данни на производителите). Въпреки това има описан случай на IV-ти тип алергична реакция към безлатексов кофердам [96].

В научната литература са описани само няколко случая на забавен тип IV алергична реакция спрямо естествения латексов протеин [106, 170].

Алергията към латексовите ръкавици може да протече като реакция от бърз тип (IgE-медирана контактна уртикария) или като реакция от забавен тип - свръхчувствителност, медирана от специфично сенсibiliзирани Т-лимфоцити под формата на алергичен контактен дерматит; наблюдавани са и различни по честота и тежест на протичане реакции на иритативен контактен дерматит. Последният, който бива класифициран като остър и кумулативен, се развива по неимунологични механизми. Може да се дължи на остро или хронично повтарящо се въздействие от различни компоненти в латексовите ръкавици, а също и на пропускливостта на порите в ръкавиците за различни токсични материали от работната среда на лекарите по дентална медицина (като глутаралдехид, (мет)акрилати и др.) [96, 97].

Забавеният (IV-ти) тип реакция на свръхчувствителност е резултат от имунологична реакция към добавените в латексовите и синтетични ръкавици химикали. Най-често това са акцелератори, които се използват за омрежването на еластомерните частици - тиурами, карбамати, карбамикс, меркаптобензотиазоли и др. Те са включени в стандартазираните серии за епикутанно тестване. Вследствие експозицията на кожата спрямо даден алерген, след 4-96 часа е възможно да се появяват различни кожни реакции. Те се изявяват в мястото на контакт с алергена, развиват се бавно и могат да персистират

седмици или месеци. При остриите реакции се наблюдава сърбеж, еритем и малки папули, след което се появяват везикули и обриви. Те рядко се разпростират извън контакта на кожата с ръкавиците. При прекратяване на контакта с алергена, симптомите отшумяват за около 4 дни. При хроничната форма се наблюдава суха кожа с везикули, крусти, понякога дълбоки и болезнени фисури и кървене от тях като началните симптоми могат да се задълбочат и да се достигне до лихенификация. Придружаващ субективен симптом е наличието на сърбеж. Понякога са необходими месеци за отзвучаване на симптомите, а ежедневното използване на латексови ръкавици създава постоянен дискомфорт на кожата на ръцете [96].

Именно забавеният (IV-ти) тип реакция на свръхчувствителност е причина за описания клиничен случай на рядко срещащ се алергичен хейлит от латекс. Обикновено алергичният хейлит е резултат от използването на червила, пасти за зъби, отпечатъчни дентални материали и др. Авторите документират наличието на множество ерозии и болезнени улцерации по двете устни (с по-тежко изразени симптоми по долната) на пациентка след дентална процедура, включваща вземане на отпечатък с латексови ръкавици, с пудра от царевично нишесте. Пациентката забелязва наличието на множество ерозии и улцерации по двете устни, с усещане за парене; съобщава и за упорит сърбеж и умерено зачервяване по кожата, което отшумява след няколко часа. Впоследствие състоянието се влошава като повърхността на устните е разранена, напукана, оточна и покрита с крусти с ръждиво-кафяв цвят вследствие кървенето. Пациентката е имунокомпрометирана – с контролиран диабет от 20 години. За доказване на алергията към латекс е проведен провокационен тест с пръст от същата марка латексови ръкавици, потопен във физиологичен разтвор и поставен на воларната страна на предмишницата за 15 минути. Отчетена е обширна еритематозна зона след отстраняването му. Пациентката е лекувана в болница с антихистамини, локални кортикостероиди и антибиотик (за предотвратяване на вторична инфекция предвид имунокомпрометирания ѝ статус) – 3 пъти дневно, за 5 дни. Изписана е след 7 дни с видимо подобрене и проследена отново след 8 месеца – без повторни алергични реакции [147].

Въпреки разликата в механизмите на изява на алергична реакция към латекс, клиничната симптоматика се припокрива, а това значително затруднява правилното диагностициране. Точната диагноза на свръхчувствителността към латекс зависи от прецизното тълкуване и обобщаване на данните от анамнезата, клиничния преглед и резултатите от кожно-алергичните проби (прик-, епикутанен тест); допълнително могат да бъдат извършат серологични тестове за доказване на свръхчувствителност от бърз тип (специфични IgE-антитела към естествения латексов протеин) [127]. В диференциално-диагностично отношение трябва да се разграничат контактната уртикария, алергичният контактен и иритативният контактен дерматит, тъй като те могат да имат сходна клинична изява (сърбеж, напукване, парене, еритем, болезненост и чувствителност на кожата на ръцете) [184]. Що се отнася до избора на най-подходящите предпазни ръкавици за

ежедневно използване, трябва да се има предвид, че виниловите и латексовите ръкавици могат дори да бъдат унищожени от метакрилатите. Ръкавиците, които могат да осигурят достатъчна химическа устойчивост, са прекалено тежки за дентално приложение, тъй като са изработени от материали с по-малка еластичност и гъвкавост. Счита се, че най-добра защита осигуряват ламинираните ръкавици от полиетилен/етилен винил алкохол, но те са нееластични и скъпи. Могат да бъдат приложени двойни нитрилни ръкавици или полиетиленови такива, поствени под нитрилните, осигуряващи защита за около 30-60 минути. Най-добра защита предоставят 4Н ръкавиците, следвани от нитрилните [96].

Установено е, че глутаралдехид и (мет)акрилати много бързо (за минути) могат да преминат през ръкавиците (независимо от материала, от който са направени) и да доведат до клинични изяви на иритативен или алергичен контактен дерматит. Това може да доведе до погрешни заключения, че причината за кожните симптоми е в ръкавиците [195]. Единствено чрез епикутанно тестване могат точно да се идентифицират специфичните съставки, причиняващи контактните кожни реакции. Диагнозата иритативен контактен дерматит се поставя, когато всички предполагаеми алергени за епикутанно тестване покажат отрицателни резултати [182].

Иритативният контактен дерматит бива остър и кумулативен. Острите реакции са резултат от директното и незабавно въздействие на различни химични агенти върху кожата. Сред денталните лекари по-често се наблюдава кумулативен контактен дерматит. Той е в резултат на продължително и многократно излагане на действието на професионални химични агенти, присъстващи като съставки в денталните материали. Иритативният контактен дерматит е локализиран в съответните области и се самоограничава след отстраняването на дразнителя [96, 182].

Алергичният контактен дерматит се развива след предшестваща сенсibiliзация към химичния агент (хаптен). След предизвикването на реакция на свръхчувствителност, той се „самовъзпроизвежда“ - след това е достатъчно излагане на действието на много ниски дози от алергена, за да бъдат предизвикани кожни реакции. Често наблюдавани са и комбинирани форми на иритативен и алергичен контактен дерматит [96].

При лицата с алергии, алтернатива се явява използването на безлатексовите ръкавици и изделия от синтетичен каучук (нитрилни, винилни, неопренови, полиуретанови, синтетични полиизопренови и др.). Трябва да се има предвид обаче, че едни и същи съставки се използват както при преработката и получаването на латексови, така на нитрилни и неопренови ръкавици. Това е причината нежеланите реакции да персистерат дълго време. Винилови, полиуретанови (полиизоцианатни), поливинилхлоридни и такива на базата на стирен не се вулканизират и поради това са приемлив вариант. Тези ръкавици обаче могат да съдържат други алергизиращи съставки като пластификатори, стабилизатори, епоксидни смоли, ултравиолетови абсорбатори, фунгициди, бактерициди, оцветители и др. Проучванията показват, че винилните и някои синтетични материали не са толкова гъвкави и еластични и се късат по-лесно. Винилните

ръкавици са по-пропускливи за кръв, вода и слюнка в сравнение с латексовите и производителите предупреждават за намалена ефективност на тяхната бариерна функция [96, 182].

5. Епидемиологични данни за дерматози сред професионално експонирани лица

При проучване на сенсibiliзацията към латексови протеини на дентално-медицинския персонал, както и на пациентите, трябва да се отбележи, че респираторната и кожната патология са особено важни в денталната медицина. Професионалните дерматози представляват сериозен проблем, тъй като понякога се стига до инвалидност или необходимост от преквалифициране. Голяма част от тези проблеми биха били избегнати при спазване на специални предпазни мерки, предотвратяващи директен контакт със сенсibiliзиращи вещества в денталните материали [96].

Сенсibiliзираните здравни работници с тежка професионална астма и други животозастрашаващи алергични реакции трябва да напуснат работното си място, тъй като контактът им с латексовия алерген не може да бъде елиминиран, а астматичен пристъп може да бъде провокиран дори при много ниски нива на експозиция [90, 182]. При професионална астма ранното диагностициране е най-важно за успешното лечение. Продължителният контакт с алергена може да доведе до хронични обструктивни респираторни заболявания и трайна хиперреактивност на бронхиалната лигавица, което да възпрепятства настъпване на ремисия, въпреки отстраняването на алергена. По литературни данни при 16% от здравните работници с професионална астма към естествен латексов протеин, оплакванията не преминават, въпреки премахването на латексовите ръкавици и те са принудени да напуснат работа [184]. Няколко изследвания са потвърдили, че дългосрочната прогноза на професионалния контактен дерматит е лоша. Шведско проучване (2006) е показало, че само 25% от 555 изследвани пациенти с диагностициран професионален контактен дерматит от повече от 10 години, са напълно излекувани, половината от тях имат периодични симптоми, а ¼- постоянни симптоми [66, 96]. За съжаление, при 40% от сменилите професията си, цялостната прогноза не е подобрена. В проучване от Западна Австралия (2006) 55% от пациентите страдат от дерматит 2 години след диагностицирането му. Прогнозата при по-леките случаи е свързана с възможностите за избягването му [96, 121].

Allmers et al. (2004) изследват и установяват, че случаите на професионално обусловена контактна уртикария могат да бъдат намалени при забрана за използване на латексови ръкавици с пудра [8]. Miri et al. (2007) тестват работещите в операционни зали в 13 болници в Техеран, имащи оплаквания от страна на кожата на ръцете при употребата на ръкавици. Използваните методи на изследване са прик-тест с латексов екстракт,

епикутанен тест с латекс и 25 алергена от серия за добавки към каучука, определяне на общи серумни IgE-антитела и специфични IgE-антитела. Резултатите дават основание на изследователите да препоръчат отстраняване на латексовите ръкавици с пудра от операционните зали и заместването им с такива без пудра [70, 121].

През 2019г. França D et al. изследват професионалните дерматози сред здравни работници в болница в Португалия и установяват, че едва 3.56% от участвалите в проучването 1741 здравни работници са диагностицирани с професионални дерматози, като 76.85% са жени. Регистрирано е, че 54.84% от засегнатите работници имат иритативен контактен дерматит, 27.42% са с латексова алергия, 9.68% страдат от алергичен контактен дерматит, а 8.06% - комбинация от иритативен контактен дерматит с латекс алергия, както и алергичен дерматит с латекс алергия [60]. Изтъква се, че иритативният контактен дерматит не рядко предхожда появата на алергичния дерматит [5, 129, 164]. Авторите посочват, че кожната патология съставлява повече от 35% от професионално обусловените заболявания в световен мащаб, като засяга 1/1,000 здравни работници годишно [163], а контактният дерматит (екзема) представлява около 90% от професионалните дерматози [125, 166]. Във всички проучвани случаи, появата на кожната патология се свързва не само с вида и честотата на излагане на действието на алергена, но също така и с индивидуалната чувствителност на организма. Акцентира се, че атопията е най-честият предразполагащ фактор, който се открива в около 20% от случаите [31, 178, 201].

Здравните работници са особено податливи на такъв вид кожни увреждания [71, 74, 79, 80, 81], дължащо се на честия контакт с голям брой потенциално дразнещи и сенсibiliзиращи агенти като латексови ръкавици и дезинфектанти [59, 71, 74, 79, 81]. Основни тригериращи фактори са дезинфектанти, съдържащи алкохол и четвъртични амониеви соли, латекс, нитрилни ръкавици (съдържащи тиурами) и продължителен контакт с вода (4.84%). Ниската честота на професионалните дерматози (3.56%) авторите обясняват с въведените преди време превантивни мерки в съответната болница – избирането на по-малко иритативни и сенсibiliзиращи материали като нитрилни или винилови ръкавици, несъдържащи тиурами. Също така било осигурено снабдяването с крем за ръце във всяко отделение в болницата и съответно повишена информираността сред персонала за значението и ползите от употребата му като част от превантивните мерки срещу появата на кожна патология. Служителите, които са диагностицирани с дерматити, са съветвани да избягват употребата на иритативни и сенсibiliзиращи агенти и са им предоставяни алтернативни консумативи [176].

Латексовата алергия се определя като професионално заболяване сред здравните работници. Медикаментозното лечение може да намали симптомите на алергия, но най-ефективни са прекъсването на контакта с алергена и използването на латексови ръкавици без талк и с намалено съдържание на латексови протеини, както и нитрилни и синтетични

заместители. Sasaki и Kanda (2006), както и Sükran Köse et al. (2014) откриват, че употребата на латексови ръкавици е значим рисков фактор за развитието на професионални дерматози и докладват, че някои дерматити, изявиени като професионални заболявания могат да бъдат предотвратени чрез използването на подходящи ръкавици [165, 186].

□ По данни на различни автори кожните реакции сред професионално обвързаните лица са локализиращи основно по пръстите и ръцете до китката (94%), но могат да засягат и ръцете над китката, носа или лицето (6%). Преди време във Финландия е установено нарастване на честотата на алергичния контактен дерматит сред лекарите по дентална медицина до три пъти (но липсва промяна в честотата на реакциите на иритативен контактен дерматит). Този факт се обяснява с масово използваните материали в съвременното зъболечение (композитни смоли, глас-йонномерни цименти, адхезивни системи и др.), съдържащи съставки с доказани алергизиращи свойства [96, 184].

Според Chin SM et al. (2004) 8-12% от здравните работници и 1-6% от общото население имат латексова алергия [39]. Провеждани са различни проучвания относно честотата на професионалните дерматологични проблеми сред денталния персонал, а така също и за оценка на честотата на астма, атопичен дерматит, конюнктивит, сенна хрема/ринит, екзема по ръцете. Резултатите относно реалната честотата на разпространение варират, тъй като голяма част от тях са правени на базата на анкети, без да са провеждани клинични прегледи и специфични диагностични тестове, които да докажат съществуваща сенсibiliзация [96, 184]. Такова е и заключението на Kumaresan R et al., когато през 2021г. те изследват степента на сенсibiliзация към латекс сред 324 дентани лекари, дентални хирурзи, дентални асистенти, студенти, зъботехници и рентгенови лаборанти в Aimst Dental Institute, Malaysia. Получените от тях резултати сочат, че 24.8% от изследваните лица докладват за алергия към латексови ръкавици, но това е на база данни от попълване на специално създадени анкетни проучвания. Основните оплаквания на пациентите при използване на латексови ръкавици са обриви (48.4%) и силен сърбеж (15.3%). Тези данни определят, че ¼ от денталния персонал има свръхчувствителност към латексови ръкавици, което е повече от нивата, определени в други държави. Резултатите показват корелация между степента на сенсibiliзация към латекс и пола на изследваните лица, годините трудов стаж и честотата на използване на латексови ръкавици, както и данните за атопия и алергия към определени храни ($P < 0.05$). Авторите обаче заключават, че е необходимо извършване на по-подробни КАП – прик-тест и епикутанни проби, както и серумно определяне на специфични IgE-антитела към латекс, за да бъдат прецизирани резултатите, т.к. тези данни са получени само от субективни анамнестични данни [102]. Те също така обобщават данните за разпространение на алергията към латексови ръкавици сред здравните работници от различни страни в Югоизточна Азия - сред медицинските сестри в Индонезия степента на разпространение е 6.1% [78], висок ръст на преобладаване на латекс алергия (24%) е

докладван при тайландски медицински сестри [36]. Разпространението на латексова алергия сред здравните работници в Сингапур, Шри Ланка и Йордания е било докладвано съответно на 9.6%, 16.2% и 13.6% [94, 193]. Отбелязва се, че във всички популации, в които има преобладаване на сенсibilизация към латекс, може да се направи връзка между латексовата алергия и данни за атопия, честота на използване на латексови ръкавици, наличие на дерматит по ръцете в миналото или сега, както и продължителността на работния ден в болниците. Освен това, проблемът с латексовата алергия се усложнява още повече поради наличието на кръстосана реактивност между много плодове и зеленчуци, като авторите посочват авокадо, банани, киви, папая, домати, сладки чушки, кестени. Съобщава се, че сред пациентите в Малайзия, които са хоспитализирани заради алергични заболявания, при 58% е доказано наличието на латексова алергия [102, 213].

Kumaresan R et al. (2021) потвърждават резултатите от изследване на Yusoff A et al., проведено през 2013г. [213], които обаче откриват дори още по-висока степен на сенсibilизация сред денталните специалисти в Малайзия – 26.9%. Участниците в изследването съобщават за оплаквания от иритативен контактен дерматит (18.5%), алергичен контактен дерматит (6.7%), бърз тип алергични реакции (1.7%) при използването на латексови ръкавици, като 94.7% са докладвали, че използват ръкавици с пудра. Авторите изтъкват, че има корелация между нивото на сенсibilизацията към латекс и възрастта, годините трудов стаж и честотата на употреба на ръкавици, както и данните за атопия и алергия към някои храни. Това бива потвърдено и от изследванията на Tarlo SM et al. (1997), които посочват като рискови фактори за развитие на сенсibilизация към латекс анамнеза за атопия или екзема, фамилна анамнеза за екзема, контактен дерматит, респираторни симптоми при контакт с латекс. Също така е посочена корелация между нивото на сенсibilизация (съответно положителните резултати от прик-тест с латекс) и възрастта на изследваните лица, както и времето, през което са използвали ръкавици – посочено е, че сенсibilизация може да се появи още по време на студентското обучение, свързано с използването на латексови ръкавици, като рискът за това се увеличава с увеличаване на времето на експозиция към латексови продукти [194].

От поредица анкетни проучвания в Австралия, Нова Зеландия [105, 174], Великобритания и Австрия е установено, че около 22% от денталните лекари и 30% от зъботехниците съобщават за екзема на ръцете. В Норвегия 44% от анкетираните лица докладват за професионални дерматологични проблеми, като основна причина за тях е посочено използването на ръкавици, а 3% съобщават за алергия към латекс. В проучване, проведено през 90-те години в Дания, е установено, че при 37,8% са отчетени кожни реакции, като 27,2% от тях са професионално обусловени – като основни сенсibilизатори са посочени латексови ръкавици, детергенти и (ди)метакрилати. Проучване в миналото сред шведски дентални специалисти показало, че около 41% от кожната патология се дължи на употребата на латексови ръкавици [96].

Стоева (2013) цитира епидемиологични проучвания върху разпространението на кожните заболявания по ръцете на денталния персонал, правени в Швеция, Дания, Финландия, САЩ, Полша, сочещи разпространение на екземата по ръцете между 16% и 38%. Като основни причинители са посочени латексовите ръкавици и акрилните смоли. Според нея и някои други автори реалната честота на латексовата алергия е 4-6% (процентът на разпространение на сенсibiliзацията към естествения латексов протеин варира между 2.9% и 17% в различните страни), а останалите нежелани реакции, наблюдавани при използването на латексови ръкавици, не са свързани с алергия към латексовия протеин [88, 184]. Подобно е и мнението на Kumar RP (2012), според когото степента на сенсibiliзацията към латекс сред здравните работници се доближавва до тази в общата популация. Той се позовава на две изследвания, резултатите от които опровергават първоначалните схващания, че здравните работници са по-високорискова група за развитие на латексова алергия поради честотата на използване на латексови ръкавици в ежедневната им практика [101]. Становище относно сравнително ниската честота на латексова алергия е изказано и от Syed M. Et al. (2015), които правят систематичен преглед на голям брой научни статии относно алергични реакции към различни дентални материали и нареждат алергията към латекс на едно от първите места, като тя най-често протича по забавен тип свръхчувствителност (IV тип) – алергичен контактен дерматит [191]. Това съвпада със становището и на други учени, които считат, че разпространението на латексовата алергия в общата популация е много ниско, въпреки че не е било прецизно документирано. В едно проучване на Американската Дентална Академия като част от техния годишен скринингов доклад се посочва, че само 6.2% от участващите дентални лекари, дентални хигиенисти и дентални асистенти дават положителен резултат при изследването за тип I свръхчувствителност към латексов алерген. Реакциите при латексова алергия може да варират от локализиран стоматит или контактен дерматит до животозастрашаваща обструкция на дихателните пътища [171, 179].

Levy Yet al. (2000) изследват 300 здравни работници от болница в Израел, работещи предимно в педиатрични отделения в опит да получат данни за тяхната популация. От изследваните доброволци, които са попълнили анкета относно оплакванията си, свързани с употребата на латексови изделия, 70 души (23.3%) съобщават за симптоми на латексова алергия – сърбеж по ръцете и екзема, оплаквания от страна на горните дихателни пътища и от очите, задух, както и генерализиран обрив по тялото; нито един не е съобщил за анафилаксия. Авторите намират, че има значителна корелация между симптомите на латексова алергия с данните за атопия и професията на изследваните лица (основно медицински сестри, лаборанти и работещи в областта на денталната медицина), като не е установена зависимост между тези данни и възрастта, пола и годините трудов стаж на доброволците. Изследвани са нивата на специфичните IgE-антитела към латекс, като са намерени положителни резултати ($>$ или $= 0.70$ IU/ml)

само при 5 души (1.66%). Изследователите докладват, че степента на сенсibiliзация към латекс, измерена за първи път в тази група от здравни работници в Израел се оказва много по-ниска в сравнение с представени резултати на други здравни работници по света. Те обясняват това с професионалните особености на изследваната извадка от медицински специалисти – участниците са предимно педиатри, а не хирурзи и използват по-малко латексови ръкавици в ежедневната си практика, съответно и степента на сенсibiliзация е по-ниска [107].

Интересни са резултатите, представени от Kawai M et al. (2020) относно промените в честотата на латексовата алергия, оценена въз основа на анкетно проучване сред пациенти с латексова алергия в болници в Япония, съответно през 1999г и 2014г. Данните сочат, че появата на алергията е намаляла сред изследваните лица на 20-годишна възраст, като началната честота е най-висока сред пациенти под 10-год.възраст. Също така е отбелязано значително снижаване на случаите на латексова алергия, предизвикана от медицински латексови ръкавици, документирано в периода между двете проучвания, като не е имало промяна в регистрираните случаи на латексова алергия, дължащи се на други латексови продукти. Отбелязано е обаче значимо увеличаване на случаите на latex-fruit syndrome (от 15% на 40%). Авторите заключават, че наложените контрамерки за превенция на латексовата алергия сред медицинските лица са довели до снижаване на честотата на разпространението ѝ в тази рискова група. Но съответните мерки относно пациенти, които често влизат в контакт с латекс-съдържащи продукти, са се оказали неадекватни – особено показателно в групата с деца, което пък е предпоставка за предприемане на допълнителни мерки в бъдеще за превенция и намаляване на честотата на поява на латексова алергия сред децата. Също така се налага повишаване на осведомеността относно характера на тази алергия, тъй като алергичните реакции, дължащи се на свръхчувствителност към латексов протеин все още не могат да бъдат напълно контролирани [91].

В стремежа да бъдат проучени по-подробно какви са най-честите оплаквания на професионално ангажираните медицински лица при използването на различни предпазни средства, включително латексови продукти, през 2020 година Истаткова разработва онлайн непряка анонимна анкета, съдържаща 14 въпроса.

Разпространението на анкетата се осъществява чрез линк във Facebook, Viber, e-mail, чрез официалните страници на Районните колегии на БЗС-София, Пловдив, Сливен, Варна и Бургас, както и чрез онлайн платформата “Medical News”. Информацията е събирана в периода от месец август 2020г. до края на месец юни 2021г.

Целта на анкетата е да се проучи мнението на професионално експонирани лица относно характера и изявата на най-често срещаните оплаквания при работа с различни латексови изделия. В рамките на 1 година, анкетата е попълнена от 605 души (212 мъже – 35%, 393 жени – 65%), на средна възраст 36 години (минимална възраст – 19 години, максимална – 68 години).

Данните сочат, че повече от половината от случаите (63.2%) са на лекари по дентална медицина, следвани от студенти по дентална медицина (22.6%).

Резултатите от анкетираните 605 лица биха могли да се обобщят по следния начин: трудовият стаж на анкетираните варира от 1 до 45 години. Анкетираните лица са посочили, че най-често работят с нитрилни ръкавици (78.8%), следвани от латексови (46.3%) (или комбинация от двата). Повече от половината от анкетираните лица - 54.4% (n=329) работят с ръкавици между 1 до 5 години, следвани от тези, работещи с ръкавици повече от 10 години - 27.9% (n=169). Близко 71 % от участниците в анкетата (n=428) използват ръкавици в работната си среда повече от 3 дни седмично. Малко повече от половината от анкетираните лица - 51.6% (n=312) споделят, че работят повече от 5 часа/дневно с ръкавици.

Данните сочат, че 73.4% (n=444) нямат оплаквания при използване на латексови ръкавици. Останалите посочват като най-чести оплаквания сърбеж (19.3%), следван от сухота (18.8%), еритем (17.7%) и кожни раздразнения (14%). От всички професионално експонирани лица, взели участие в анкетното проучване, 97.2% не съобщават за оплаквания от ГДП при работа с латексови ръкавици. Тези, които са съобщили за някакви симптоми, най-често посочват кихане и сърбеж в носа (1.3%), кашляне (1.2%), както и дразнене в гърлото (1%).

Само 6.3% от анкетираните споделят за непоносимост към някои от изброените в анкетата храни, които са свързани с латексова алергия ("latex-fruit syndrome"). Едва 4.6% от лицата споделят за оплаквания при използване на латексови презервативи, като най-често се съобщава за дразнене/дискомфорт (3.8%), следвано от сърбеж (2.5%) и парене (2.1%).

Данните от проучването показват, че по-голямата част от анкетираните нямат оплаквания при използване на други латексови изделия (кофердам, маншони на апарати за измерване на кръвно налягане, лепенки за покриване на рани, балони, домакински/работни ръкавици, плувни очила и др. спортна екипировка, бельо, иригатори за клизма, маркучи, обозначителни гривни за ръка, автомобилни гуми и др.). Само 6.1% от тях споменават за наличие на такива, като водещ е сърбежа (4.8%), следван от зачервяване (4.3%), обрив (2.3%) и сухота (1.7%). Данните сочат, че анкетираните колеги използват повече от един вид латексови материали в практиките си. Най-често това са ръкавици (96.6%), кофердам (45%), еднократни защитни покривала на апарати (25.6%) и едва 17% имат контакт с латексови ортодонтични интра- и екстраорални ластиси [86].

6. Кръстосана реактивност и latex-fruit syndrome

Особено внимание се изисква при изследване и лечение на пациенти с атопия, хранителна алергия (към банани, авокадо, киви, ядки и др.) поради възможността за развитие на кръстосана реакция при т.нар. “Latex-fruit syndrome” [50]. Той е свързан с оралния алергичен синдром (ОАС), вид хранителна алергия. ОАС е описан за първи път през 1987г. от Amlot и Ortolani като вид реакция на свърхчувствителност тип I, която засяга пациенти с алергия към полени и се развива след контакт на оралната мукоза с храни, които имат основно растителен произход (ябълки, череши, круши, праскови, кайсии, пъпеш, киви, авокадо, банани, лешник, моркови, домати, картофи). Най-честите клинични манифестации на кръстосаната реактивност между хранителни протеини от животински или растителен произход и не-хранителни такива се проявява при ОАС. Наблюдава се основно при пациенти с полиноза, които консумират пресни плодове и зеленчуци. Според Балчева и кол. (2013) [114, 119] симптомите, с които могат да се проявят биват най-разнообразни – кожни и лигавични лезии, прояви от страна на гастроинтестиналната и респираторната система, дори състоянието на пациента да се задълбочи до анафилаксия и анафилактичен шок. Най-често са наблюдавани оро-фарингеален пруритус, папули и везикули, които наподобяват улцери по лабиалната мукоза, както и едем на устните и субективно усещане за парене по тях, еритем и едем на езика, едем на увулата и ларинкса, еритем и енантем по оралната мукоза, едем по палатинална мукоза, както и усещане за фарингеален оток. Симптомите се появяват почти незабавно или до 15 минути след контакта с определена храна. Впоследствие състоянието на пациентите може да се усложни с уртикария или ангиоедем, ларингеален оток и дори да се развие анафилактичен шок [26, 208]. Това се потвърждава и от Nucera E et al. (2020), които докладват, че най-често наблюдаваните клинични изяви на латексова алергия са реакции от бърз тип, медиирани от IgE антитела и могат да имат кожни изяви (сърбеж, подуване, пруритус, контактна уртикария), такива от дихателната система (кихане, хрипове, ринит) и от очите (конюнктивит). Освен това може да бъдат наблюдавани и системни изяви като бронхоспазъм, хипотония, сърдечно-съдов колапс и шок. Анафилактичният шок е потенциално фатален и може често да се развие по време на интраоперативни интервенции [4, 131].

Nucera E et al. разпределят храните според въздействието на алергените, реагиращи кръстосано с латекса, по следния начин:

- Храни с високо съдържание на латексови протеини: авокадо, киви, банани, кестени;
- Храни с умерено съдържание на латексови протеини: ябълки, моркови, целина, пъпеш, папая, картофи, домати;

- Храни с ниско или неопределено съдържание: ябълки, елда, цитруси, череша, кокосов орех, смокини, грозде, лешници, личи, манго, праскови, круши, райска ябълка, ананас, сини сливи, соя, ягоди, слънчогледови семена, орехи, диня, тиквички [30, 63, 131, 208].

Развитието на ОАС се дължи на хомоложната структура на определени протеини в храните с растителен произход и такива в полени. Подобна хомоложна структура е открита в протеини на латекса и протеини от банани, авокадо, киви, кестени и папая. Развива се имунологична кръстосана реактивност, дължаща се на общи алергени (или техни епитопи) на полени, латекс и храни от растителен произход. Диагнозата се поставя с помощта на различни кожни тестове, специфични тестове с IgE-антитела и орални провокационни тестове. Лечението на пациентите е трудно и зависи от техните оплаквания. Много важни в ежедневната работа на лекарите по дентална медицина са възможните кръстосани реакции между определени храни и специфични дентално-медицински материали и продукти [114, 119].

Съществуването на връзка между алергията към латекс и хранителна алергия към определени плодове и зеленчуци е подозирана и изследвана отдавна. Още през 1994г. Blanco C et al. изследват група пациенти като провеждат клинично анкетиране, прик-тестове с аеро- и хранителни алергени, прик-тест с латексов екстракт и определяне на общи и специфични IgE-антитела чрез CAP/RAST и RAST-инхибиране. Прик-тестът с латекс показал отлична диагностична точност, без наличие на странични ефекти, а чувствителността на КАП към латекс била 80%. Най-често срещаните храни, към които се доказала свръхчувствителност били авокадо, кестени, банани, киви и папая. Посредством RAST-инхибиране била доказано наличието на кръстосана реактивност между латекс и авокадо, кестени и банани. Данните от това изследване доказали съществуването на "latex-fruit syndrome", защото 52% от пациентите, алергични към латекс имали алергии и към определени плодове [26]. Подобни изследвания са правени и от екип български изследователи (2015) и целта е откриване на връзка между високите нива на sIgE към определени полени и хранителни алергени. Пациентите са изследвани посредством събиране на анамнестични данни, подробен ектраорален и интраорален преглед, кожен прик-тест с *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria*, пелин, амброзия, бреза, както и свинско, краве мляко, яйчен белтък, домати, картофи, моркови, лешник, пилешко, млечен шоколад, фъстъци, соя; на 17 от тях със силно положителни прик-тестове и съответни анамнестични данни е проведено серологично определяне на sIgE към храни и полени чрез Euroline и ImmunoCAP. Отчетени са положителни резултати спрямо 2 и повече алергена, като по-висока степен на свръхчувствителност спрямо хранителни алергени е отчетена при мъжете [115].

Въпреки че хранителната алергия и в частност ОАС, както и "latex-fruit syndrome" са подробно проучвани и описвани, интересът към банановата алергия например

продължава да е висок поради увеличаване на докладвани случаи на реакции на свръхчувствителност към банани, засягащи от бебета до възрастни с различно проявени симптоми (от леки, през умерено проявени като ОАС до тежко протичащи системни реакции).

През 2020г. група учени в Тайланд описва 6 пациенти с документиранни поне 2 прекарани случая на анафилаксия в миналото. Те ги изследват чрез прик-тест със стандартизирани разтвори на банани, киви, авокадо, някои полени и общи алергени, както и латекс; извършват prick-to-prick с киви, авокадо, както и с различни видове банани. Пациентите биват подложени на орален провокационен тест със сурови и кулинарно обработени банани, също така са изследвани общи и специфични IgE-антитела към банани и латекс чрез ImmunoCAP. Резултатите от всички проведени изследвания са изключително интересни за учените, защото се установява голямо несъвпадение относно чувствителността на прик-теста със стандартизиран алергенен екстракт за банан (83.33%; 95% CI, 35.88%-99.58%) и тази от прик-то-прик теста с банани (100%; 95% CI, 54.07%-100%). С най-ниска сензитивност се оказва серумното определяне на специфични IgE-антитела към банани и въпреки слабоположителните резултати от него (само при половината от пациентите), по време на клиничното извършване на прик-тестове са регистрирани умерено положителни реакции при използването на стандартни разтвори за прик тест, както и много силно положителни реакции на prick-to-prick тестовете. Това дава основание на изследователите да формират насоки за бъдещо изследване на пациенти с бананова алергия, подреждайки различните тестове според тяхната сензитивност (в низходящ ред) – prick-to-prick, прик тест със стандартен бананов алерген и накрая серумно определяне на специфични IgE-антитела. Резултатите им относно латекса били следните: отрицателен провокационен тест с ръкавица, слабоположителни резултати от серологичното изследване при $\frac{2}{3}$ от пациентите и изцяло отрицателни резултати от прик-теста [196].

През 2010г. Vlaicu C et al. описват интересен случай на пациенти с хранителна алергия към краставици (доказани чрез положителен кожен прик-тест и IgE-антитела към краставици), при които има и сенсibiliзация към латекс (доказана чрез прик-тестове с латекс и серумно определяне на специфични IgE-антитела към латекс). Алергията към краставици при 6 изследвани пациенти се проявявала основно с ОАС (при 5 от лицата) и анафилаксия при един пациент. При 2 от пациентите се проявява уртикария при контакт с латекс, а при 1 лице се доказва кръстосана реактивност краставица-латекс посредством имуноблот инхибиране [202].

7. Рискови групи за развитие на професионална алергия

Рискови групи за развитие на латексова алергия са тези на немедицински работници, чиято работа е свързана с често използване на латексови изделия (фризьори,

такива работещи в хранително-вкусовата промишленост, полицейски служители), както и на пациенти със Spina bifida [63, 72, 103] или други заболявания, изискващи чести хирургични интервенции в млада възраст, както и такива с урогенитални заболявания, поради често налагащи се катетеризации [15]. Наличието на Spina bifida, дори и когато не се налага извършването на множество хирургични интервенции, се явява независим рисков фактор за появата на сенсibiliзация към латекс [75]. Документирано е, че при възрастни пациенти, които са подложени на множество оперативни манипулации, се наблюдава по-малка честота на латексова сенсibiliзация в сравнение с деца със Spina bifida. Авторите акцентират на факта, че предпазните мерки, които се предприемат още от раждането на такива деца за среда без латекс са много по-ефективни в предотвратяването на латексова сенсibiliзация в сравнение със същите предпазни мерки, които биха били налагани по-късно през живота. Nev b 1 е доказан като главен алерген при деца със Spina bifida [128].

Според Nucera E et al. (2020) разпространението на латексова алергия и сенсibiliзация сред податливи пациентите са съответно 7,2% и 30,4%. По-специално, разпространението на латексовата сенсibiliзация сред децата със Spina bifida варира между 40% и 65% [28, 43, 131, 209]. Авторите докладват, че разпространението на латексовата алергия и сенсibiliзация сред здравните работници в световен мащаб е 9.7% и 12.4% съответно. Според тях други професии, включително работещите в каучуковата промишленост, фризьори и домакини, също са изложени на висок риск за развитие на алергия към латекс, въпреки че докладите предполагат, че общото население, което не е имало професионален контакт с латексови продукти, също може да развие сенсibiliзация към латекс и съответно латексова алергия. Анализът на данните от ограничени проучвания показва, че текущото разпространение на латексова алергия сред общото население в световен мащаб е 4,3% [209].

Наличие на латексова алергия може да се подозира при работници, свързани с производството на каучук, както и при медицинския персонал поради ежедневния професионален контакт с латекс. Сенсibiliзацията при дентално-медицинския персонал към латекс може да настъпи още по време на студентското обучение [100].

Още през 1996г. Grzybowski M et al. проучват нивата на преобладаване на анти-латекс IgE-антитела сред различни категории медицински сестри; оценяват и връзката между различни потенциални рискови фактори за развитие на латексова алергия и нивата на споменатите анти-латекс IgE-антитела. Сред участвалите 741 мед.сестри само 8.9% са показват положителен резултат от кръвния тест, като без значение са спецификата на работа на участниците или годините трудов стаж. Като рискови фактори, свързани с доказването на специфични IgE-антитела сред медицинския персонал са не-бялата раса, анамнестични данни за алергия към пеницилин, сърбеж по кожата, конюнктивит, локализирана уртикария, сенна хрема, алергия към авокадо и амброзия. Изследователите заключават, че работата на мед.сестри, както и всички други здравни работници,

изискваща регулярно използване на предпазни средства от латекс, може да се класифицира като опасна за развитие на латекс алергия, свързана с професията и дават препоръки за използването на безлатексови ръкавици [68].

Интерес представлява сравнителното проучване на Piskin G. et al. (2003) относно честотата на свръхчувствителност към латекс сред пациенти с хронична уртикария, работници в каучуковата промишленост и контролна група. Пациентите от трите групи са изследвани чрез прик-тест с латексов протеин, екстракти от определени плодове, измерено е нивото на специфичните IgE-антитела към латекс, а също е извършен и епикутанен тест с определени добавки към каучука. Противно на очакванията, резултатите от всички извършени тестове показват, че свръхчувствителност към латекс се установява при 14% от пациентите с хронична уртикария, 12% при работещите в каучукови заводи и също 12% при контролната група от здрави доброволци (при $p > 0.05$), т.е. резултатите при лицата от рисковите групи и контролната такава са сходни. Въпреки това авторите наблягат на необходимостта от внимателно изследване на пациентите с хронична уртикария за алергия към латекс, т.к. такава може да не е установена до момента, въпреки различно проявените симптоми. Също така е установена високо рискова среда за сенсibiliзация към латекс при работниците в каучуковите заводи (не са използвани никакви лични предпазни средства или мерки за намаляване количеството на латексовите частици във въздуха) – съответно впоследствие са дадени препоръки за намаляване на контакта с латекс [150].

García JA (2007), както и Nicolaou N et Johnston G (2002) съобщават за симптоми като подуване, сърбеж или зачервяване при контакт с продукти, съдържащи латексови протеини (балони, латексови ръкавици, презервативи, домакински ръкавици, биберони и гумени накрайници на детски шишета [62, 127]. Carrillo T et al. (1995) пък описват оплакванията на селскостопански работници от ферма за озеленяване, които всекидневно използват латексови ръкавици по време на своята работа. Изследваните лица попълват анкетни карти, включващи общомедицинска информация както и наличие на симптоми, появяващи се при използването на латексови ръкавици. Извършени са прик-тестове с аероалергени, латекс, определени храни (кестени, бадеми, банани и авокадо), а също така са измерени нивата на общите и специфични IgE-антитела към латекс. Авторите получават резултати, показващи, че при 18% от изследваните лица има данни, че контактът с латексовите ръкавици предизвиква бърз тип реакции; освен това доказват, че 54% от лицата с (+) кожни реакции към латекс имат и хранителни алергии. Изказани са предположения, че по-високата температура на околната среда улеснява сенсibiliзацията на работниците по време на използване на латексови ръкавици. Всичко това е предпоставка авторите да направят заключението, че селскостопанските работници, които се нуждаят от използването на латексови ръкавици по време на своята ежедневна работа, показали предразположение към развитие на латексова сенсibiliзация, подобна на тази на медицинските работници в болниците и за това селскостопанските работници

би трябвало да бъдат включени към рисковите групи за развитие на латексова алергия. Насочва се вниманието към важността от ранна диагностика на свръхчувствителността към латекс поради възможни тежки алергични реакции към някои храни и развитието на периперативни анафилактични реакции [35].

Три сектора в медицинската практика са описани като такива с най-голям риск за развитие на латексова алергия. Това са хирургичната, гинекологичната и денталната практика [62]. Това се потвърждава от докладвания от Axelsson et al. през 1987 година клиничен случай на анафилаксия към латексов протеин по време на рутинен гинекологичен преглед на пациентка, която е дентален лекар. След този случай се наблюдава увеличаване броя на съобщенията за алергия към естествения латекс сред денталния персонал и пациентите, подложени на дентално лечение [39].

В проект за докладване на нежелани реакции в Обединеното кралство са споделени резултатите на Tarlo SM et al. (1997), които изследват студенти по дентална медицина от различни курсове, преподаватели и работещи в клиниките [194]. Те съобщават, че зъболекарите са най-голямата група с докладвана свръхчувствителност към ръкавици, в сравнение с други медицински специалисти, което насочва тя да бъде смятана за основен професионален здравен проблем сред денталните специалисти, които използват латексови ръкавици в ежедневната си практика. Зъболекарите са основната група здравни работници, които използват латексови ръкавици често по време на работния ден и за продължителен период от време, което пък от своя страна е предпоставка за увеличаване на риска от появата на симптоми на свръхчувствителност [102].

8. Методи за доказване на латексова алергия (серологично изследване, прик-тест, епикутанно тестване)

В научната литература съществуват три основни метода за доказване на алергия към латекс, като „златният стандарт“ изисква наличието на съответни подходящи алергенни препарати за диагностика.

За диагностициране на свръхчувствителност към латекс сред дентално-медицинския персонал и пациентите се прилагат основно епикутанните и перкутанните кожно-алергични проби (прик-тест), предшествани от снемането на подробни анамнестични данни.

В допълнение, алергия от I-ви тип към естествен латексов протеин може да се докаже със **серологично изследване** (in vitro диагностичен тест) на специфични IgE-антитела към латекс - чрез флуорометричен имуноензимен метод (FEIA), наречен ImmunoCAP Phadia, основаващ се на принципите на метода ELISA (“сандвич“

имуноензимен метод) за установяване количеството на специфични IgE-антитела към латекс.



Фиг.1. Апарат ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia.

Отчитането се извършва чрез сравняване с референтни серуми по 7-степенна скала от 0 до 7, като здравите хора имат оценка 0. Възможно е да се извърши и количествена оценка - съответно в IU/mL или kIU/L, представени по- долу [120, 149]:

Табл.1 Референтни стойности при количественото определяне на специфични IgE спрямо изследвания алерген и тълкуването им.

Клас	Гранични стойности	Количество серумно специфично IgE срещу изследвания алерген
0	< 0.35	Не е увеличено
1	0.36 - 0.7	Гранична стойност
2	0.71 - 3.5	Незначително увеличено
3	3.51 - 17.5	Значително увеличено
4	17.51 - 50.0	Високо
5	50.01 – 100	Много високо

6	> 100	Изключително високо
---	-------	--------------------------------

ImmunoCAP се използва при определяне на специфични IgE-антитела към съответен причинен алерген. Прилага се като допълнение на кожно-алергичните проби (КАП) при съмнение в резултата. ImmunoCAP е тест с висока специфичност и относително ниска сензитивност. Специфичността определя колко от изследваните здрави индивиди са с отрицателен (нормален) тест, т.е. истински негативни, докато сензитивността определя колко от болните са с положителен (патологичен) тест, т.е. истински позитивни. С висока специфичност е и кожно-алергичният прик-тест, затова се счита, че корелацията между него и ImmunoCAP е почти 100%.

Най-чувствителният и специфичен *in vivo* тест за доказване на предполагаема алергия към латексовия протеин е кожният тест чрез убождане (**прик-тест**) [111, 197]. Той трябва да се извършва много внимателно, особено при анамнестични данни за висока степен на сенсibiliзация. Общият риск от предизвикване на анафилактични реакции от извършването на прик-тест се оценява на по-малко от 0,02%. [110]. Алергологът, провеждащ изследването, трябва да има готовност за оказване на спешна помощ, тъй като има литературни данни за клинични случаи на анафилактичен шок по време на извършване на прик-тест [127].

При много чувствителни пациенти като такива със Spina bifida, прик-теста с латексови алергени може да предизвика системни реакции и в този случай те се приемат за високорискови; вместо това се предпочита извършването на *in vitro* тестове при тези пациенти, които да допълнят диагностичния процес [199].

Техниката на извършване на теста се състои в почистване на воларната повърхност на предмишницата със спирт и след неговото изпаряване се маркират с кожен маркер местата, където ще бъдат поставени по една капка от алергенните екстракти. С помощта на пластмасова ланцета Stallerpoint® (“Stallergenes”), която преминава перпендикулярно през алергена, се пробоща повърхностният слой на кожата и по този начин алергенът прониква в епидермиса [184].

Отчитането на реакциите се извършва на 20-та минута, като се измерват в милиметри най-големият диаметър на папулата (Ап) и еритема (Ае) и перпендикулярните на тях диаметри в мм (Бп и Бе). Сборът на двата взаимноперпендикулярни диаметъра на папулата и отделно на еритема, разделени на две, дават средния диаметър на папулата (Дп) и еритема (Де). Резултатът от теста се представя като дроб с числител средния диаметър на папулата (Дп) в мм и знаменател - средния диаметър на еритема (Де) в мм. За положителна се приема всяка реакция със среден диаметър на папулата и еритема над 3/3 мм; положителна контрола (с разтвор на хистамин) - над 5/5 мм, отрицателна контрола (с физиологичен разтвор или дестилирана вода) - под 3/3 мм [149, 184].

При пациенти с идиопатична алергична симптоматика е от голямо значение специалистите, извършващи изследването да бъдат подготвени за овладяване на алергичните реакции, които могат да възникнат по време на теста.

Mendonça LO, de Lima CMF, Macedo PRC et al. (2019) описват клиничен случай на анафилаксия след прик тест с латексов алерген въпреки отрицателния резултат от серологичното изследване. Те обясняват това с по-ниската чувствителност на *in vitro* изследването и дават препоръка да не се използва самостоятелно за идентифициране на свръхчувствителност към латекс [118]. Според тях прик-тестът е с по-висока чувствителност и специфичност и трябва да се прилага за определяне на етиологичния причинител, въпреки опасността от развитие на анафилаксия. Прегледът винаги трябва да се извършва под лекарско наблюдение и спазване на всички мерки за оказване на незабавна медицинска помощ съгласно установен протокол.

Доста подобни са наблюденията на Vázquez-Cortés S, Robledo Echarren T, Bartolomé B et al. относно регулярно провеждания прик-тест с екстракт от котешки пърхот, което тогава е довело до анафилаксия с хемодинамични последици. Тяхната препоръка е, че въпреки че прик-тестът е безопасен диагностичен метод, той трябва да се извършва на места, оборудвани подходящо за овладяване на анафилаксия, и то от обучени специалисти [200].

Причинителите на алергични реакции трябва да продължават да се търсят въпреки отрицателните резултати от някои от изследванията. В някои случаи наблюдаваната реакция може да не е точно алергична, а да се дължи на страх от негативен личен опит в миналото, ваговазална реакция или реакция от не толкова пречистени латексови алергенни екстракти, субективни оплаквания на пациента (от орална лигавица) не трябва да се подценяват. Дължни сме да предприемем всички незабавни мерки за осигуряване безопасността и здравето на пациента.

На пациентите трябва да бъдат дадени подробни насоки и информация за различните източници на латекс в заобикалящата среда – дентално-медицински продукти и продукти за бита, както и как да реагират адекватно при поява на първите симптоми на изява на алергична реакция.

Епикутанният тест (пач-тест) е основен метод за установяване на контактна алергия (забавен тип свръхчувствителност, IV от класификацията на Coombs & Gell) към материали, прилаган в дерматологията, общата алергология и денталната медицина. Той се извършва за диагностициране на свръхчувствителност към контактни алергени, каквито са повечето медикаменти и материали в денталната практика и е задължителен диагностичен метод за потвърждаване на диагнозата алергичен контактен дерматит. Доказването на кожна свръхчувствителност към добавките в латексовите продукти, използвани в денталната медицина става чрез използване на специфични алергени/хаптени.

Епикутанното тестване се извършва с избрани, стандартизирани хаптени за диагностициране на контактна свръхчувствителност. Те се поставят в IQ-Ultimate™ хипоалергенни пластири с по 10 „камерки” на всеки; тези пластири са еластични, транспарентни и водоустойчиви. Хаптените и пластирите са изработени от шведската фирма „Chemotechnique Diagnostics“, (IQ-Ultimate™ Patch Test Units, Vellinge, Sweden).

Целта на епикутанния тест е в контролирани условия да се провокира микроалергична реакция върху малка, ограничена част от кожата на пациента. Хаптенът за диагностика се дозира в нетоксична концентрация и се съхранява в полипропиленова спринцовка (5 мл.) в хладилни условия (4°- 8°C). Малко количество от него (25µl) се поставя в инертна полиетиленова камера на хипоалергенния пластир, който се залепва върху кожата на гърба (между гръбначния стълб и ръба на скапулата) или ръката, за да се определи наличието на сенсibiliзация. Кожната повърхност, върху която се залепва пластирът с хаптените трябва да бъде светла, без пигментации, тен, разранявания, уртикария/екзема, без татуировки, обилно окосмяване, невуси и други, тъй като те биха попречили на правилното отчитане и интерпретиране на резултатите от изследването.

Епикутанното тестване се извършва по класическа методика на Jadassohn & Bloch за диагностика на контактна алергия. Хипоалергенните пластири с алергените престояват на гърба на пробантите 48 часа. Отчитането на пробите се извършва 1 час след разлепване на пластира и след отзвучаването на рефлекторния еритем, като отчитането на резултата става с отбелязването на (+) и (-), а степента на реакцията - със съответния брой плюсове. Като отрицателна контрола при епи-теста се използва празна камера.

Отчитането на резултатите се извършва според изискванията на International Contact Dermatitis Research Group, както следва:

- (+?) - **съмнителна реакция** - наличие на лек еритем;
- (+) - **слабо положителна реакция** - лек еритем и едем, възможно е наличието на единични папули/везикули;
- (++) – **силно положителна реакция** - налице са еритем, инфилтрат, папули и единични малки везикули;
- (+++) - **изключително силна положителна реакция** – има силно изразен еритем, инфилтрат, многобройни папули и везикули, були или генерализирана реакция;
- (-) – **отрицателна реакция**
- **IR - иритативна реакция** - отшумява скоро след разлепването на пластира;

Разграничаването между алергична и иритативна реакция е изключително важно. Иритативната реакция е най-силно изразена непосредствено след отстраняването на пластира и постепенно отшумява. Специфичните механизми на провокираната микроалергична реакция се развиват в продължение на няколко дни и често отчитането ден-два след разлепянето на пластира може да даде по-силна реакция, отколкото отчитането след непосредствено разлепяне. Isaksson et al. препоръчват отчитане на 3-я, 4-я

и 7-я ден заради късната поява на алергична реакция. Препоръчително е да се извършват късни отчитания в случаите, когато има съмнение за контактна свръхчувствителност, но на 2-я или 3-я ден не се отчита положителен резултат, както и при съмнение за интраорална свръхчувствителност [97, 184].

9. In-vitro влияние на алергените върху клетъчна култура чрез проследяване ефектите на пролиферация, цитотоксичност, апоптоза и клетъчна метаболитна активност.

Препаратите, използвани за диагностика, трябва да са преди всичко в подходяща концентрация, за да нямат цитотоксично действие, да не предизвикват директна клетъчна смърт, в това число и апоптоза.

Апоптоза е процесът на програмирана клетъчна смърт, който основно се характеризира с ясно разграничими морфологични характеристики и енергетично зависими биохимични механизми. Счита се, че тя е съществена част от различни процеси, включващи нормалното клетъчно отмиране, правилното развитие и функциониране на имунната система, хормонално зависимата атрофия, ембрионалното развитие и химично индуцираната клетъчна смърт. Нарушения в процеса на апоптоза водят до развитието на различни състояния, включително невродегенеративни заболявания, автоимунни болести и различни видове рак [2, 188].

Цитотоксичността се отнася до способността на химичните агенти да увреждат или директно да унищожават живите клетки, включително генетичния им материал. В резултат на това клетките могат да претърпят некроза (спонтанна клетъчна смърт) и да загинат бързо поради клетъчен лизис или могат да спрат да растат и да се делят. Цитотоксичните вещества също ускоряват апоптозата [76].

Много важно е правилното определяне на степента на виталност на изследваните клетки, както и отдиференциране на апоптотичните клетки от тези, които вече са претърпяли некроза. Това се извършва посредством флоуцитометрия и използването на определени багрила, прилагайки модифицирани методики, за да бъдат избегнати получаване на фалшиво-положителни резултати [47, 156, 203].

В научаната литература не са открити в изследвания за метаболитното въздействие на латексови диагностични препарати върху клетъчни култури. Тези съвременни диагностични методи са подробно проучвани в голямата докторска работа на Денчева относно тестовете на дентални хаптени по групи (каналопълнежни средства, obturationни материали, метални сплави) върху стволови клетки от апикална зъбна папила [1].

10. Мерки за превенция на латексовата алергия

Nucera E et al. (2020) обобщават данните от литературата и посочват, че мерките за справяне с латексовата алергия включват 4 приема: превантивни мерки за намаляване на експозицията спрямо естествения латексов протеин за предотвратяване на сенсibiliзацията на податливи рискови групи от населението; симптоматично лечение, имунотерапия и анти-IgE терапия [131]. Авторите потвърждават отново заключенията на други свои колеги – а именно, че превантивните мерки се явяват „златен стандарт“ в лечението на пациенти с латексова алергия [24, 141]. Те включват използването на латексови ръкавици без пудра и с намалено съдържание на латексови протеини, както и използването на синтетични ръкавици от алтернативни материали.

Международните производители на ръкавици също прилагат определени мерки за намаляване на съдържанието на латексови алергени в крайните продукти, чрез прилагане на нови протоколи в производствения процес, които да задоволят както нуждите на потребителите, така и регулаторните изисквания. Това включва депротеинизация и пречистване чрез добавяне на протеолитични и/или повърхностноактивни ензими, процес на хлориране и високотемпературно последващо измиване [46, 211]. Произвеждат се ръкавици без акцелератори, в съответствие с новите изисквания – от полихлоропрен, нитрил, полиизопренови термопластични еластомери или след промиването биват потопявани в силно алкални разтвори [211]. Въпреки наложените мерки за ограничаване на използването на латексови изделия и ръкавици, тяхната употреба не е напълно забранена, тъй като не могат да бъдат осигурени чрез алтернативни продукти съответната еластичност, тактилно усещане, осигуряването на адекватна защитна бариера срещу инфекции, устойчивост срещу пропускливост за различни биологични течности и тяхната цена [24, 42].

Провеждани са различни изследвания относно ефекта от прилагането на мерки за намаляване на сенсibiliзацията към латекс чрез използването на латексови ръкавици без пудра. Според Raulf (2020) обаче такива са провеждани само сред здравни работници във високо индустриализирани страни в Европа и Северна Америка [153]. В развиващите се страни обаче, както и в тези, в които превантивните мерки все още не са добре застъпени, латексовата алергия продължава да бъде сериозен обществен здравен проблем [33].

Други превантивни мерки се основават на технологичните изследвания за получаването на потенциални алтернативни източници на ръкавици от естествен каучук, като се използват растителни видове на мексиканския храст гуаюле, който не е ботанически свързан с *Hevea brasiliensis*, но съдържанието на протеин е по-малко от 1% и не показва наличие на кръстосана реактивност с *Hevea* латексови алергени [44].

Поради опасността от възникването на тежки алергични реакции или дори животозастрашаващи ситуации при сенсibiliзирани към латекс пациенти с подозирана или доказана алергия към латекс, лекарите и учените продължават да оптимизират препоръките относно лечението на такива пациенти, както и работната среда на дентално-медицинските специалисти, помощния персонал и студентите. Все още не съществува научно изпитано лечение на латексова алергия, протичаща по I или IV тип, а най-добра остава превенцията и избягването на контакт с латексови продукти. Част от препоръките са споменати от Safadi GS (1996), допълвани от Kumaresan R et al. (2021) [102, 162]:

1. Важна стратегия за превенция на работното място е повишаване на осведомеността и провеждането на различни образователни инициативи сред здравните работници. Медицинските специалисти трябва да познават добре видовете алергични реакции към латекс – бърз и забавен тип свръхчувствителност, клиничните изяви, рисковите фактори за развитие на такива при пациентите и при професионално експонираните лица;

2. Всеки, който има анамнеза за прекарани бърз тип алергични реакции, изявени със симптоми като сълзотечение, назална конгестия, кихане, кашляне, хриптене, понижаване на кръвното налягане, замайване, астматични прояви, шок – развиващи се минути след контакта с латекс, трябва да избягват всякакъв контакт с латексови продукти;

3. Пациенти, за които се подозира, че са алергични към латексови ръкавици, кофердам, чашки или ортодонтски гумени ластици, както и такива със Spina bifida или уро-генитални аномалии, са суспектни за развитие на животозастрашаващи състояния при контакт с латексови продукти. Поради това денталните и медицински процедури трябва да бъдат извършвани с безлатексови материали и консумативи;

4. Всяка прекарана алергична реакция към латексови продукти трябва да бъде подробно описана в медицинското досие на пациентите, подобно на данните за медикаментозна алергия или свръхчувствителност към локални анестетици – оплаквания, клинични симптоми, проведени тестове и съответно лечение, провокиращи алергени и др.

5. Пациентите, които са преживели бърз тип алергични реакции към латекс трябва да носят обозначителна грива, огърлица, картонче и др., както и комплекти за инжектиране на съответни лекарства от самия пациент при възникване на спешен случай (подготвени от самия пациент или готови китове, напр. AnaPen, EpiPen);

6. В болниците и денталните кабинети/клиники трябва винаги да има безлатексови ръкавици, материали и консумативи за лечението на пациенти, които са високорискови за развитие на алергични реакции към латекс;

7. Пациентите с латексова алергия трябва да бъдат приемани за лечение първи за деня, рано сутрин, след щателна дезинфекция и проветряване, когато въздухът в помещенията и подовете все още не са наситени с латексови частици, които биха попаднали там при смяната на ръкавиците между пациентите;

8. Работните помещения и повърхности трябва да бъдат почиствани често, за да бъде избегнато попадането на латексови частици върху тях;

9. Вентилационните филтри и системи да бъдат проверявани и подменяни често;

Това са и най-общите препоръки, които ние даваме на пациентите при установяване на алергия към каучуковите продукти и за които е необходимо създаването на „безлатексова обстановка“ в денталния кабинет. Включват се въздушните филтри и тези пациенти се приемат рано сутрин, първи, при ниско ниво на латексови протеини във въздуха. Пациентите, имащи анамнеза за алергия към латекс могат да приемат предварително (като антиалергична подготовка) антихистаминови медикаменти, а денталният екип трябва да бъде в готовност за оказване на спешна помощ при денталното лечение - прилагане на адреналин и други лекарства (съгласно протоколи за справяне с животозастрашаващи алергични/ анафилактични реакции) [182].

През 2019г. Stinkens et al. насочват вниманието на специалистите към факта, че съществуват разнопосочни и объркващи препоръки, давани от някои научни общества относно безопасността на пациентите с латексова алергия по време на хирургични интервенции [181]. Според препоръките на Американското анестезиологично общество, високорисковите пациенти трябва да бъдат планирани за интервенции в началото на работния ден и в операционни зали, които не са била използвани поне 3-6 часа преди това [10]. В противовес на това, според Австралийското общество по клинична имунология и алергия няма нужда от подобно планирано провеждане на операциите, тъй като всички латексови ръкавици с пудра са отстранени от операционните зали и са заменени с латексови ръкавици без пудра и с ниско съдържание на латексови протеини [14]. Stinkens et al. се придържат към препоръките на последните и смятат, че по този начин пациентите с латексова алергия могат да бъдат лекувани безопасно, без да се налага прилагането на специално планиране на интервенциите [181].

Вторичната превенция на латексовата алергия е насочена към различни процедури, които да предотвратят развитието на алергични реакции у сенсibiliзирани или алергични пациенти, включващи премедикация преди провеждането на каквито и да били рискови манипулации, както и осигуряването на безлатексова среда в работните помещения. Това обаче не винаги е възможно поради многообразието от латексови продукти, както и наличието на кръстосана реактивност между латекса и различни плодове и зеленчуци [34].

Като обобщение на препоръките за вторична превенция в научната литература се посочва, че най-добре би било използването на безлатексови ръкавици, катетри и алтернативни продукти, направени от силикон, пластмаса или винилови такива. В допълнение, пациентите, които някога са преживели алергични реакции по време на хирургични или медицински процедури, трябва да носят обозначителни медицински гривни или огърлици, да носят в себе си стерилни безлатексови ръкавици за спешни случаи и да могат да си поставят адреналин. Данните за латексовата алергия трябва да

бъдат отразени в техните медицински досиета в детските градини, училище, на работното място. При нужда да бъде извършвана консултация с алерголог, който да оцени потенциалните рискове и да бъдат дадени препоръки за предпазване от развитието на тежки на алергични реакции по време на предстоящи медицински интервенции – при нужда да бъде назначена съответна предоперативна медикаментозна подготовка. Също така алергичните пациенти трябва да разполагат със списък на безлатексови алтернативи на различни продукти от болничната среда, както и в домовете, кръстосано реагиращи с латекс плодове и зеленчуци, както и скрити източници на естествени латексови протеини [45].

Изключително важно е да се провеждат редовно и своевременно разяснителни кампании, които повишават осведомеността на пациентите и професионално ангажираните лица относно алергията към латекс - симптоми, начини на превенция и как да реагират при спешни случаи, както и наличните безлатексови алтернативи на различни медицински консумативи и продукти от бита. Това може да се постигне и с разпространението на брошури, листовки, създаване на пациентски групи за обучение и споделяне на опит, различни информационни кампании в социалните мрежи, посветени на този значим медицински проблем – както такива се провеждат в някои държави.

Въпреки че превенцията е водеща в лечението на пациенти, страдащи от латексова алергия („златен стандарт“) [154], срещу развитието на алергични реакции към латекс единственото етиологично лечение се явява имунотерапията и в тази връзка са правени опити за лечение на базата на алерген специфична имунотерапия, подобно на лечението на инсект-алергия или сенна хрема.

Първото изследване относно десенсибилизация на пациенти с латексова алергия, принадлежащи към рискови групи, е направено чрез перкутанно приложение [135]. През 2002г. Patriarca G et al. предложили метод за десенсибилизация чрез продължително и увеличаващо се експониране спрямо действието на латекс чрез ежедневно носене на латексови ръкавици. В края на тази десенсибилизация, с цел поддържане на постигнатия резултат, пациентите трябвало да носят латексови ръкавици на двете ръце, в продължение на 60 минути, три пъти седмично. Предложеният перкутанен начин на приложение е докладван като абсолютно сигурен и без наблюдавани странични ефекти (въпреки че на няколко пациенти е приложено лечение) [143].

Първият опит за подкожна имунотерапия на латекс алергия се извършва през 1999г. от Pereira et al. върху 31-год. пациентка, която е професионално експонирана на действието на латексови продукти. Лечението се извършва до максимално поносимата доза и въпреки че е ефективно, са докладвани някои системни реакции по време на приложението [148].

През 2000г. Leynadier et al. провеждат рандомизирано, мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване върху 17 пациенти и макар че то е оценено като ефективно, е съобщено за по-висока честота на системни реакции в активната група, дори

и по време на поддържащата фаза [109]. Данни за висока честота на странични реакции, включително и анафилаксия, се съобщават и от други автори - Tabar et al. (2006) докладват за наличие на системни реакции при 81.8% от пациентите в активната група срещу 16.7% от тези в плацебо групата [167, 192]. Поради тези резултати субкутанният начин на приложение на латексовата десенсибилизация бива прекратен [131].

Nucera E et al. описват през 2001г. случай на пациент с латексова алергия, който след провеждането на 3-дневна ускорена SLIT (сублингвална имунотерапия) може да понася 1 час. мукозен и 6 часа кожен провокационен тест с латекс [134].

След това са описани редица подобни опити със SLIT. През 2002 г. Patriarca et al. изследват 24 пациенти в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Двете групи пациенти са подложени на 4-дневен ускорен протокол за десенсибилизация, следван от поддържаща терапия в продължение на 3 месеца. След този период, толерантността спрямо експозицията към латекс (потвърдена от специфични провокационни тестове с латекс) била значително подобрена при всички пациенти в групата на SLIT, в сравнение с плацебо групата и са съобщени само слаби локални реакции [144]. Тези резултати показват, че SLIT може да се използва като сигурен и ефективен метод за лечение на латексова алергия.

В друго изследване на Cisterò Bahima et al. [40] от 2004 г. 26 пациенти алергични към латекс са лекувани с екстракт за сублингвално приложение (SLIT Latex; ALK Abello). Прилагат ускорена схема на лечение, като поддържащата доза се достига за 9 седмици. Докладвано е значително подобрение на реактивността спрямо кожна провокация, но при 46.2% е регистрирана поне една системна реакция. Тези доказателства, заедно с по-нататъшните, въпреки редки съобщения за анафилаксия, предполагат, че индукционната фаза трябва да се извършва под лекарско наблюдение [12].

Nettis et al. през 2007 г. включват 40 възрастни пациенти с астма или уртикария в рандомизирано проучване с ултраускорен, двойносляп, плацебо-контролиран протокол за SLIT със SLIT-Латекс екстракт [126]. След 12-месечна фаза на поддръжка пациентите преминават кожни провокационни тестове и се отбелязва статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо групата. Само за трима пациенти в активната група се съобщава за локални странични реакции, потвърждаващо общата безопасност на SLIT за лечение на латексова алергия. Други данни в литературата също потвърждават дългосрочната ефективност и безопасност на латексовата имунотерапия за деца [20, 22, 136].

Извършвани са още изследвания от Nucera E et al. (2008) , които доказват безопасността и поносимостта на ускорени 2- и 3-дневни протоколи за SLIT, в които не се съобщава за системни или локални реакции [137].

През 2011г. Buyukoturk et al. изследват здравни работници, които показват наличие на симптоми на латексова алергия въпреки опитите за избягване на контакта с алергените. Отново е доказана безопасността и сигурността на латексовата SLIT [32].

Това се потвърждава и от Lasa Luaces et al. през 2012г., когато те изследват 23 деца с латексова алергия. След 12-месечна SLIT се наблюдават някои имунологични промени, които могат да бъдат използвани за предвиждане на клиничната ефективност от провежданото лечение и възможния изход. Въпреки че са наблюдавани някои серологични промени и намаляване на реактивността към латекс на 6-я месец, резултатите от изследването не показват значителни статистически значими промени в IgE и IgG4 [104].

Най-скорошно изследване относно латексова сублингвална имунотерапия представя наблюдението върху 76 възрастни пациенти с алергия към естествен латексов протеин, които са подложени на SLIT за период на активно лечение от 3 години. След края на десенсибилизацията се отбелязва значително снижаване на нивата на латекс-специфични IgE антитела и в съответствие с литературни данни – намаляване на симптомите и резултатите от проведените провокационни тестове, но нивата на IgG4 не са променени [132].

В научната литература обаче се описват и случаи, при които липсва ефект от проведената десенсибилизация. Така например Morfin Maciel et al. (2008) представят случай на момче, което въпреки проведената алергенна имунотерапия за латекс алергия, преживява анафилаксия след проверка на летище, извършена с латексови ръкавици [123].

Gastaminza et al. (2011) докладват, че няма значима разлика в резултатите от специфичните провокационни тестове, както и в *in vitro* изследванията 1 година след провеждането на латексова SLIT, с изключение на %-намаляване на активирането на базофилите както в активната група след 2г. терапия, така и в плацебо групата след 1-годишно лечение [65].

В литературата рядко се описват дългосрочни усложнения вследствие провеждането на латексова SLIT. Показателен обаче е случаят на 38-годишна жена, която развива значителна дисфагия, киселини, парене зад гръдната кост и диспепсия 3 години след поддържащата фаза на имунотерапията. Ендоскопското изследване на хранопровода и биопсиите показват, че се касае за еозинофилен езофагит. Състоянието се подобрява 3 месеца след прекъсване на SLIT. Този случай потвърждава и резултатите от някои други орални или сублингвални имунотерапии [6, 138].

Към съвременните подходи в лечението на латексова алергия трябва да се спомене и Anti-IgE терапията чрез приложението на Omalizumab, който се оказва клинично ефективен за лечение на пациенти с алергична астма и хронична спонтанна уртикария [84, 212]. В тази връзка някои автори проучват ролята му в лечението на алергията към естествения латексов протеин. Leynadier et al. (2004) провеждат рандомизирано, двойно-слapo, плацебо-контролирани изследване, чиито резултати показват статистически значимо намаляване на конюнктивалния и кожен отговор спрямо латекс след лечение с omalizumab [108]. Di Leo et al. (2019) докладват за наблюдавано подобрение на контактната уртикария, предизвикана от латекс при пациент с неконтролирана хронична

спонтанна уртикария [52]. Nucera et al. (2020) също потвърждават подобни открития [131]. Aguanno A et al. (2020) описват случай на пациент с астма, алергичен към латекс, който след лечение с omalizumab не показва клинични симптоми след какъвто и да е случаен контакт с латекс [13]. Употребата на omalizumab може да бъде разширена като допълнение на латексовата имунотерапия. Използването им в комбинация показва обещаващи резултати в лечението на хранителната алергия и алергия към ухапвания от отровни змии, особено що се отнася до намаляване на страничните реакции [49].

В потвърждение на успешното лечение на сериозна латексова алергия посредством прилагането на специфична имунотерапия през 2003г. е докладван следният клиничен случай. Пациентите са били 3 жени с тежки симптоми на алергия към латекс от работното място и 13-годишно момче със Spina bifida, което е преживяло 9 предишни операции, но се нуждае от още такива в бъдеще. Всички 4 пациенти показали положителни резултати от прик-теста с латексов алерген, доказано е наличието на специфични IgE към латекс (CAP-RAST, Pharmacia-Upjohn, Sweden - клас 3 при трите жени и клас 4 при момчето), с което е демонстрирано наличието на сенсibiliзация при изследваните лица. Всички те са подложени на специфична имунотерапия (SIT) с воден екстракт от латекс (ALK-ALK-ABELLO SA, Spain), прилаган подкожно в болницата по модифицирана ускорена схема. Достигнатата поддържаща доза е 0.35_g протеин. По време на лечението само при един пациент се развива системна реакция 40 минути след въвеждането на по-висока доза, но състоянието бързо е овладяно с прилагането на съответно лечение. След достигането на поддържащата доза, трите жени остават безсимптомни на работното си място, а провокационният тест с ръкавица е отрицателен. Съобщава се, че 2 месеца след достигането на поддържащата доза, 2 от жените намаат никакви симптоми, а третата проявява само умерени симптоми на риноконюнктивит. Момчето е подложено на хирургична операция без развитие на алергична реакция. Авторите наблюдават намаляване на кожната реактивност на всички пациенти спрямо латекс при провеждане на прик-тест. Те правят извода, че специфичната имунотерапия (SIT) с латекс може да бъде високо ефективна, сигурна и добре понасяна от пациентите при използване на тази доза на алергенния екстракт [147].

Подобни положителни резултати от специфична сублингвална имунотерапия (SLIT) са документирани и от Bernardini R et al. (2006). Те провеждат сублингвална имунотерапия с латексов екстракт върху група от педиатрични пациенти, като е извършено двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване [19]. В изследването са включени 26 деца на възраст между 4-15 години с алергия към естествен латексов протеин, имащи кожни и/или респираторни симптоми, включително ОАС към плодове, съдържащи кръстосано реагиращи алергени. От тях на 12 деца е даден търговски екстракт на латексов протеин, на 8 деца – плацебо, а останалите 6 са използвани като контроли. По време на специфичната десенсибилизация е използван провокационен тест с ръкавица за проследяване на кожните и системни изяви, предизвикани от контакта с латексовия

алергени и 3, 6, 9 и 12 месеца по-късно. Също така са проследявани и оралните алергични симптоми. В резултат на провежданото лечение не са регистрирани никакви странични ефекти, в нито един пациент. Авторите наблюдават значително подобрение на симптомите при пациентите, получаващи SLIT още на 3-я месец и 1 година по-късно. При пациентите, получаващи плацебо, е отбелязано значително подобрение на 9-я месец от започване на лечението и на 12-я месец. Също така е регистрирано увеличение на броя на храните, които тригерират ОАС в плацебо-групата и контролната група, но не и при пациентите, получаващи активно лечение. По този начин латексовата SLIT се оказва ефективно и безопасно лечение за деца с латексова алергия.

Същият екип от изследователи доказва по-късно, че SLIT с латексов протеин е ефективно лечение на латексова алергия и след провеждането на 3-годишна десенсибилизация – провокационният тест с латексова ръкавица е отрицателен, размерите на папулата и еритема от прик-тест намаляват на 2-та и още повече на 3-та година от лечението, а нивата на алерген специфичните IgE-антитела са значително снижени 3г. след началото на SLIT [21].

Nucera et al. (2020) обобщават, че алергията към естествения латексов протеин все още представлява значим здравен, социален и финансов проблем за съвременното общество [131]. Въпреки че разпространението на латексова сенсибилизация към латексовия протеин е значително снижено в развитите страни през последните години, латексовата алергия остава значим проблем, особено сред определени професионални групи. Липсата на данни и подходящи превантивни мерки в развиващите се страни означава, че проблемът с латексовата алергия все още се подценява. Друг аспект на този проблем представляват разнопосочните и неуеднаквени препоръки за първична превенция, което изисква осъвременяване на международните ръководства в близките години - що се отнася до сигурността на пациентите в операционните зали.

Hu K et al. (2020) насочват вниманието към факта, че по време на пандемията COVID-19 през 2020г. най-лесният начин за предпазване от заразяване, наред с използването на други лични предпазни средства, остава употребата на еднократни ръкавици, най-често латексови. Повсеместното им използване както от здравните работници, така и от обикновени хора може да влоши или да предизвика отново появата на алергия към естествените латексови протеини, което се отбелязва в някои епидемиологични проучвания от този период [77]. Производството и използването на алтернативни синтетични ръкавици в този момент не е напълно регулирано, защото за да се подпомогне и да се гарантира наличието на тези средства за защита, FDA не възразява срещу разпространението и използването на ръкавици, които не отговарят на регулаторните изисквания. Имайки предвид тези съображения, авторите акцентират, че може да се очаква предстоящо увеличение на пациентите с латексова алергия. Те се надяват, че информирането на населението в световен мащаб относно латексовата алергия може да снижи риска от увеличаване на заболяемостта от латексов алергия, а това

представлява първа стъпка в посоката да не бъдат забравени „уроците“ от 80-те и 90-те години на 20-те век. В допълнение на това се припомня, че в САЩ няма налични екстракти за SLIT в търговската мрежа, а в Европа производството на такива е забавено от производителя ALK Abello. Нови научни изследвания трябва да бъдат извършени в посока десенсибилизация на алергични пациенти посредством перкутанни методи, които са ефективни и безопасни, но за които все още няма достатъчно проучвания. Същото се отнася и до приложението на omalizumab като допълнение на лечението чрез имунотерапия – необходими са допълнителни изследвания върху голям брой пациенти, за да се докажат ползите от това ново приложение на препарата, както и да се оцени запазването на толерантността към латекс след прекъсване на лечението [131].

Единственото етиологично и даващо резултати лечение на латекс алергията, е специфичната десенсибилизация. Прилаганите ускорени протоколи за лечение доказват, че ефективните дози на латексова SLIT могат да бъдат достигнати бързо и безопасно. Все още съществуват някои ограничения поради многообразието на клиничните изяви на латексовата алергия и включването в проучванията на пациенти с различни симптоми, които биват подлагани на специфични провокационни тестове. В допълнение на това се посочват малките размери на представителната извадка в изследванията. Липсват дългосрочни данни или доклади, които показват продължителната ефикасност след спиране на SLIT [145]. Авторите посочват, че имунотерапията на латексовата алергия е единственият етиологичен метод за лечение на пациенти в риск, които не могат да избягват контакт с алергена. Този вид терапия се характеризира с много ниска честота на странични реакции, добро сътрудничество от страна на пациентите и висока успеваемост. В края на провежданата имунотерапия почти всички пациенти са способни да носят латексови ръкавици, да бъдат подложени на медицински прегледи или хирургични интервенции и да се намират в среда, където има латекс. Въпреки докладваната поносимост на имунотерапията, нейната безопасност трябва да продължава да бъде наблюдавана и точно поради тази причина е необходимо провеждането на допълнителни изследвания в тази област - относно дългосрочната толерантност, безопасност и ефикасност, а също така и прецизиране на дозите за поддържаща терапия, тъй като литературните данни показват голямо разнообразие.

11. Нерешени проблеми

Въпреки множеството научни изследвания по темата с латексовата алергия, все още съществуват редица нерешени проблеми, свързани с изявите, както и методите за диагностика на един от професионалните алергени с огромно значение за дентално-медицинския персонал, а именно латексовият протеин. Това доведе до определяне на целта на настоящия дисертационен труд.

В научните среди липсва единно становище относно проявенията на свръхчувствителността към латекс - по I-ви тип, дължаща се на естествения латексов протеин, или по IV-ти тип - като реакция на кожата (алергичен контактен дерматит) спрямо съдържащите се в латексовите продукти акцелератори, пластификатори, забавители, антиоксиданти и др.

Все още в България липсва стандартизиран алергенен препарат за диагностика на бърз тип алергична реакция, предизвикана от латексов протеин и протичаща по I тип алергична реакция от класификацията на алергичните реакции по Coombs&Gell.

Налага се да бъде прецизирано кое се приема за истинска алергична реакция към латекса, а не е токсична такава и има ли по-безопасен начин за доказването ѝ с друг тип изследвания, например на клетъчно ниво.

В диагностичен план остава нерешен въпросът кой метод или комбинация от такива са най – оптимални за доказването на латексова алергия във всичките ѝ аспекти.

Поради това, че лицата с изразени респираторни, кожни или генерализирани прояви спрямо различните добавки и латексов протеин могат да имат разнообразни оплаквания, те трябва да бъдат диагностицирани навреме с различни видове тестове. Така ще бъдат предложени по-ясни стратегии за избягване на алергена, както и за справяне с последствията от контакта с него.

IV. ЦЕЛ

Да се изследва наличието на сенсibiliзация към латексови продукти и техни добавки сред професионално експонирани лица (лекари, лекари по дентална медицина, студенти по дентална медицина) и пациенти чрез няколко диагностични метода.

Работната хипотеза е да се изследва възможната положителна корелация между прилаганите методи за диагностика.

V. ЗАДАЧИ

За изпълнение на така формулираната цел са поставени следните **задачи**:

1. Да се разработи стандартизиран алергенен екстракт на латексов протеин за прик-тест съвместно с Лаборатория по Алергия към НЦЗПБ, гр. София.
2. Да се изследва влиянието на разработените латексови алергени върху стволони клетки от апикална зъбна папила SCAP чрез оценка на пролиферативния, цитотоксичния, апоптотичния ефект и на клетъчната метаболитна активност.
3. Да се изследва наличието на сенсibiliзация спрямо латексови протени, водещи до развитието на бърз тип алергична реакция чрез:
 - 3.1. Разработване на анкета, целяща да установи наличието на симптоми при контакт с латексови продукти сред професионално експонирани лица;
 - 3.2. Изследване на специфични IgE-антитела към латекс чрез серологично изследване (in vitro диагностичен тест) - флуорометричен имуноензимен метод (FEIA), наречен ImmunoCAP Phadia, основаващ се на принципите на метода ELISA (“сандвич“ имуноензимен метод) за установяване количеството на специфични IgE-антитела към латекс.
 - 3.3. Изследване на сенсibiliзация спрямо латексови протеини чрез прик-тест;
 - 3.4. Изследване на наличието на сенсibiliзация спрямо определени хранителни алергени и полени като изява на кръстосана реактивност и наличието на „latex-fruit syndrome“.

4. Да се изследва наличието на сенсibiliзация към определени компоненти, използвани при преработката на суровия каучук за получаването на различни латексови продукти чрез епикутанен тест (patch-test).

VI. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал и Методи по задача 1:

1.1. Подбор на латексови продукти и консумативи за екстракция на латексов белтък и разработване на два вида латексови алергени по методиката на НЦЗПБ – такива, които най-често се срещат в денталната практика. Като изходна суровина са използвани латексови ръкавици с пудра, платна за кофердам, полирни гумички, ортодонтски ластиси и др., използвани в ежедневната работа на студентите и лекарите по дентална медицина във ФДМ-София.

В процеса на работа бяха създадени за първи път в България два комбинирани латексови алергенни екстракта за прик-тест, в съвместно сътрудничество с колегите от Лаборатория по Алергия към НЦЗПБ, гр. София. Единият комбиниран латексов екстракт е получен по метода на изпаряване и концентриране на разтвора (Латекс С), а другият - чрез процес на лиофилизация (Латекс L).

1.2. Методика на изготвяне на алергени за диагностика от латекс:

Латекс С е изготвен след 10 % екстракция на изходната суровина (латексови ръкавици, платна за кофердам, ортодонтски гумени ластиси, полирни гумички, стопери от карпули, съдържащи локални анестетици) със солеви разтвор на Соса. Така полученият екстракт е подложен на 4-кратна обемна концентрация.

В хода на стандартизацията се проведеха предвидените от стандартните процедури при изготвяне на алергенни препарати за диагностика тестове за: рН на екстракта; съдържание на фенол; тестове за стерилност и липса на абнормна токсичност.

Латекс L е изготвен след 10 % екстракция на суровината със солеви разтвор на Соса. Така полученият екстракт е подложен на лиофилизация и 4-кратна концентрация чрез разтваряне на сухия остатък със стерилен разреждащ разтвор.

Използваният разтворител представлява 50% глицеринов разтвор на Соса.

За определяне на общата алергенна активност на двата алергенни екстракти от латекс е използван метода на кожна алергометрия с хистаминов стандарт.

За доказване на специфичността на експерименталните препарати от латекс, при група от 21 доброволци (11 – здрави неалергични индивиди; 5 пациенти, сенсibiliзирани към тревни полени и 5 – към микрокърлежи в домашния прах) са извършени кожно-

алергични тестове чрез убождане (Prick test) с 3 разреждания на съответния екстракт (неразраден, разреден двукратно и разреден трикратно) в обем 0.05 ml на воларната страна на предмишницата. Успоредно се прилагат отрицателна и положителна контрола (**Хистамин 1 mg/ ml**). Получените реакции се отчитат на 20 мин. според размера на папулата и еритемата.

На базата на извършените тестове се определи разреждането на основните разтвори (ОР) на алергенните екстракти и се изготвиха диагностични алергенни препарати от латекс с концентрация **1000 BU/ml**, които впоследствие се използваха в проучването.

Лабораторията по Алергия към НЦЗПБ е сертифицирана за изработка на алергени. Тя е единствената подобна лаборатория на територията на град София, съответно България. ФДМ-София в лицето на екипа от специалисти по Дентална клинична алергология в Катедра „Образна и орална диагностика“ има дългогодишно съвместно сътрудничество с тях и това е основният мотив да се обърнем към Лабораторията по Алергия за разработване на комбинирани латексови алергенни екстракти за извършване на прик-тест.

2. Материал и Методи по задача 2:

➤ Използвана е клетъчна култура (мезенхимни стволови клетки) от апикална зъбна папила.

➤ Използвани са изготвените 2 експериментални алергенни препарата за диагностика от латекс – Латекс С и Латекс L.

- Приложен е методът флоуцитометрия със съответните търговски китове:
 - MTT Cell Proliferation Kit
 - Annexin V Apoptosis Kit [FITC]
 - IDO DuoSet Kit
 - Total HO-1/HMOX1 DuoSet IC

Изследването върху стволовите клетки е проведено съвместно с Лабораторията към Катедра биохимия на МФ-София.

Оценката на показателите за пролиферация, цитотоксичност, апоптоза, и клетъчна метаболитна активност са направени в рамките на 48 часа, така че да бъде обхванат периода на имунопатологична реакция от бърз тип I и забавен тип IV по Coombs & Gell.

- **Клетъчна култура стволови клетки от апикална зъбна папила SCAP:**

SCAP бяха изолирани от прясно екстрахирани зъби с незавършено кореново развитие чрез ензимен метод на смилане в разтвор от 3 mg/ml колагеназа тип I и 4 mg/ml

диспаза. Клетките се култивират с Dulbecco's Modified Eagle's Medium, допълнена с 10% фетален говежди серум, пеницилин (100 U/ml) и стрептомицин (100 mg/ml) при 37°C в 5% CO₂. Когато клетките достигнат 80% от сливането, те се субкултивират, като се използва 0,05% трипсин. За целите на това изследване са използвани клетки от пасажии 2 до 4. След това култур~~е~~алната среда беше заменена с разтвора на латексовите алергени. SCAPs бяха инкубирани в продължение на 48 часа. Клетки, култивирани без хаптенни разтвори в същото състояние, се определиха за контролна група.

- **За количествено определяне на пролиферация и цитотоксичност** на клетките използвахме тестов комплект **MTT** на Novus. МТТ методът се основава на превръщането на водоразтворимо МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиев бромид) съединение в неразтворим продукт формазан. Виталните клетки с активен метаболизъм превръщат МТТ във формазан, но мъртвите клетки губят тази способност. По този начин наблюдаването на цветна реакция служи като полезен и удобен маркер за отдиференцирането само на виталните клетки. Измерената абсорбция (590 nm) е пропорционална на броя на витални клетки. Анализът е извършен съгласно инструкциите на производителя.

- **Анализ на клетъчна апоптоза:**

Апоптозата в SCAPs беше изследвана с помощта на търговски кит **Annexin V** на Novus. Изследването се състои в следното: виталните клетки са едновременно Annexin V-FITC и PI (пропидиев йодид) отрицателни; клетките, които се намират в състояние на ранна апоптоза са Annexin V-FITC положителни и PI отрицателни, а клетките, които се намират в състояние на късна апоптоза или мъртви, са едновременно FITC Annexin V и PI положителни. Анализът е извършен съгласно инструкциите на производителя, а флоуцитометричният анализ е проведен от Navios EX Flow Cytometer – Beckman Coulter.

- **Клетъчна метаболитна активност:**

Извърши се количествена оценка на активността на ензимите **Ido** и **HMOX-1** чрез кит за човешки индолеамин 2,3-диоксигеназа/IDO DuoSet на Novus (DY6030-05) и Human Total HO-1/HMOX1 DuoSet IC ELISA комплект (DYC3776-2). Анализите се извършват чрез техниката за количествен сандвич ензим имуноанализ и са извършени съгласно указанията на производителя.

- **Статистически анализ на данни:**

Данните бяха анализирани с t-тест и тест на Уилкоксън като се използва статистически софтуер SPSS – 17.

3. **Материал и Методи по задачи 3 и 4:**

➤ *За реализирането на поставената цел е получена Експертна етична оценка на методологията и документацията по научно изследване на тема „Алергия към латекс в денталната практика“ с Изх.№1521/15.05.2020г.*

➤ Изследването е извършено върху 100 души (над 18г.) – лекари, лекари по дентална медицина и студенти по дентална медицина, помощен персонал и пациенти, които бяха разделени в две групи:

А. Критерии за включване на лицата:

- за първа (I) група: професионално експонирани лица, свързани с дентално-медицинската практика (лекари, лекари по дентална медицина, медицински сестри, студенти по дентална медицина), контактуващи в ежедневието си пряко или чрез средата с различни дентални материали, съдържащи латексови протеини или добавки към латексови продукти, с анамнестични данни за хранителна алергия към животински и/или растителни протеини;

- за втора (II) група: лица, които са професионално експонирани или такива, които в ежедневието си използват различни латексови продукти (ръкавици, презервативи, кофердам и др.), с анамнестични данни за кожни проблеми или нежелани реакции от горни дихателни пътища и очи (алергичен риносинусит и конюнктивит, задух, кашлица) при контакт с латексови изделия, но без анамнестични данни за хранителна алергия към животински и/или растителни протеини.

Б. Критерии за изключване на лицата:

Провеждане в момента на изследването на специфична и неспецифична десенсибилизация или моментно/продължително лечение с противоалергични медикаменти, бременни, лица с декомпенсиран диабет, тиреотоксикоза, ХИВ/СПИН, вирусни хепатити В и С, пациенти на хемодиализа поради остра/хронична бъбречна недостатъчност; пациенти, провеждащи химио-/лъчетерапия поради неопластични образувания; пациенти с тежки психични разстройства, пациенти с автоимунни заболявания, лица под 18 години.

Задължително условие за тестваните лица е да не са приемали противоалергични медикаменти (антихистамини, кортикостероиди) 7 дни преди провеждането на изследванията.

➤ Бяха използвани следните **изследователски методи**:

✓ Социологически (интервю, пряка анкета, изследване на медицинска документация) за установяване на общоалергичния фон на участниците.

✓ Серологично определяне на специфични IgE-антитела към латексов протеин чрез флуорометричен имуноензимен метод (Pharmacia CAP System IgG/ IgG4 FEIA, апарат

ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia), основаващ се на принципите на метода ELISA („сандвич“ имуноензимен метод).

➤ На 100-те пациенти беше взета 3 мл. венозна кръв и беше извършен тест за определяне на специфични IgE-антитела.

✓ Прик-тестове с латексови протеини, хранителни алергени и съответните положителна и отрицателна контроли.

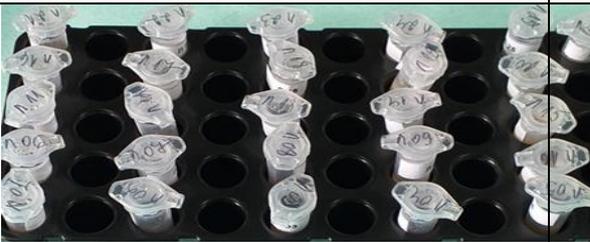
✓ Епикутанни алергологични тестове с подобрени, стандартизирани хаптени на „Chemotechnique Diagnostics“, Vellinge, Sweden.

✓ Статистически методи – извършен е логически оглед и контрол на материалите, предоставени от изследваните лица. Негодните материали са отстранени, а там където е възможно, липсващите данни са заменени със средните стойности на извадката. За обработката на данните е използван статистически пакет *IBM SPSS Statistics 26*.

Получени са едномерните разпределения на изследваните променливи (средни стойности и стандартни отклонения). В съответствие с хипотезите са анализирани двумерни таблици. Приложен е и дисперсионен анализ за установяване на различия между възрастовите групи и групите с различен професионален стаж.

Създадена беше специална анкета, попълвана от всички лица, включени в изследването за латексова алергия. Целта е получаването на информация за медицинското състояние, общоалергичните заболявания, оплакванията на изследваните лица при контакт с латексови изделия, както и наличието на непоносимост/алергични реакции при консумация на определени храни, свързани с латексова алергия. Анкетата е попълвана на български или английски език, за различните респонденти. (*Приложение 1, Приложение 2*)

Табл.2. Етапи на работа при извършване на серологичното изследване на специфични IgE-антитела към латекс

	<p>Фиг.2. Апарат ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia.</p>
	<p>Фиг.3а),б) Разтвори, използвани за стандартизиране, промиване, фиксиране на реакциите, конюгат и набор от „капчета“- използвани при работа с апарат ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia.</p>
	<p>Фиг.4. Проби със серум от пациенти, подготвени за изследване чрез ImmunoCAP 100, Phadia.</p>
	<p>Фиг.5. Серумни проби, заредени в „гнездата“ на апарат ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia.</p>
	<p>Фиг.6. Апарат ImmunoCAP UniCAP 100, Phadia, зареден и подготвен за стартиране на цикъла.</p>



**Фиг.7. Разпределяне на пробите в
съответните „гнезда“ на апарата, преди
стартиране на цикъла**

Прик-тест беше извършен със създадените и стандартизирани алергенни екстракти Латекс С и Латекс L, както и със съответните положителна контрола (Хистамин 1мг/мл.) и отрицателна контрола (50% глицеринов разтвор на Соса), приготвени от Лаборатория по Алергия към НЦЗПБ, гр. София.

Допълнително беше използван и алергенен екстракт от латексов протеин „ALYOSTAL” 100 IR/ml на фирма STALLERGENES S.A., France.

Наличието на сенсibiliзация спрямо определени хранителни алергени и полени в търсенето на кръстосана реактивност и съществуването на „latex-fruit syndrome” беше проучено чрез извършването на прик-тест със следните алергенни препарати от ЛАБОРАТОРИЯ „АЛЕРГЕННИ ПРЕПАРАТИ“, БУЛ БИО-НЦЗПБ ЕООД:

- В 10. Домати
- В 12. Праскови
- В 26. Киви
- Б 26. *Ambrosia artwmsisifolia* - Амброзия
- Б 29. *Artemisia* sp. – Пелин

При извършване на епикутанното тестване от серията Rubber Additives Series R-1000 бяха използвани три хаптена:

- **4,4'-Diaminodiphenylmethane (MDA) 0.5 pet (D-001)**
- **N-(Cyclohexylthio)phthalimide 1.0 pet (C-034)**
- **N, N-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1 pet (DBNPD) (D-017),**

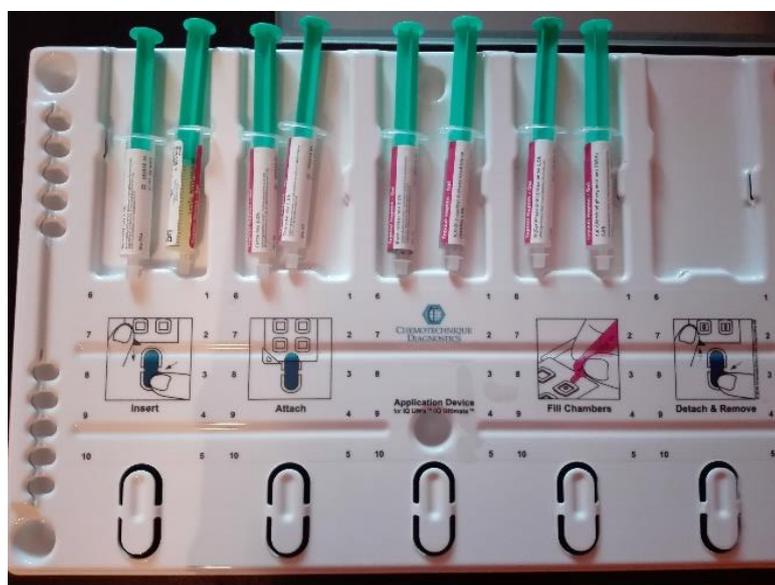
както и комбинираните препарати:

- **Mx-01 S-3, ICB-10, 1.0 pet Thiuram mix IS-3, SH-6:**
 - 0.25 -Dipentamethylenethiuram disulfide (D-019)
 - 0.25 -Tetraethylthiuram disulfide (TETD) (T-002)
 - 0.25 -Tetramethylthiuram disulfide (TMTD) (T-005)
 - 0.25 -Tetramethylthiuram monosulfide (TMTM) (T-006)
- **Mx-04 V-26 0.6 pet Black rubber mix:**
 - 0.25 -N-Cyclohexyl-N-phenyl-4-phenylene diamine (C-024)
 - 0.25 -N,N'-Diphenyl-p-phenylenediamine (D-024)
 - 0.1 -N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylene-diamine (IPPD) (I-004)

- **Mx-05A S-13, IS-9 2.0 pet Mercapto mix:**
 0.5 -N-Cyclohexyl-2-benzothiazyl- sulfenamide (C-023)
 0.5 -Dibenzothiazyl disulfide (MBTS) (D- 003)
 0.5 - 2-Mercaptobenzothiazole (MBT) (M-003)
 0.5 -2-(4-Morpholinylmercapto)benzo- thiazol (MOR) (M-016)
- **Mx-06 ICB-8, IS-21 3.0 pet Carba mix:**
 1.0 -1,3-Diphenylguanidine 1.0 D-022
 1.0 -ZINC DIBUTYLDITHIOCARBAMATE (ZBC) Z-002
 1.0-Zinc diethyldithiocarbamate (ZDC) (Z-003)
- **Mx-27 1.5 pet Thiourea mix:**
 0.5 -N,N'-Dibutylthiourea (D-038)
 0.5 -N,N'-Diethylthiourea (D-039)
 0.5-N,N'-Diphenylthiourea (D-025).

Използвахме и хаптен, изработен ex-temproe, съдържащ парченца от латексова ръкавица с пудра, смесени с бял вазелин.

На нашите пробанти беше отчетена и късна реакция – на 72-я час от поставянето на пластира с хаптените, като именно тези резултати бяха приемани за достоверни, за да се избегне отчитането на фалшиво-положителни такива при ранното отчитане на 48-я час.



Фиг.8. Консумативи за подготвяне на пластири за епикутанно тестване



Фиг.9. Използвани консумативи за извършването на прик- и епикутанен тест



Фиг.10. Етап от подготвянето на пластирите за епикутанно тестване



Фиг.11. Извършен прик-тест на воларната страна на предмишницата

VII. Резултати и обсъждане

Резултати по задача 1 – За изпълнение на задача 1 бяха създадени два комбинирани латексови алергенни екстракта за прик-тест - Латекс С и Латекс L.



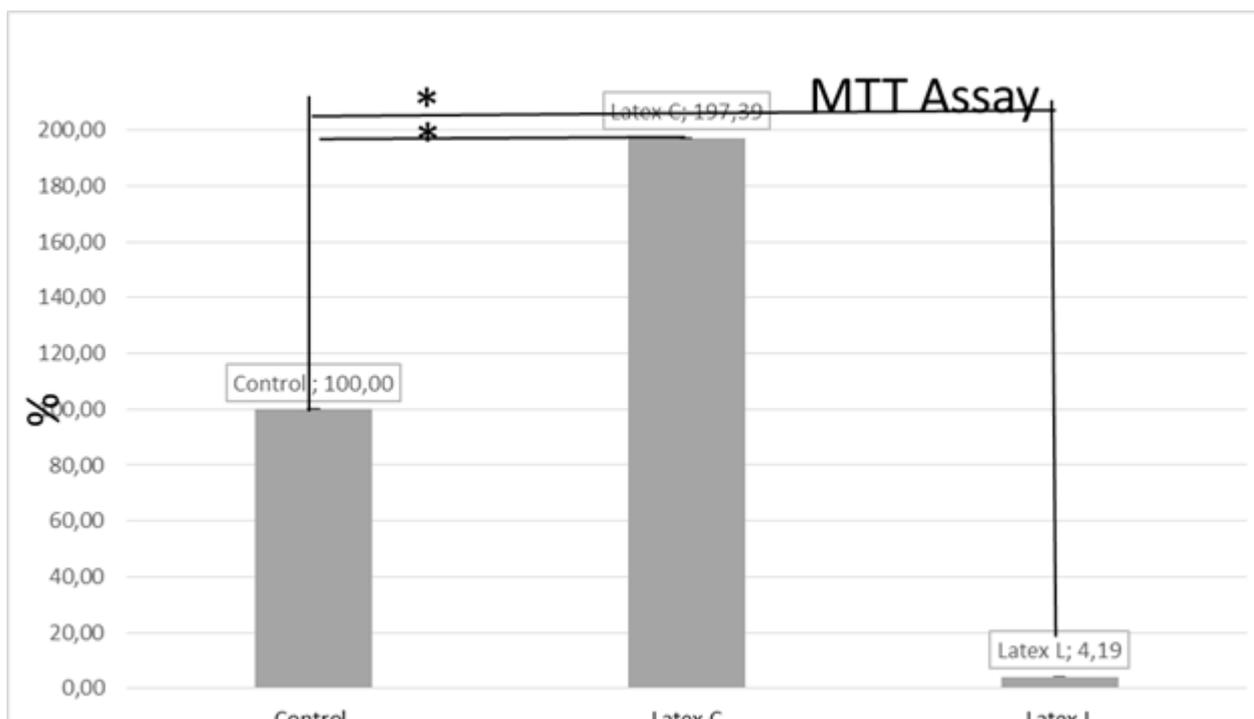
Фиг.12. Новосинтезираните препарати Латекс С и Латекс L

*Латекс С е Латекс I

*Латекс L е Латекс II

Резултати по задача 2:

Резултатите относно пролиферативния и цитотоксичен ефект на изследваните два латексови екстракта, приложени върху SCAPs (MTT тест), са представени по-долу – Диаграма 1:

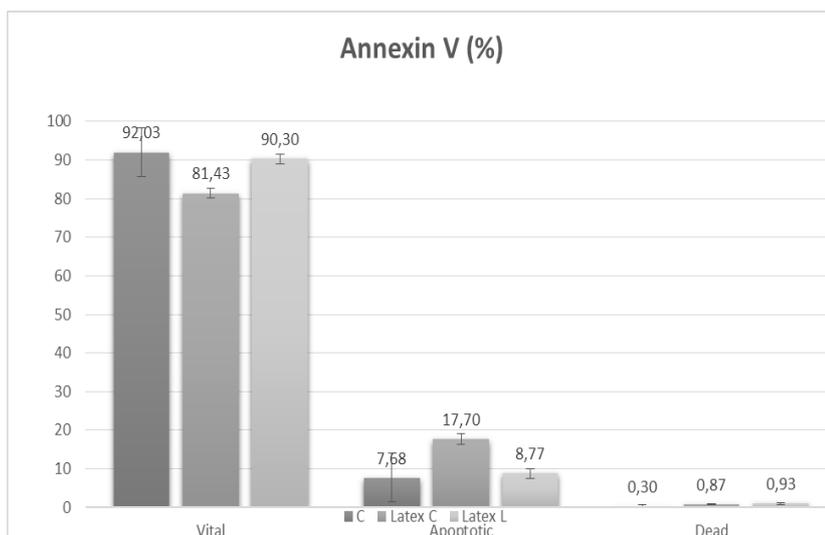


Диаграма 1. Витални клетки (%) в теста за пролиферация и цитотоксичност на SCAPs (MTT тест), третирани с Latex C (кондензационен) и Latex L (лиофилизационен), отнесени спрямо контролата (C)

Резултатите показват, че клетките, при които е приложен Latex C имат повишен пролиферативен потенциал (% витални клетки), което се изразява в ускорен клетъчен цикъл и делене. При Latex L пролиферативният капацитет е силно снижен, т.к. повечето клетки се намират в състояние на клетъчен арест и не се делят.

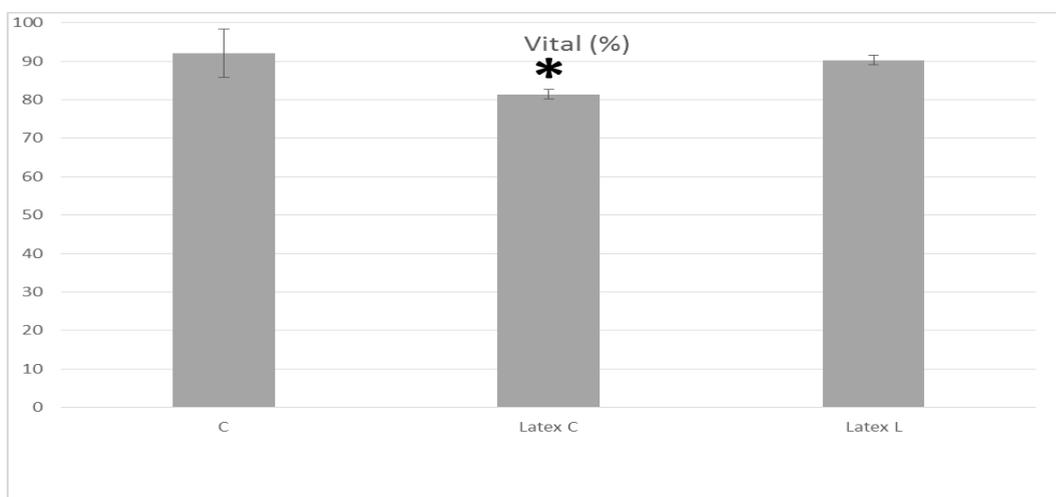
Установява се достоверно по-висок пролиферативен капацитет на Latex C спрямо контролата ($p=0.02$); също така има и статистически значимо снижаване на пролиферативния ефект на Latex L спрямо контролата.

Резултатите относно апоптотичния ефект на двата латексови екстракта, приложени върху SCAPs и виталитета на стволите клетки са показани на фигурата по-долу – Диаграма 2:



Диаграма 2. Витални, апоптотични и мъртви клетки от SCAPs, третирани с двата вида латекс – Latex C (кондензационен) и Latex L (лиофилизационен) и съотнасянето им спрямо при контролата (C).

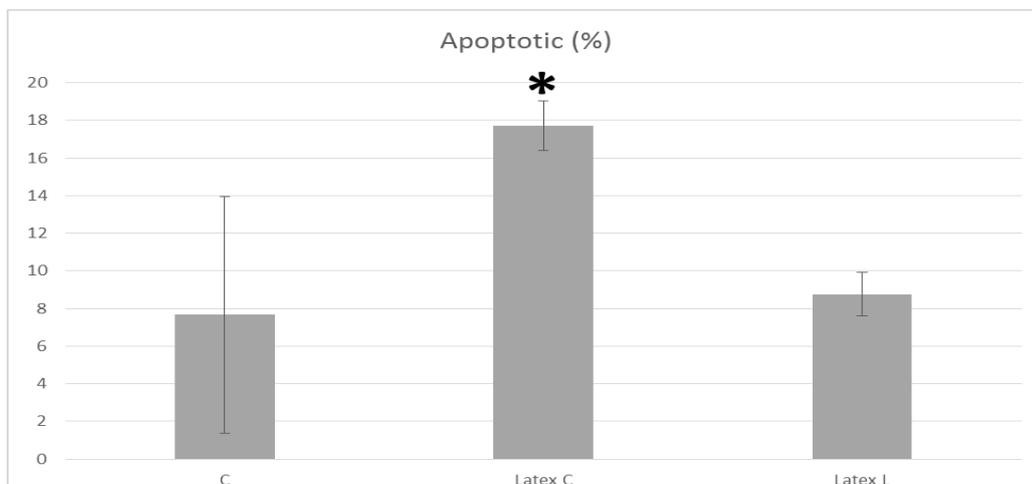
Резултатите относно % витални клетки, получен при обработка на SCAPs с изследваните латексови екстракта (тест с Annexin V) са представени по-долу – Диаграма 3:



Диаграма 3. Витални клетки (% разпределение) след третиране на SCAPs с –Latex C и Latex L, съотнесени към контролата (C)

Установява се достоверно намаляване на % витални клетки, третирани с Latex C, в сравнение с тези от контролата (C) ($p=0.02$).

На Диаграма 4 е представен резултатът от оценката на апоптозата при извършване на теста с Annexin V:

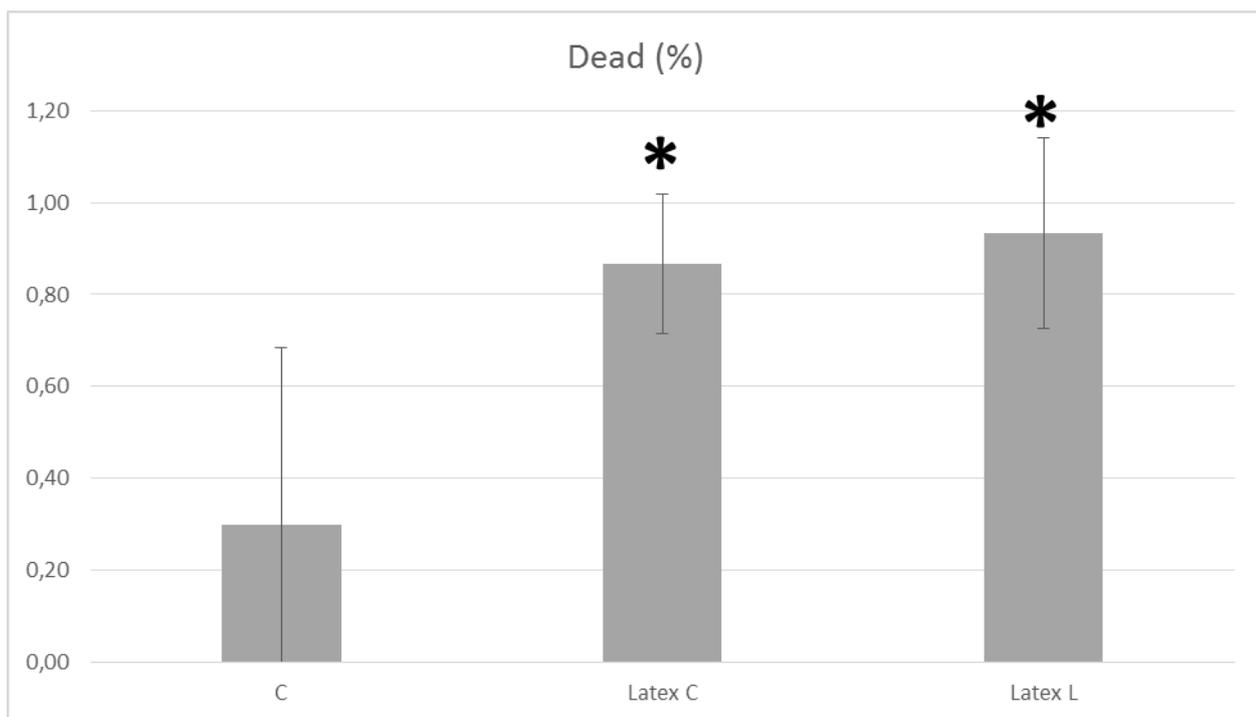


Диаграма 4. Разпределение на % апоптотични клетки при третиране на SCAPs с двата вида латекс – Latex C (кондензационен) и Latex L (лиофилизационен), съотнесени към контролата (C)

Установява се статистически достоверно по-висок % апоптотични клетки ($p=0.02$) спрямо контролата (C) – тези, които са третирани с Latex C.

Резултатите, получени от изследването с Annexin V показват, че клетките върху които е приложен Латекс С се намират в състояние на апоптоза. Клетките са в хиперфункция, което се изразява чрез повишена пролиферация. За разлика от тях, клетките върху които е приложен Latex L отмират постепенно, без да имат потенциала да се делят отново.

На Диаграма 5 е представен резултатът от изследването за директна клетъчна смърт на двата латексови екстракта спрямо стволовите клетки при извършване на теста с Annexin V:



Диаграма 5. Разпределение на % мъртвите клетки при третиране на SCAPs с двата вида латекс – Latex C (кондензационен) и Latex L(лиофилизационен), съотнесени към контролата (C)

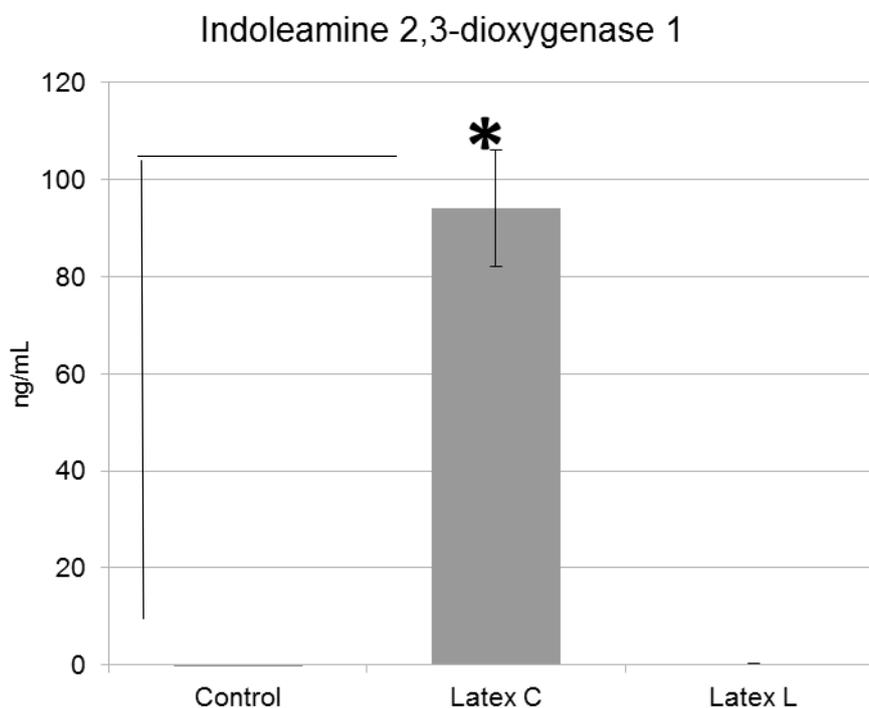
Резултатите от диаграмата показват, че има съвсем малка разлика между Latex C и Latex L спрямо броя на мъртвите клетки, които индуцират, но все пак Latex L е достоверно по-цитотоксичен ($p=0.02$) и предизвиква директна клетъчна смърт на по-голям брой клетки в сравнение с Latex C.

Третирането на клетките с Латекс L предизвиква състояние на клетъчен арест (голям процент от клетките умират без да се извършва клетъчен растеж), клетките не се делят и не се наблюдава апоптоза. **Latex L проявява силно изразена цитотоксичност.**

Данните сочат, че при третирането на SCAPs с Latex C и Латекс L, и при двата вида латексови екстракта се наблюдава статистически по-висок % на мъртвите клетки в сравнение с контролите, като той е по-голям при клетките, третирани с Латекс L.

Считаме, че се наблюдава връзка и съвпадение на резултатите, получени при двата вида изследвания – с Annexin V и MTT.

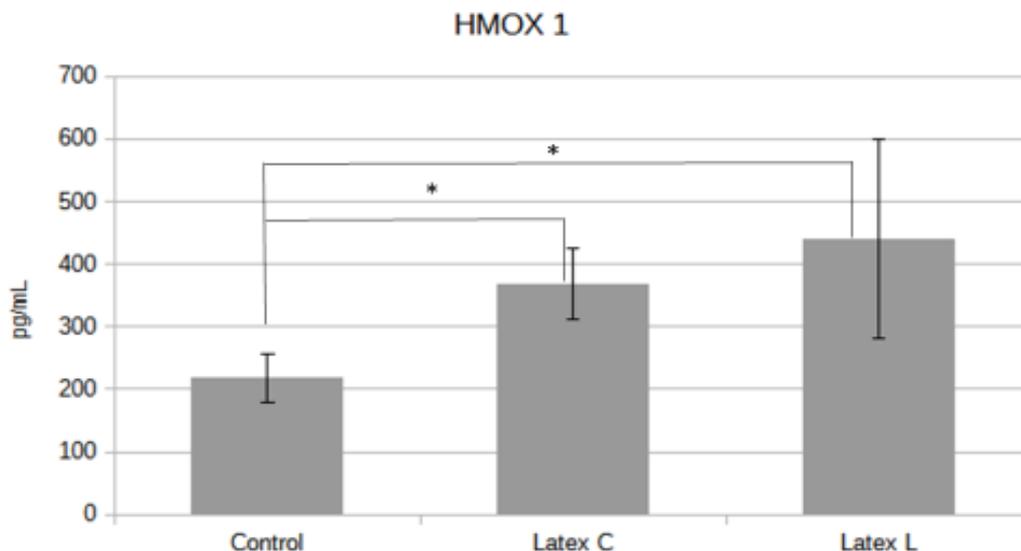
Данните от обработването на SCAPs с двата латексови продукта и освобождаването на IDO от културите са представени по-долу – Диаграма 6:



Диаграма 6. Освобождаване на IDO от SCAPs при третиране с Latex C и Latex L и съотношение спрямо към контролата (C)

IDO е ензим, който се увеличава при оксидативен стрес. Резултатите от графиката показват, че само при **Latex C** се установява статистическа значимост; само той стимулира клетките, върху които е приложен, да произвеждат IDO вътреклетъчно. Повишаването на IDO води до понижаване количеството на серотонина, съответно намалява и нивото на възпаление в клетката. Установява се статистически значима стойност на антиинфламаторния капацитет на **Latex C** спрямо контролата. Клетките обрботени с Latex L остават индиферентни по отношение на синтеза на този ензим.

Данните от действието на двата латексови екстракта върху SCAPs и освобождаването на HMOX-1 от клетъчните култури е представено по-долу – Диаграма 7:



Диаграма 7. Освобождение на HMOX-1 от SCAPs при третиране с Latex C и Latex L и съотношение спрямо към контролата (C)

Резултатите от нашето проучване сочат, че и при двата вида латексов алерген се установява достоверно повишаване на синтеза на HMOX-1 спрямо контролата. В по-голяма степен това увеличение е при **Latex L** ($p=0.05$).

Стимулацията на клетките с HMOX е силна, те изпадат в състояние на оксидативен стрес и впоследствие умират. Между Latex C и Latex L има малка разлика, но все пак **Latex L** е по-токсичен и убива клетките; при него няма апоптотични клетки, не се предизвиква деление, а има много мъртви клетки.

Обсъждане

В процеса на изследване на механизмите на протичане на латексова алергия в денталната практика възникна необходимостта от създаване и стандартизиране на латексови препарати за диагностика. Разликата в предоставените за експериментална оценка латексови препарати се състои в методиката на изработка. Но преди предлагането им за масова употреба в ежедневната алергологична диагностична практика, беше извършено допълнително изследване на техния пролиферативен, цитотоксичен, апоптотичен ефект и метаболитната им активност върху стволови клетки, с оглед на това да се избере най-подходящият и безвреден препарат, т.е. с най-добра биосъвместимост и ниска токсичност.

Биосъвместимостта се определя като "способността на даден материал да предизвика подходящ биологичен отговор в дадено приложение" [117]. Токсичността на материала е способността да се увреди биологичната система с химически средства. Това е дозозависим потенциал на даден материал да причини клетъчна или тъканна смърт [207]. Денталните материали трябва да бъдат оценени чрез няколко теста за токсичност и биосъвместимост. ISO 7405 е специално разработен за изделия, използвани в денталната медицина, и е възприета следната последователност от тестове за оценка на дентални материали, включваща *in vitro* тестове (цитотоксичност, мутагенност); *in vivo* тестове (сенсibiliзация, имплантационни тестове, дразнене на лигавицата) и употреба – клинични тестове [85].

Изследването, провеждано върху клетъчни култури е съвременен и безопасен метод, чрез който се избягва нехуманното отношение спрямо лабораторни животни, както и евентуалните нежелани кожни реакции при доброволци. Методът дава бързи, сигурни и чувствителни резултати. Клетъчните култури са най-често използваните биологични системи за изпитване на *in vitro* токсичност на различни дентални материали. Стволовите клетки от апикална зъбна папила (SCAPs) са идентифицирани и характеризирани за първи път от Sonojama et al. (2006) в човешки постоянни зъби с незавършено кореново развитие и са описани като прилепнали клоногенни клетки с характеристики на мезенхимни стволови клетки [177]. Поради това те са изключително подходящи за проследяване на промените в параметрите в настоящото изследване.

Цитотоксичността често се счита за първа проява на лоша биосъвместимост, като по този начин води до клетъчна смърт под формата на апоптоза или некроза. Апоптозата е генетично програмирана форма на клетъчна смърт, която е контролирана от много молекулярни сигнални пътища, като вътрешен или външен път. Външният път се задейства от рецепторите на клетъчната повърхност, докато вътрешният включва пътя на митохондриите. Апоптозата, която се активира чрез вътрешния път, може да бъде индуцирана от оксидативен стрес и редокс промени [2].

Резултатите, получени от изследването с Annexin V показват, че виталните клетки, върху които е приложен Latex C са със статистически занижен брой, намират се в състояние на апоптоза (като мъртвите клетки са статистически завишени в сравнение с контролата), но компенсират с ускорен клетъчен цикъл и пролиферация, видна от анализа на МТТ-теста.

Клетките, върху които е приложен Latex L, отмират постепенно в по-висок процент отколкото контролите и клетките, обработени с Latex C, като не се установява потенциал за пролиферация. Следователно алергенният препарат Latex L се отличава с по-голяма цитотоксичност и предизвикване на клетъчен арест в сравнение с Latex C.

В отговор на оксидативния стрес, организмът се защитава чрез регулиране на няколко ензима, включително хем-оксигеназа-1 (HMOX-1) и IDO. Човешките мезенхимни

стволови клетки могат да упражняват своята имуномодулираща функция чрез производството на индолеамин 2,3-диоксигеназа (IDO) [155]. IDO е хем ензим, който инициира окислителното разграждане на есенциалната аминокиселина l-триптофан по пътя на кинуренина. IDO също представлява важен ензим за имунен контрол. Клетките, експресиращи IDO, са способни да потискат локалните T-клетъчни отговори и да насърчават имунния толеранс при различни физиологични и патологични състояния от медицинско значение [95]. При повечето клетъчни типове IDO се индуцира на транскрипционно ниво в отговор на специфични възпалителни стимули. IFN- γ е основният индуктор на IDO in vitro и in vivo [204]. IDO е антиоксидантен ензим, защото директно отстранява получени супероксидни радикали [116].

По отношение на клетъчния метаболизъм, измерен чрез двата ензима IDO и НМОХ-1, синтезирани от SCAPs, ние установихме следното:

Синтезът на IDO се увеличава при оксидативен стрес, следователно за такъв можем да говорим при клетките, обработени с Latex C и то със статистически значим превес.

НМОХ-1 е член на семейството на оксидоредуктазата и катализира разграждането на хема във въглероден оксид, двувалентно желязо и биливердин. След това се превръща в билирубин, най-разпространеният ендогенен антиоксидант в тъканите на бозайниците, отговорен за редица антиоксидантни активности, дължащи се на действието на множество окислителни фактори, включително някои тежки метали като Co и Cr [151]. **НМОХ-1 е най-често срещаният доказан генетичен маркер, индуциран от кожни сенсibiliзатори [56].**

В нашите изследвания установихме, че **и двата вида алергенни екстракти водят до статистически значим синтез на този показател, т.е. те водят до сенсibiliзация.**

Обобщение: На базата на направените тестове можем да заключим, че **Latex L е по-цитотоксичен, предизвиква директна програмирана клетъчна смърт като SCAPs остават без пролиферативен потенциал.**

Извод: Оценката на пролиферативния, цитотоксичния, апоптоичен ефект и метаболитната активност на два новосинтезирани латексови алергенни продукти за диагностика показва, че единият от тях е със **силно изразено цитотоксично действие, снижен апоптогенен потенциал и пролиферативна активност, но повишена проинфламаторна активност (Латекс L),** измерени в рамките на 48 часа върху мезенхимни клетки от апикална зъбна папила.

Латекс C е по-подходящият алергенен препарат за внедряване в практиката.

Не намерихме аналог на подобно изследване за ефекта на латексови алергенни екстракти за прик-тест, извършено върху стволови клетки. Повечето изследвания в научната литература са относно цитотоксичност и биопоносимост на дентални материали,

които обаче биха предизвикали друг тип реакции на свръхчувствителност – протичащи по IV-ти, а не по I-ви тип по Coombs & Gell.

Така например dos Santos RL et al. (2010) проучват цитотоксичността на различни марки латексови и безлатексови ортодонтски гумени сепаратори спрямо клетъчни култури. Повечето латексови изделия показали значителна клетъчна лиза, измерена на 72-я час (като измерването е било проследявано по поглъщането на багрилото на 24, 48, 72 и 168-я час). Авторите заключават, че безлатексовите продукти показват по-слаба клетъчна лиза в сравнение с другите латексови продукти, но като цяло всички изследвани материали се оказват биосъвместими [54].

През 2020г. Zheng JJ et al. изследват ефекта на три вида каналопълнежни средства (MTA, iRoot SP и AN Plus) върху пролиферацията и диференциацията на стволови клетки от човешки периодонтален лигамент посредством използването на MTT и Annexin-V-FITC/PI (пропидиев йодид). Доказват, че MTA показал умерена токсичност на 24 и 48-я час, AN Plus има умерена токсичност на 24- я час. iRoot SP е най-малко токсичен от трите ($P < 0.05$) и като краен ефект след втвърдяването – нетоксичен към стволовите клетки от периодонталния лигамент [214].

Нашите изследвания показват, че се очаква много по-бързо и по-токсично действие на Latex L в сравнение с Latex C и на това се дължат резултатите, наблюдавани на 48-я час.

Позволяваме си да направим заключението, че различните методи на синтезиране на двата вида латексови алергенни екстракта за прик-тест са причина за промяна в кристалната решетка на Латекс L – по време на лиофилизацията, което води до силно изявена цитотоксичност спрямо стволовите клетки и силно снижен апоптогенен потенциал. Това е основа за въздържане от приложението на Латекс L за масово изследване чрез прик-тест, т.к. би довело до евентуални фалшиво положителни кожни реакции. Бихме дали препоръки да се насочат усилията към бъдещи допълнителни изследвания на Латекс C и неговото допълнително стандартизиране и сертифициране.

Резултати по задача 3.1 – Приложение 1, Приложение 2:

От изследваните 100 лица, разпределението по пол е следното: мъже – 33, жени – 67.



Диаграма 8. Разпределение по пол на изследваните лица

Събраните анамнестични показват, че минималната възраст на участниците е 19 години, максималната – 68, а средната – 31.28 години.



Диаграма 9. Разпределение по професия на изследваните лица

Разпределението по професия показва, че най-голям брой от изследваните лица са студенти по дентална медицина 62% (n=62), следвани от лекари по дентална медицина

(ЛДМ) **13%** (**n=13**), както и помощен персонал и пациенти, но използващи латексови продукти в ежедневието/бита (също **13%**, **n=13**).

Повече от половината респонденти - **61%** (**n=61**) са професионално експонирани, но **без** анамнестични данни за хранителна алергия към животински и/или растителни протеини – спадат към група II:



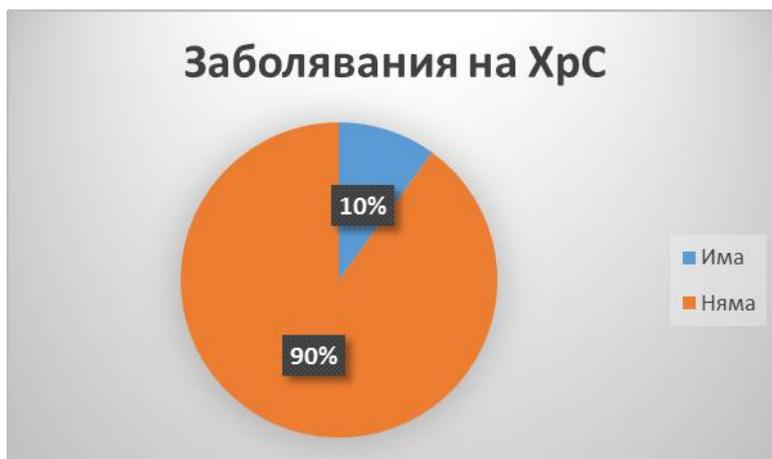
Диаграма 10. Разпределение по групи на изследваните лица

По-долу представяме схематично разпределението на анамнестичните данни на изследваните 100 лица за наличието/липсата на заболявания по системи в организма:



Диаграма 11. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на заболявания от ССС

Само **12%** от изследваните 100 пациенти (**n=12**) съобщават по време на пряката анкета за наличие на някакво заболяване от страна на ССС (*артериална хипертония, тахикардия, таласемия минор бета, прекаран инфаркт, синдром на Рейно*).



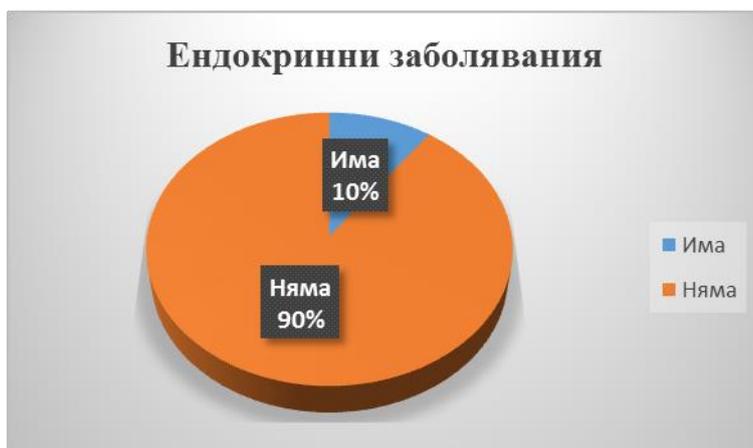
Диаграма 12. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на заболявания от ХрС

Само 10% от изследваните пациенти ($n=10$) потвърждават за наличието на каквото заболяване от страна на ХрС или прекарани в миналото такова (*диспнея, IBS syndrome, язва на стомаха, хроничен гастрит, атрофичен гастрит, ГЕРБ*).



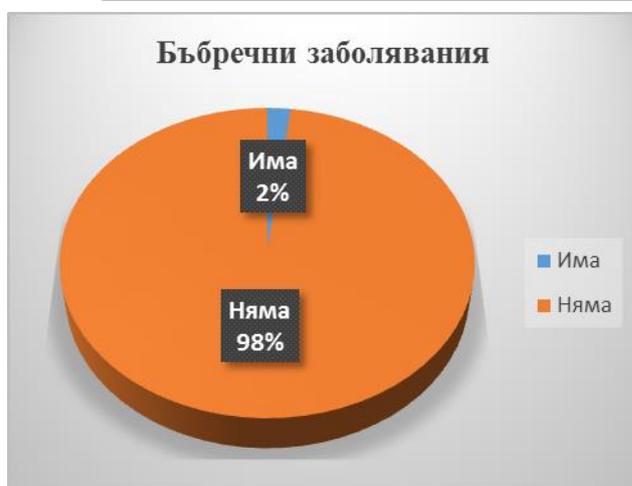
Диаграма 13. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на белодробни заболявания сред изследваните лица

Единствено 4% от изследваните пациенти ($n=4$) съобщават за наличието на някакво белодробно заболяване (*десностранна фиброза, интерстициална пневмония*).



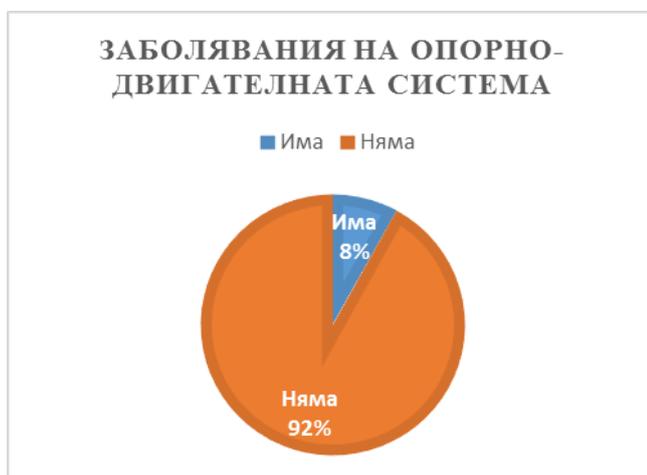
Диаграма 14. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на ендокринни заболявания сред изследваните лица

Само 10% от изследваните пациенти (**n=10**) потвърждават за наличието на каквото ендокринно заболяване или прекарани в миналото такова (*недостиг на вит.В12, тиреодит на Хашимото, диабет, прекаран хепатит Б, хипотиреозидизъм, пролактинемия*).



Диаграма 15. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на бъбречни заболявания сред изследваните лица

Едва 2% ($n=2$) от пациентите дават анамнестични данни за наличие на бъбречни заболявания (*кисти на бъбрека, подковообразен бъбрек*).



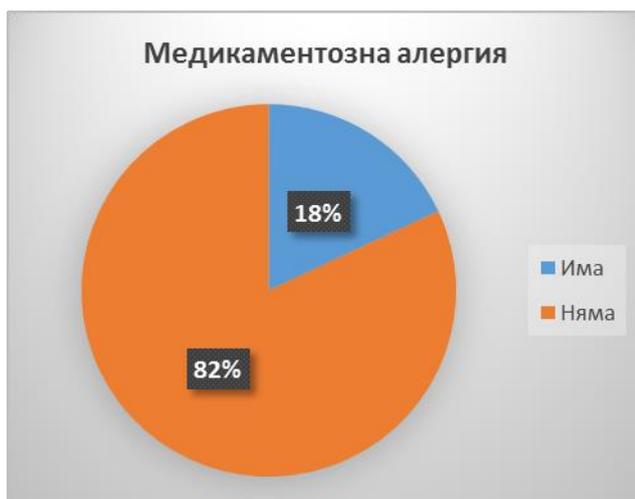
Диаграма 16. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на заболявания на опорно-двигателната система сред изследваните лица

Само 8% ($n=8$) от лицата споделят за наличие на заболявания на опорно-двигателната система (*остеохондроза, дископатия, артрит*).



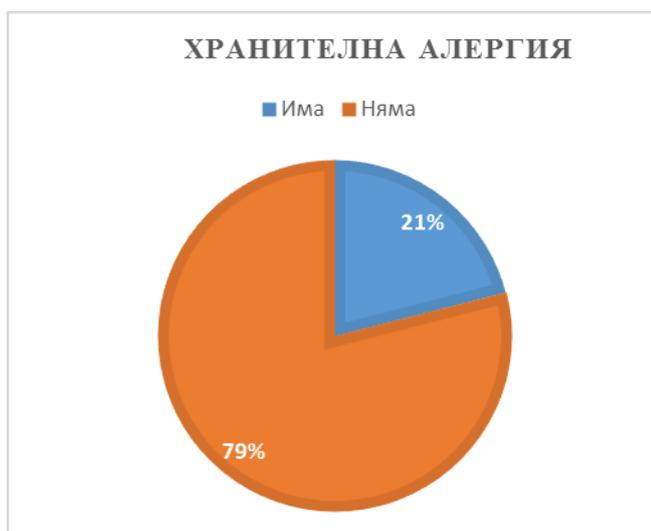
Диаграма 17. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на кожни заболявания сред изследваните лица

От диаграмата е видно, че само 13% ($n=13$) от изследваните пациенти съобщават за наличие на някакви кожни болести (*атопичен дерматит, невродермит, екзема, периорален дерматит, себореен дерматит, контактен алергичен дерматит, атопичен дерматит*).



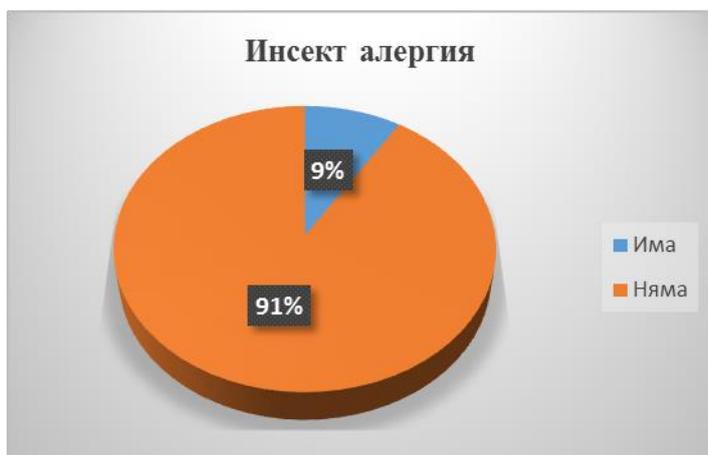
Диаграма 18. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към медикаменти и анестетици сред изследваните лица

Данните от диаграмата сочат, че само 18% (**n=18**) от нашите респонденти съобщават за мадеикаментозна алергия (към *сулфонамиди, аспирин, аналгин, пеницилин, бисептол, симетрулан, левокса, парацетамол, ацефеин, тетрациклин, доксациклин, биопарокс, геломиртол, тримезол, мепивакаин, дроперидол, олинт, флуанисол, диазепам*).



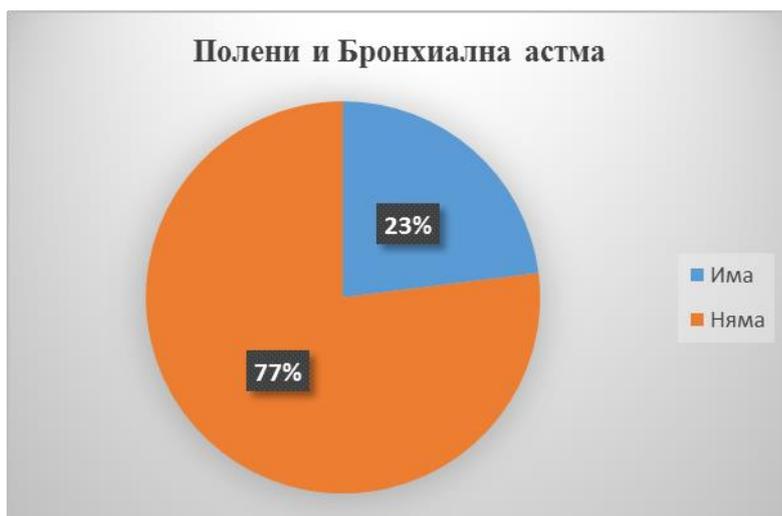
Диаграма 19. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на хранителна алергия сред изследваните лица

Диаграмата показва, че близо $\frac{1}{5}$ - 21% (**n=21**) от нашите пациенти имат някаква форма на хранителна алергия (*хр.непоносимост към морски дарове и гъби, алергия към орехи, маслини, суров лешник, яйца, месо, лактозна непоносимост, мляко, шоколад, мъхести плодове, цитруси, мед, пчелен клей, пчелни продукти, соя, ябълки*).



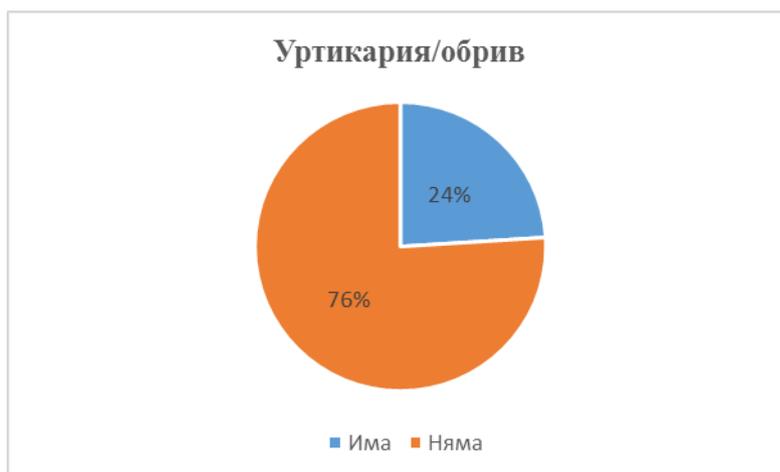
Диаграма 20. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на инсект алергия сред изследваните лица

Само 9% (n=9) от изследваните лица съобщават за алергия към пчели и оси.



Диаграма 21. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към полени и бронхиална астма сред изследваните лица

От диаграмата се вижда, че 23% (n=23) от пациентите съобщават за наличие на бронхиална астма или полиноза (най-често съобщават за сенна хрема, изявяваща се с кихане, кашляне, сърбеж в носа, ринорея и сълзотечение).



Диаграма 22. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на уртикария/обриви сред изследваните лица

Данните от диаграмата показват, че 24% ($n=24$) от респондентите се оплакват от някаква форма на уртикария или обриви (*слънчева уртикария, студова уртикария, от химически продукти, от пластмаса*).



Диаграма 23. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на отоци сред изследваните лица

Едва 8% ($n=8$) от пациентите дават данни за отоци по тялото. Може би повечето са с неясна етиология, само 1 пациент съобщи за наличие на такива след работа с дентална пластмаса.



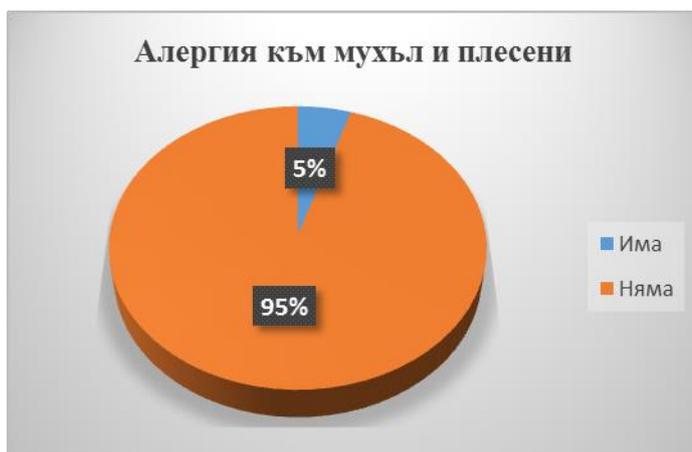
Диаграма 24. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към бижута сред изследваните лица

От изследваните лица 14% (**n=14**) съобщават за алергия към бижута, т.е. неблагородни метални сплави, а това има връзка с денталното протезиране.



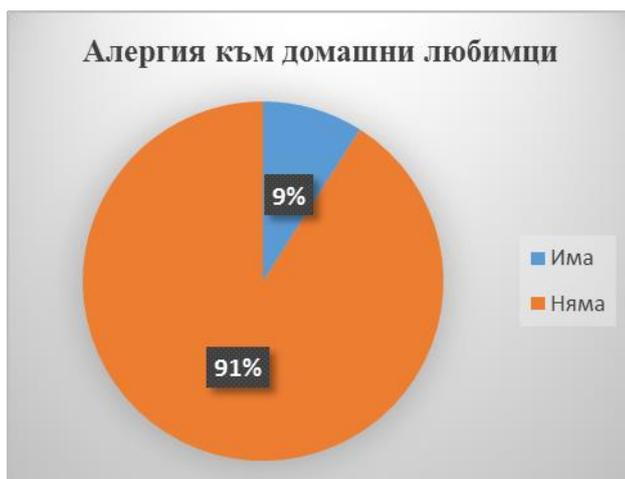
Диаграма 25. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към домашен прах сред изследваните лица

От диаграмата е видно, че само 18% (**n=18**) от лицата съобщават за алергия към домашен прах.



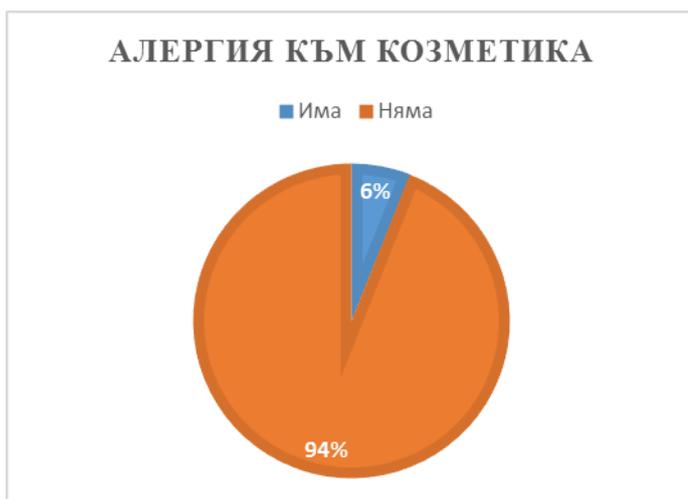
Диаграма 26. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към мухъл и плесени сред изследваните лица

Едва 5% ($n=5$) от нашите пациенти информират за алергия към мухъл и плесени.



Диаграма 27. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към домашни любимци сред изследваните лица

Само 9% ($n=9$) от изследваните лица дават анамнестични данни за алергия към домашни любимци (котки).



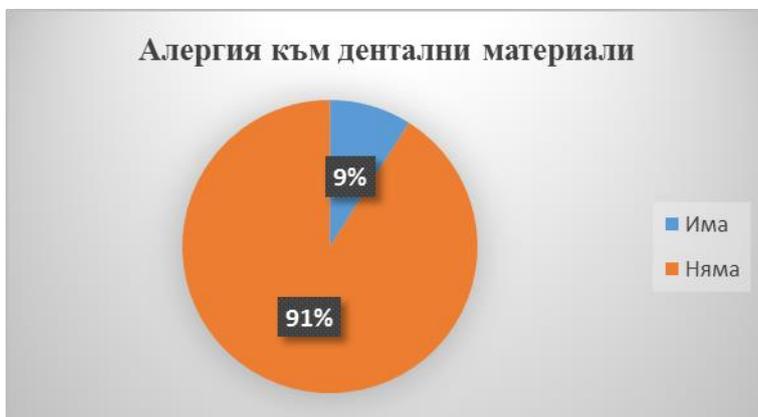
Диаграма 28. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към козметика сред изследваните лица

Едва 6% ($n=6$) от анкетираните съобщават за алергия към козметика.



Диаграма 29. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към дезинфектанти сред изследваните лица

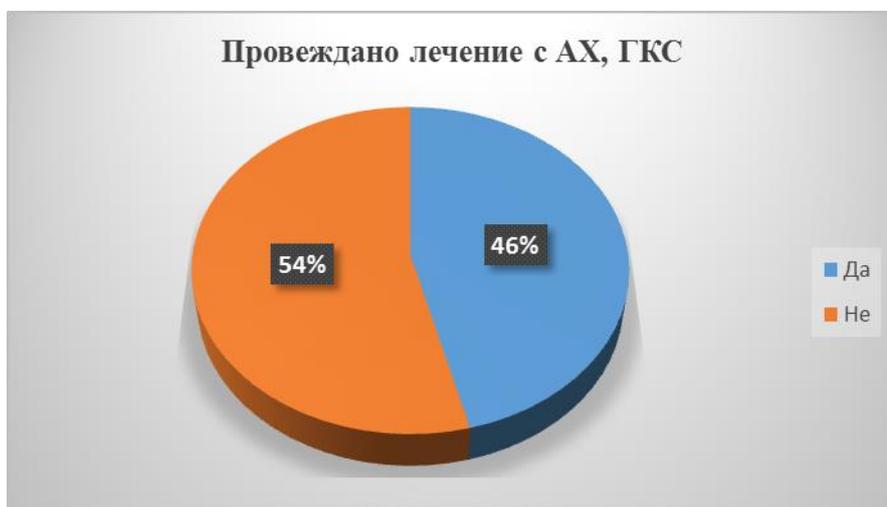
Само 9% ($n=9$) от нашите пациенти споделят за алергия към дезинфектанти.



Диаграма 30. Разпределение на анамнестичните данни за наличие/липса на алергия към дентални материали сред изследваните лица

Респондентите посочват дали имат оплаквания и проблеми при провеждане на лечение с определени дентални материали на базата на собственото си здравно образование по темата, както и на личен опит.

Само 9% (n=9) от тях съобщават за алергия към *гипс, талк, както и наличие на алергичен контактен дерматит от пластмаса.*



Диаграма 31. Разпределение на анамнестичните данни относно провеждано ли е лечение с антихистамини (АХ), глюкокортикостероиди (ГКС) поради алергично състояние/заболяване сред изследваните лица

Почти половината от изследваните пациенти – 46% (n=46) съобщават, че са използвали различни форми на противоалергични лекарства, основно антихистамини (АХ) и глюкокортикостероиди (ГКС) за лечение на техните придружаващи заболявания.

Представените по-долу данни обобщават информацията за използването на латексови изделия от изследваните лица и съответни оплаквания:



Диаграма 32. Процентно разпределение на носенето на ръкавици от изследваните лица

Видно е, че само 4 човека ($n=4$, 4%) са заявили, че **не** използват ръкавици в работата си.



Диаграма 33. Процентно разпределение на видовете използвани ръкавици от изследваните лица

Най-често използваните видове ръкавици са комбинацията от **латексови и нитрилни 43%** ($n=43$), следвани по честота от **латексовите 35%** ($n=35$). Само 14 души от изследваните са съобщили, че използват и трите вида ръкавици (латексови, нитрилни и винилови - **14%**, $n=14$). Четирима от изследваните **не използват изобщо** ръкавици **4%** ($n=4$).



Диаграма 34. Разпределение на продължителността на използване на ръкавици от изследваните лица – по години

Става ясно, че **61% (n=61)** от изследваните лица работят с ръкавици между **1-5 години**. Докато $\frac{1}{4}$ от лицата (**25%**) използват ръкавици **повече от 10 години**. Едва **10%** от изследваните лица използват ръкавици в работата си от **5 до 10 години**. Четирима от изследваните (**n=4; 4%**) са съобщили, че изобщо не са използвали ръкавици в работата/ежедневието си.



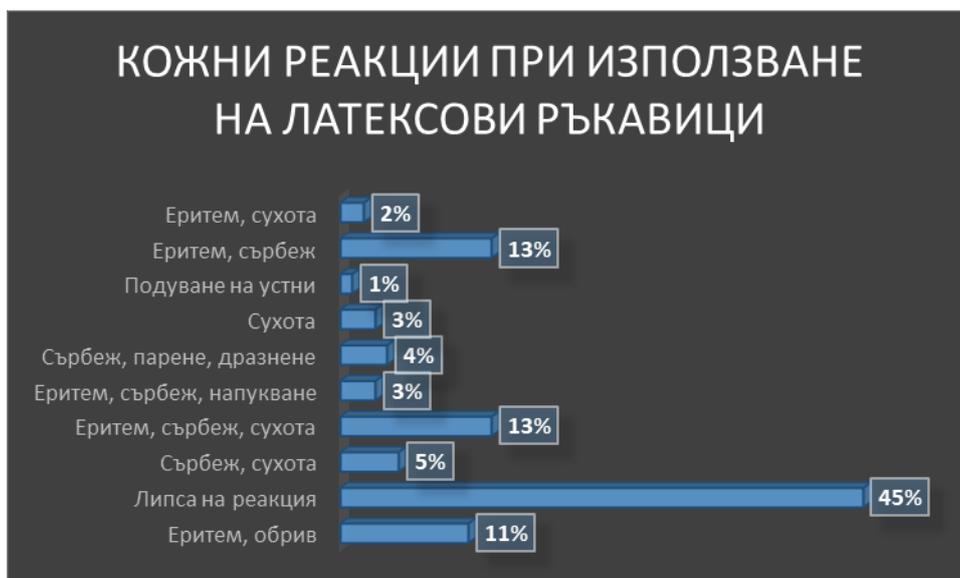
Диаграма 35. Разпределение на продължителността на използване на ръкавици от изследваните лица – дни/седмично

Близо $\frac{2}{3}$ от лицата (**68%, n=68**) посочват, че работят с ръкавици повече от 3 дни седмично.



Диаграма 36. Разпределение на продължителността на използване на ръкавици от изследваните лица – часове/дневно

Отново около $\frac{2}{3}$ от лицата - **64% (n=64)** използват ръкавици по-малко от 5 часа/дневно.



Диаграма 37. Разпределение на различните кожни оплаквания при употреба на латексови ръкавици от изследваните лица

Приблизително половината от изследваните лица – **45% (n=45)** не съобщават за оплаквания при употреба на латексови ръкавици.

От тези, които съобщават за наличие на някакви оплаквания – **55% (n=55)**, водещи са комбинациите от **еритем, сърбеж и сухота (n=13)**, също така **еритем и сърбеж (n=13)**, както и **еритем и обрив (n=11)**.



Диаграма 38. Разпределение на различни оплаквания от страна на горните дихателни пътища (ГДП) при употреба на латексови ръкавици от изследваните лица

Само четирима от изследваните съобщават за наличие на субективни оплаквания от страна на ГДП при използване на латексови ръкавици, като **задух, кашлица и дразнене в**

гърлото е било наблюдавано при двама души (2%, n=2), кихане и ринорея – при един (1%, n=1) и сълзотечение също при един човек (1%, n=1).



Диаграма 39. Разпределение на различните оплаквания при употреба на латексови презервативи от изследваните лица

От диаграмата е видно, че само **10%** от изследваните лица (**n=10**) са посочили наличие на някакви субективни оплаквания при използването на латексови презервативи, като водещи са **дискомфорт, дразнене и парене при 4%** от изследваните (**n=4**).



Диаграма 40. Разпределение на различните оплаквания при употреба на латексови изделия от изследваните лица

Само **7%** (**n=7**) от лицата са отбелязали наличието на субективни оплаквания при използване на различни латексови изделия, като положителните резултати се разпределят

почти по равно – 3 души споделят за кашлица, 3 са получавали задух и 1 се е оплакал от появата на еритем и сърбеж.

Бяха проучени взаимовръзките между пола на изследваните лица и техните предпочитания относно използването на ръкавици, както и техния вид (или комбинации между отделните видове ръкавици):

Табл. 3. Двумерна таблица, показваща връзката между пола на изследваните лица и използването на ръкавици

			Използвате ли ръкавици?		Общо
			Да	Не	
Пол	Мъже	Брой	32	1	33
		% от Пол	97.0%	3.0%	100.0%
		% от Използвате ли ръкавици?	33.3%	25.0%	33.0%
		% от Общо	32.0%	1.0%	33.0%
	Жени	Брой	64	3	67
		% от Пол	95.5%	4.5%	100.0%
		% от Използвате ли ръкавици?	66.7%	75.0%	67.0%
		% от Общо	64.0%	3.0%	67.0%
Общо	Брой	96	4	100	
	% от Пол	96.0%	4.0%	100.0%	
	% от Използвате ли ръкавици?	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	96.0%	4.0%	100.0%	

Данните сочат, че от попълнените анкетата 100 души, тези които използват ръкавици са **96%(n=96)**. От тях 33 души са мъже (32 използват ръкавици и само 1 - не) , а жените са 67 от изследваните лица (64 от тях използват и ръкавици и 3 – не).

Табл. 4. Двумерна таблица, показваща връзката между пола на изследваните лица и вида на предпочитаните от тях ръкавици/комбинации от тях

			Вид ръкавици						Общо
			Латексови	Нитрилни	+ Латексови Нитрилни	+ Латексови Винилови	+ Латексови Нитрилни	+ Нитрилни Винилови	
Пол	Мъже	Брой	11	0	15	2	4	1	33
		% в Пол	33.3%	0.0%	45.5%	6.1%	12.1%	3.0%	100.0%
		% във Вид ръкавици	31.4%	0.0%	34.9%	100.0%	28.6%	25.0%	33.0%
		% Общо	11.0%	0.0%	15.0%	2.0%	4.0%	1.0%	33.0%
	Жени	Брой	24	2	28	0	10	3	67
		% в Пол	35.8%	3.0%	41.8%	0.0%	14.9%	4.5%	100.0%
		% във Вид ръкавици	68.6%	100.0%	65.1%	0.0%	71.4%	75.0%	67.0%
		% от Общо	24.0%	2.0%	28.0%	0.0%	10.0%	3.0%	67.0%
Общо	Брой	35	2	43	2	14	4	100	
	% в Пол	35.0%	2.0%	43.0%	2.0%	14.0%	4.0%	100.0%	
	% във Вид ръкавици	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Общо	35.0%	2.0%	43.0%	2.0%	14.0%	4.0%	100.0%	

От таблицата се вижда, че 45.5% от мъжете (n=15) използват латексови и нитрилни ръкавици (34.9%), 33.3% от мъжете (n=11) използват само латексови ръкавици, а 12.1% (n=4) от мъжете – и трите вида (латексови, нитрилни и винилови). Никой от попълнителите тази анкета мъже не е използвал само нитрилни ръкавици.

Относно жените прави впечатление, че 41.8% от тях (n=28) също предпочитат комбинацията от латексови и нитрилни ръкавици, 35.8% (n=24) използват само латексови ръкавици, а само 14.9% (n=10) работят с тройната комбинация. Нито една от жените не е посочила, че използва комбинация от латексови и винилови ръкавици.

Четири души не използват ръкавици в работата си – един мъж (n=1, 3%) и три жени (n=3, 4.5%).



Диаграма 41. Схематично представяне на нормирането на трудовия стаж на изследваните лица в три групи

Данните показват, че повече от половината от изследваните лица - **62% (n=62)** имат трудов стаж до 5 години в момента на провеждане на изследването, 30% (n=30) са работили повече от 10 години, а най-малък е дялът на респондентите с трудов стаж между 5-10г. – 8% (n=8).

Резултатите от събраните анамнестични данни показват още, че минималният трудов стаж е 0г., максималният – 46г., а изследваните лица са работили средно 9.82 години.

**Табл. 5. Разпределение на видовете използвани ръкавици
в зависимост от трудовия стаж**

			Вид ръкавици						Общо
			Латексови	Нитрилни	Латексови + Нитрилни	Латексови + Винилни	Латексови + Нитрилни + Винилни	Липсваг данни	
Трудов стаж нормиран	1.00 (до 5 год.)	Брой	25	2	26	2	6	1	62
		% Трудов стаж нормиран	40.3	3.2	41.9	3.2	9.7	1.6	100.0
		% Вид ръкавици	71.4	100.0	60.5	100.0	42.9	25.0	62.0
		% Общо	25.0	2.0	26.0	2.0	6.0	1.0	62.0
	2.00 (между 5- 10 год.)	Брой	0	0	6	0	1	1	8
		% Трудов стаж нормиран	0.0	0.0	75.0	0.0	12.5	12.5	100.0
		% Вид ръкавици	0.0	0.0	14.0	0.0	7.1	25.0	8.0
		% Общо	0.0	0.0	6.0	0.0	1.0	1.0	8.0
	3.00 (над 10 год.)	Брой	10	0	11	0	7	2	30
		% Трудов стаж нормиран	33.3	0.0	36.7	0.0	23.3	6.7	100.0
		% Вид ръкавици	28.6	0.0	25.6	0.0	50.0	50.0	30.0
		% Общо	10.0	0.0	11.0	0.0	7.0	2.0	30.0
Общо	Брой	35	2	43	2	14	4	100	
	% Трудов стаж нормиран	35.0	2.0	43.0	2.0	14.0	4.0	100.0	
	% Вид ръкавици	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	% Общо	35.0	2.0	43.0	2.0	14.0	4.0	100.0	

Става ясно, че в групата изследвани лица с трудов стаж до 5г. най-много са използвани латексови и нитрилни ръкавици - 41.9% (n=26), следвани от тези, които използват само латексови - 40.3% (n=25).

От респондентите с трудов стаж между 5-10г. най-много - 75% (n=6) използват също комбинация от нитрилни и латексови ръкавици.

В последната група с трудов стаж над 10г. комбинация от нитрилни и латексови ръкавици използват 36.7% (n=11), само латексови – 33.3% (n=10), а тройната комбинация от латексови, нитрилни и винилови ръкавици се използва от 23.3% (n=7) от респондентите.

Табл. 6. Разпределение на кожните оплаквания при използване на латексови ръкавици в зависимост от трудовия стаж

		Кожна реакция											Общо
		Еритем, обрив	Липса на реакция	Сърбеж, сухота	Сърбеж, сухота	Сърбеж, напукване	Парене, дразнене	Сухота	Полуване на устни	Еритем, сърбеж	Еритем, сухота		
Трудов стаж – нормиран	1.00 (до 5г.)	Брой	7	29	3	6	3	2	2	0	9	1	62
		% в Трудов стаж нормиран	11.3	46.8	4.8	9.7	4.8	3.2	3.2	0.0	14.5	1.6	100.0
		% в Кожна реакция	63.6	64.4	60.0	46.2	100.0	50.0	66.7	0.0	69.2	50.0	62.0
		% в Общо	7.0	29.0	3.0	6.0	3.0	2.0	2.0	0.0	9.0	1.0	62.0
	2.0 (между 5-10г.)	Брой	1	4	0	1	0	1	0	0	1	0	8
		% в Трудов стаж нормиран	12.5	50.0	0.0%	12.5	0.0%	12.5	0.0	0.0%	12.5	0.0	100.0
		% в Кожна реакция	9.1	8.9	0.0	7.7	0.0	25.0	0.0	0.0	7.7	0.0	8.0
		% в Общо	1.0	4.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	8.0
	3.00 (над 10г.)	Брой	3	12	2	6	0	1	1	1	3	1	30
		% в Трудов стаж нормиран	10.0	40.0	6.7	20.0	0.0	3.3	3.3	3.3	10.0	3.3	100.0
		% в Кожна реакция	27.3	26.7	40.0	46.2	0.0	25.0	33.3	100.0	23.1	50.0	30.0
		% в Общо	3.0	12.0	2.0	6.0	0.0	1.0	1.0	1.0	3.0	1.0	30.0
Общо	Брой	11	45	5	13	3	4	3	1	13	2	100	
	% в Трудов стаж нормиран	11.0	45.0	5.0	13.0	3.0	4.0	3.0	1.0	13.0	2.0	100.0	
	% в Кожна реакция	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	% в Общо	11.0	45.0	5.0	13.0	3.0	4.0	3.0	1.0	13.0	2.0	100.0%	

Данните показват, че в групата с трудов стаж до 5г. 46.8% (n=29) души нямат оплаквания. От останалите, които са съобщили за наличие на някакви субективни оплаквания, водещи са еритем и сърбеж - 14.5% (n=9), следвани от еритем с обрив - 11.3% (n=7), както и комбинацията от сърбеж и сухота - 9.7% (n=6).

В групата на респондентите с трудов стаж между 5-10г., половината от тях нямат оплаквания - 50% (n=4), а тези с налични кожни оплаквания се разпределят по следния начин:

- еритем и обрив – 12.5% (n=1) ,
- сърбеж и сухота – 12.5% (n=1),

- парене и дразнене – 12.5% (n=1),
- еритем и сърбеж – 12.5% (n=1).

В групата на изследваните лица с над 10г. трудов стаж, тези от тях, които са без кожни оплаквания при използване на латексови ръкавици са 40% (n=12); 20% (n=6), са се оплаквали от сърбеж и сухота, а по 10% (n=3) са отбелязали наличие на еритем и обрив, както и еритем със сърбеж.

Табл. 7. Разпределение на оплакванията от ГДП при употреба на латексови ръкавици в зависимост от трудовия стаж

		Реакции ГДП от латексови ръкавици				Общо	
		Кихане, ринорея	Отсъствие на реакция	Задух, кашлица, дразнене в гърлото	Сълзотечение		
Трудов стаж нормиран	1.00 (до 5 г.)	Брой	1	61	0	0	62
		% в Трудов стаж нормиран	1.6%	98.4%	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Реакции ГДП от латексови ръкавици	100.0%	63.5%	0.0%	0.0%	62.0%
		% от Общо	1.0%	61.0%	0.0%	0.0%	62.0%
	2.00 (м/у 5-10 г.)	Брой	0	8	0	0	8
		% в Трудов стаж нормиран	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Реакции ГДП от латексови ръкавици	0.0%	8.3%	0.0%	0.0%	8.0%
		% от Общо	0.0%	8.0%	0.0%	0.0%	8.0%
	3.00 (над 10 г.)	Брой	0	27	2	1	30
		% в Трудов стаж нормиран	0.0%	90.0%	6.7%	3.3%	100.0%
		% в Реакции ГДП от латексови ръкавици	0.0%	28.1%	100.0%	100.0%	30.0%
		% от Общо	0.0%	27.0%	2.0%	1.0%	30.0%
Общо	Брой	1	96	2	1	100	
	% в Трудов стаж нормиран	1.0%	96.0%	2.0%	1.0%	100.0%	
	% в Реакции ГДП от латексови ръкавици	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	1.0%	96.0%	2.0%	1.0%	100.0%	

В групата на изследваните лица с трудов стаж до 5г. само 1 човек (1.6%, n=1) е съобщил за наличие на кихане и ринорея при употреба на латексови ръкавици.

В групата на респондентите с трудов стаж между 5-10г. липсват субективни оплаквания от ГДП при използване на латексови ръкавици (n=0, 0%).

В групата с трудов стаж над 10г. 90% (n=27) нямат оплаквания, 6.7% (n=2) съобщават за задух, кашлица и дразнене в гърлото и 3.3% (n=1) са имали сълзотечение при използване на латексови ръкавици.

Табл.8. Разпределение на оплакванията при използване на други латексови изделия в различните групи в зависимост от нормирането на трудовия стаж

			Алергия към латексови изделия				Общо
			Кашлица	Отсъствие на алергия	Задух	Еритем, сърбеж	
Трудов стаж нормиран	1.00 (до 5г.)	Брой	1	60	0	1	62
		% в Трудов стаж нормиран	1.6%	96.8%	0.0%	1.6%	100.0%
		% в Алергия към латексови изделия	33.3%	64.5%	0.0%	100.0%	62.0%
		% от Общо	1.0%	60.0%	0.0%	1.0%	62.0%
	2.00 (м/у 5-10г.)	Брой	0	7	1	0	8
		% в Трудов стаж нормиран	0.0%	87.5%	12.5%	0.0%	100.0%
		% в Алергия към латексови изделия	0.0%	7.5%	33.3%	0.0%	8.0%
		% от Общо	0.0%	7.0%	1.0%	0.0%	8.0%
	3.00 (над 10г.)	Брой	2	26	2	0	30
		% в Трудов стаж нормиран	6.7%	86.7%	6.7%	0.0%	100.0%
		% в Алергия към латексови изделия	66.7%	28.0%	66.7%	0.0%	30.0%
		% от Общо	2.0%	26.0%	2.0%	0.0%	30.0%
Общо	Брой	3	93	3	1	100	
	% в Трудов стаж нормиран	3.0%	93.0%	3.0%	1.0%	100.0%	
	% в Алергия към латексови изделия	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	3.0%	93.0%	3.0%	1.0%	100.0%	

Данните показват, че в групата на изследваните лица с трудов стаж до 5г. само 1 човек (1.6%) е съобщил за кашлица, също n=1 (1.6%) – за еритем и сърбеж при употреба на други латексови изделия. Без оплаквания са били 96.8 % (n=60) от участниците.

В групата на респондентите с трудов стаж между 5-10г. при 87.5% (n=7) липсват субективни оплаквания при използване на латексови изделия. Единствено 1 човек (12.5%, n=1) е съобщил за наличие на задух.

В групата с трудов стаж над 10г. 86.7% (n=26) нямат оплаквания, 6.7% (n=2) съобщават за кашлица и 6.7% (n=2) са имали задух при използване на други латексови продукти.

Обсъждане:

Резултатите от нашите проучвания показват, че най-често използваните видове ръкавици са комбинацията от латексови и нитрилни (43%, n=43), следвани по честота от латексовите (35%, n=35), а едва 2% от анкетираните лица използват само нитрилни ръкавици. Това силно се отличава от резултатите, установени от Critchley E, Pemberton MN (2020) относно използването на латексови и нитрилни ръкавици в различни дентални практики в Обединеното кралство – 90% от анкетираните участници използват безлатексови ръкавици, предимно нитрилни такива, а 75% - и безлатексови платна за кофердам. Тези резултати потвърждават тенденцията за намаляване продажбите и използването на латексови ръкавици и други латексови изделия в денталните практики във Великобритания. Мнозинството от общопрактикуващите зъболекари там в рутинната си практика използват безлатексови ръкавици и кофердам, главно нитрилни. А продажбите на латекс-съдържащи ръкавици продължава да намалява. Авторите посочват, че това носи само бъдещи ползи на лекарите по дентална медицина, пациентите с латексова алергия, както и преобладаването на латексова алергия в общата популация – с оглед на факта, че най-доброто лечение на този вид алергия си остава превенцията [46].

Латекс алергията е сериозен, понякога животозастрашаващ проблем сред професионално-експонираните лица, който може да се развие още по време на студентското обучение [83, 124]. Jean Bousquet et al. (2006) установяват в проучванията си, че лицата, осигуряващи медицински грижи, се намират в повишен риск за сенсibiliзация и развитие на алергични реакции към латекс [89].

Чрез анкетно проучване сред здравните работници е установено, че фактори като количеството използвани ръкавици, данните за атопия и алергия към храни, реагиращи кръстосано с латекса, са рискови за появата на не-кожни симптоми, свързани с използването на ръкавици [205]. При нашето изследване обаче преобладаваща част от респондентите не съобщават за непоносимост към определени храни, реагиращи кръстосано с латекса.

Разпространението на латексовата алергия и данните от различните страни варират много. В Русия например H Nolte et al. (2002) съобщават за ниско преобладаване на латекс-алергия и предполагат, че намалената употреба на латексови ръкавици с талк може да понижи разпространението на сенсibiliзацията към латекс сред професионално-експонираните лица. Най-често докладваният симптом, свързан с експозицията към латекс, е контактната уртикария [69]. В нашето проучване анкетираните споделят, че работят основно с комбинацията от латексови и нитрилни ръкавици (43%) и може би това е и част от обяснението за ниския процент оплаквания от страна на кожата на ръцете - най-често срещаните са сърбеж, сухота и зачервяване (еритем).

Подобни данни за сравнително ниско разпространение (3.56%) на професионални дерматози, частично и латекс алергия, са регистрирани през 2020г. и сред медицински

работници в Португалия (преобладаващо сред жени) от Diana França et al. [53]. Основните оплаквания на изследваните са алергичен и иритативен контактен дерматит, както и латексова алергия. Като главни причинители са описани дезинфектанти, латексови и нитрилни ръкавици, продължителен контакт с вода. Ниският резултат те обясняват с въведените преди време предпазни мерки на работното място.

Друго интересно проучване на Iva Japundžić et al. (2018) разкрива, че само малка част от изследваните са алергични към латекс и различни добавки. Съобщените случаи на контактни дерматози (вкл. и при използването на латексови продукти) сред денталните специалисти и студентите в повечето случаи не са причинени от латекс и добавки към каучуковите продукти, както често се смята, а от други фактори (години трудов стаж, вид на използваните ръкавици – латексови с/без талк, брой на използваните за деня ръкавици, анамнеза за атопични алергични заболявания) [88].

Резултати по задача 3.2: (Изследване на специфични IgE-антитела към латекс чрез серологично изследване)



Диаграма 42. Процентно разпределение на резултатите от серологичното изследване

От изследваните 100 лица, само при **4% (n=4)** се установи положителен резултат от серологичното изследване на кръвта за наличие на специфични IgE антитела към латекс. Тяхното разпределение по пол е еднакво – **мъже n=2, жени n=2**. Що се отнася до възрастта на изследваните лица с положителен резултат от серологията, то разпределението е неравномерно, а данните са показани в следната таблица:

Табл. 9. Възрастово разпределение на лицата с положителен резултат от серологичното изследване

Възраст	Честота	Процентно разпределение	Валиден %	Процент % с натрупване
21	1	25.0	25.0	25.0
31	1	25.0	25.0	50.0
33	1	25.0	25.0	75.0
60	1	25.0	25.0	100.0
Общо	4	100.0	100.0	

Резултати по задача 3.3: (Изследване на сенсibiliзация спрямо латексови протеини чрез прик-тест)

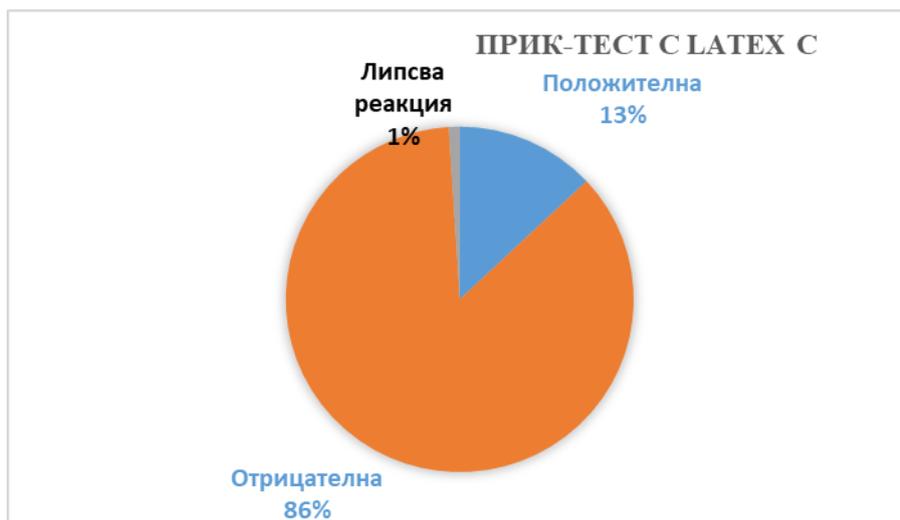


Диаграма 43. Разпределение на резултатите от прик-теста с Alyostal

Вижда се, че **40% (n=40)** от изследваните лица имат позитивна кожна реакция при извършване на прик-теста с Alyostal, а 59% са с отрицателен резултат.

По време на извършване на изследванията, при една от пациентките се наблюдаваха субективни усещания за леки затруднения в дишането, чувство за подуване на твърдото небце и сърбеж. Не бяха забелязани кожни обриви, нито пък притеснение, страх или други прояви от страна на вегетативната нервна система. Незабавно бяха предприети мерки за оказване на спешна помощ срещу евентуално развиваща се алергична реакция от бърз тип, по установен протокол включващ прилагането на адреналин, АХ, ГКС (i.m, p.o.) [87].

Поради приложението на противоалергични медикаменти, не беше възможно отчитането на резултат от прик-теста и за останалите два латексови алергенни продукта, както и другите резултати от извършени тестувания с избрани храни и полени (за доказване на кръстосана реактивност между тях и латекса за изследване на “Latex-fruit syndrome”) и съответните контроли – за 1 човек данните няма как да бъдат съотнесени.



Диаграма 44. Разпределение на резултатите от прик-теста с Latex C

Данните сочат, че едва **13% (n=13)** от изследваните лица имат положителен резултат при извършване на прик-теста с Latex C, а 86% са с отрицателен резултат.



Диаграма 45. Разпределение на резултатите от прик-теста с Latex L

Установихме, че **38% (n=38)** от тестваните лица имат положителен резултат от прик-теста с Латекс L.

Най-висока е честотата на положителни реакции от прик-тест спрямо френския латексов алерген “Alyostal” (40%), следван от Латекс L (38%) и Латекс C (13%).

Табл. 10. Резултати от провеждането на прик-тест с разтвор на Соса

	Честота	Процент %	Валиден %	Процент натрупване
Положително	19	19.0	19.0	19.0
Отрицателно	80	80.0	80.0	99.0
9 (липсва реакция)	1	1.0	1.0	100.0
Общо	100	100.0	100.0	

Видно е, че **19% (n=19)** от всички изследвани 100 души проявяват изразен кожен дермографизъм, което обаче е съобразено при отчитането на коректния резултат на съответните прик-тестове с храни, полени и латексови алергенни екстракти. За да не бъдат отчетени фалшиво-положителни реакции, стойността на съответните проби бяха преизчислени според стойността на отрицателната контрола [149].

Табл. 11. Корелация между резултатите от серологичното изследване и тези от прик-теста с „Alyostal“

		Серологично изследване		Общо	
		Положително	Отрицателно		
Lat-ex/Alyostal	Положително	Брой	3	37	40
		% в Latex/Alyostal	7.5%	92.5%	100.0%
		% в Серологично изследване	75.0%	38.5%	40.0%
		% от Общо	3.0%	37.0%	40.0%
	Отрицателно	Брой	1	58	59
		% в Latex/Alyostal	1.7%	98.3%	100.0%
		% в Серологично изследване	25.0%	60.4%	59.0%
		% от Общо	1.0%	58.0%	59.0%
	Липсват данни	Брой	0	1	1
		% в Latex/Alyostal	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Серологично изследване	0.0%	1.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
Общо	Брой	4	96	100	
	% в Latex/Alyostal	4.0%	96.0%	100.0%	
	% в Серологично изследване	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	4.0%	96.0%	100.0%	

От данните в представената двумерна таблица, представящи корелация в резултатите от серологията и прик-теста с „Alyostal“ можем да заключим, че само **4** от изследваните 100 души имат положителен резултат от серологията, като при трима от тях (**n=3, 7.5%**) се наблюдава и съвпадение с положителен резултат от прик-теста с

Latex/Alyostal. При един от изследваните с положителен серологичен резултат има обаче отрицателен прик-тест спрямо Latex/Alyostal.

Табл. 12. Корелация между резултатите от серологичното изследване и тези от прик-теста с Латекс С

			Серологично изследване		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латекс С	Положително	Брой	2	11	13
		% в Латекс С	15.4%	84.6%	100.0%
		% в Серологично изследване	50.0%	11.5%	13.0%
		% от Общо	2.0%	11.0%	13.0%
	Отрицателно	Брой	2	84	86
		% в Латекс С	2.3%	97.7%	100.0%
		% в Серологично изследване	50.0%	87.5%	86.0%
		% от Общо	2.0%	84.0%	86.0%
	Липсват данни	Брой	0	1	1
		% в Латекс С	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Серологично изследване	0.0%	1.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
Общо	Брой	4	96	100	
	% в Латекс С	4.0%	96.0%	100.0%	
	% в Серологично изследване	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	4.0%	96.0%	100.0%	

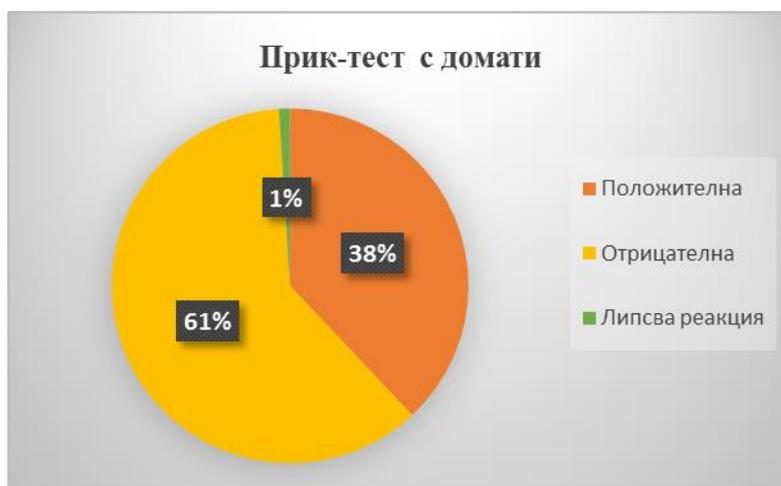
Резултатите показват, че от четиримата пациенти с положителна серология, само двама (**n=2, 15.4%**) имат и положителен резултат от прик-теста с Латекс С.

Табл. 13. Корелация между резултатите от серологичното изследване и тези от прик-теста с Латекс L

		Серологично изследване		Общо	
		Положително	Отрицателно		
Латекс L	Положително	Брой	3	35	38
		% в Латекс L	7.9%	92.1%	100.0%
		% в Серологично изследване	75.0%	36.5%	38.0%
		% от Общо	3.0%	35.0%	38.0%
	Отрицателно	Брой	1	60	61
		% в Латекс L	1.6%	98.4%	100.0%
		% в Серологично изследване	25.0%	62.5%	61.0%
		% от Общо	1.0%	60.0%	61.0%
	Липсват данни	Брой	0	1	1
		% в Латекс L	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Серологично изследване	0.0%	1.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
Общо	Брой	4	96	100	
	% в Латекс L	4.0%	96.0%	100.0%	
	% в Серологично изследване	100.0%	100.0%	100.0%	
	% от Общо	4.0%	96.0%	100.0%	

Данните сочат, че от четиримата пациенти с положителна серология, трима (**n=3, 7.9%**) реагират положително и на прик-теста с Латекс L.

Резултати по задача 3.4 (Да се изследва наличието на сенсбилизация спрямо определени хранителни алергени и полени в търсенето на кръстосана реактивност и наличието на “latex-fruit syndrome”):



Диаграма 46. Разпределение на резултатите от извършените прик-тестове с домати

Данните от диаграмата показват, че при **38% (n=38)** от изследваните доброволци се установява положителен резултат при извършването на прик-тест с домати.



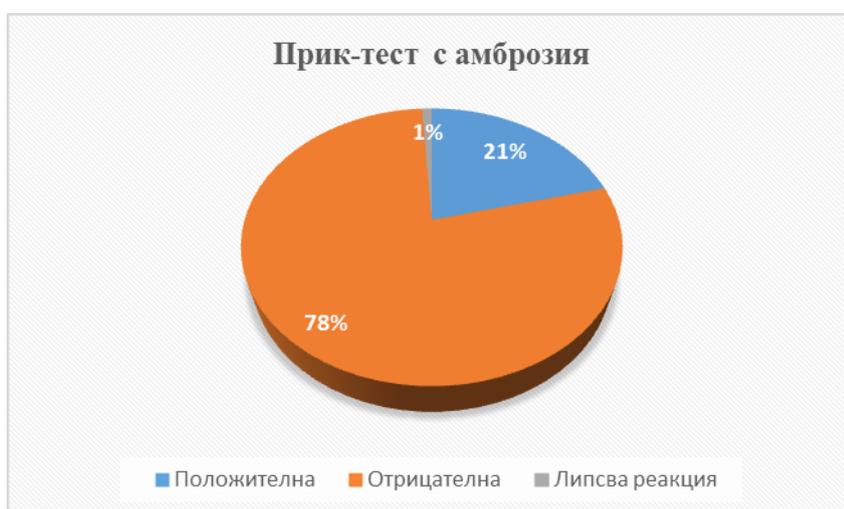
Диаграма 47. Разпределение на резултатите от извършените прик-тестове с праскови

При **20% (n=20)** от изследваните лица се установява положителен резултат при извършването на прик-тест с праскови.



Диаграма 48. Разпределение на резултатите от извършените прик-тестове с киви

Подобни са и резултатите от прик-тест с киви - при **24% (n=24)** от изследваните лица има положителен резултат.



Диаграма 49. Разпределение на резултатите от извършените прик-тестове с амброзия

От диаграмата се вижда, че при **21% (n=21)** от изследваните доброволци е установен положителен резултат при извършването на прик-тест с амброзия.



Диаграма 50. Разпределение на резултатите от извършените прик-тестове с пелин

Данните от диаграмата показват, че едва при **15% (n=15)** от изследваните доброволци намираме положителен резултат при извършването на прик-тест с пелин.

Последните резултати бяха допълнени от събраните посредством пряката анкета данни за субективни оплаквания от страна на изследваните лица, при консумация на посочените храни. Това е важно от гледна точка на търсенето на таргетни лица за провеждане на специфични изследвания. Обобщените данни сочат, че респондентите съобщават за усещания, подобни на тези при наличие на „орален алергичен синдром“ и причинните храни се разпределят по следния начин:

- 16% - при консумация на киви
- 8% - праскови
- 6% - фъстъци
- 5% - летни полени, амброзия
- 4% - банани, пъпеш, домати
- 3% - сливи
- 2% - авокадо
- 1% - манго, папая, пелин, амброзия
- 0% - кестени

Обсъждане:

Резултатите от проведеното от нас изследване на специфични IgE антитела към латекс показва, че само при **4% (n=4)** от изследваните 100 души има положителен резултат. Подобни са и наблюденията на Köse Ş et al. (2014), които откриват, че само при 4.2% от изследваните здравни работници в болница в Измир се открива сенсibiliзация към естествения латексов протеин чрез подобен на нашия диагностичен метод. Авторите определят, че това всъщност е истинската латексова алергия, а латекса е сред водещите алергени за възникването на професионални здравословни заболявания [186]. За разлика

от тяхното и нашето проучване обаче, Şener et al. (2000) определят 9.22% разпространение на сенсibiliзация към латекс сред 206 здравни работници, които редовно използват латексови ръкавици [169]. В свои проучвания пък Eseverri et al. (1999) оценяват разпространението на латексовата алергия посредством кожни тестове в рамките на 1.08%, а резултатите от определянето на серум специфични IgE антитела е 7.2% [58]. В проучване от Южна Африка (2013) е установено, че 11.9% от здравните работници са алергични към латекс [160].

Въпреки че няма отчетливи данни в научната литература по този въпрос, женският пол е докладван в няколко изследвания като рисков фактор за развитие на латексова алергия от Resquet C и Leynadier F. (1993) [146]. Köse Ş et al. установяват, че 66% от случаите с диагностицирана латексова алергия са при жени. Но ние намерихме, че само половината от пациентите с положителен резултат от серумното определяне на специфични IgE антитела са жени (2%, n=2).

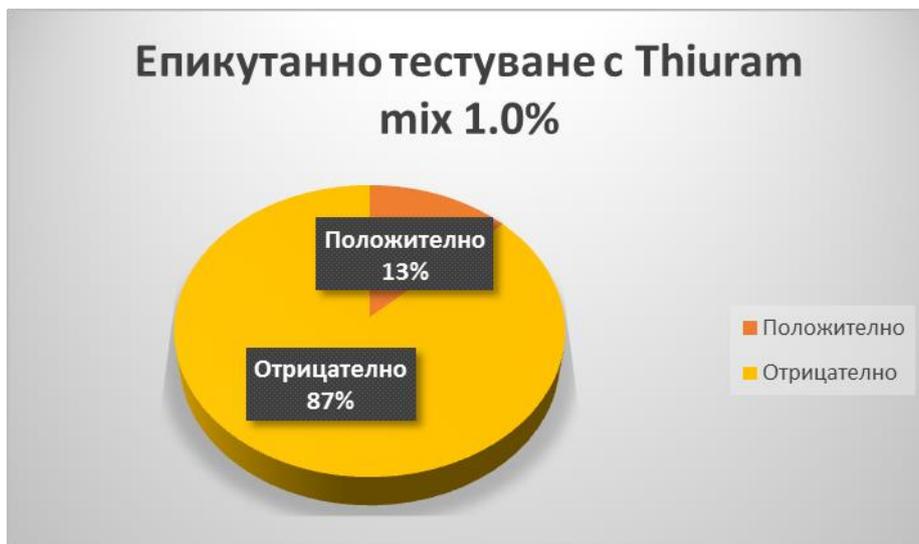
През последните години се установява преобладаване на латексовата свръхчувствителност сред здравни работници, и то основно сред такива с данни за атопия. Според Khader Y et al. (2005) най-вероятно тя е един от най-значимите предразполагащи фактори за развитие на сенсibiliзация към латекс [94]. Köse Ş et al. докладват в изследванията си, че откриват при 43% от изследваните здравни работници данни за атопия. Според тях латексът е считан за водеща причина за професионални болести като алергичен контактен дерматит, алергичен ринит, алергичен конюнктивит и астма. Ние обаче откриваме, че едва 23% (n=23) от нашите пациентите съобщават за наличие на бронхиална астма или полиноза (най-често съобщават за сенна хрема, изязвяваша се с кихане, кашляне, сърбеж в носа, ринорея и сълзотечение).

В нашите изследвания установихме, че близо $\frac{1}{5}$ - 21% (n=21) от пациентите ни имат някаква форма на хранителна алергия (хранителна непоносимост към морски дарове и гъби, алергия към орехи, маслини, суров лешник, яйца, месо, лактозна непоносимост, мляко, шоколад, мъхести плодове, цитруси, мед, пчелен клей, пчелни продукти, соя, ябълки).

Счита се, че латексовата алергия се среща по-често сред лица с хранителна алергия. В изследванията на Köse Ş et al. (2014) се съобщава, че при 12.8% от пациентите с латексова свръхчувствителност е доказана алергия към поне един вид храна. При лицата с латексова алергия други автори доказват сенсibiliзация към тропически плодове като банани, авокадо и киви, като авторите предполагат, че това се дължи на наличието на алергени, предизвикващи възникването на кръстосана реактивност [29, 61, 186].

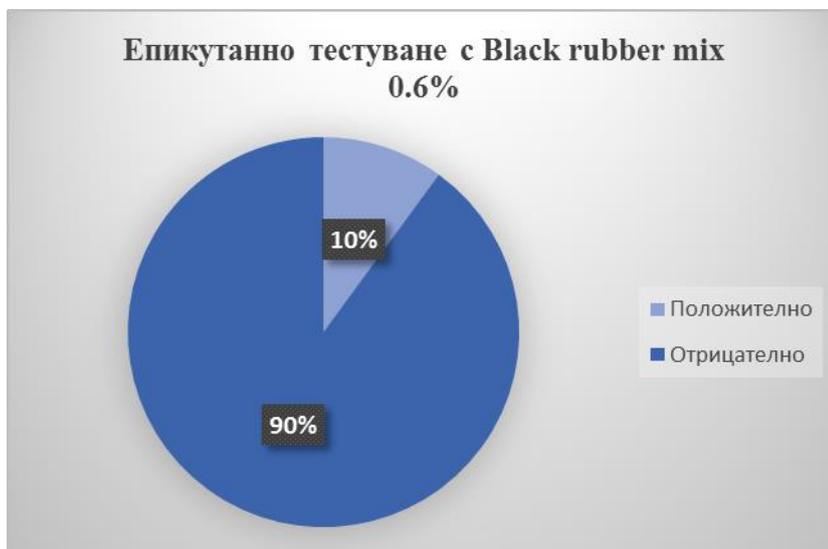
Резултати по задача 4: (Да се изследва наличието на сенсублизация към определени компоненти, използвани при преработката на суровия каучук за получаването на различни латексови продукти чрез епикутанен тест (patch-test)).

По-долу е показано разпределението на резултатите от извършеното епикутанно тестване със съответните хапчени:



Диаграма 51. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с Thiuram mix 1,0%

Данните сочат, че при 13% (n=13) от изследваните лица е имало положителен резултат при извършването на епикутанен тест с Thiuram mix 1,0% .



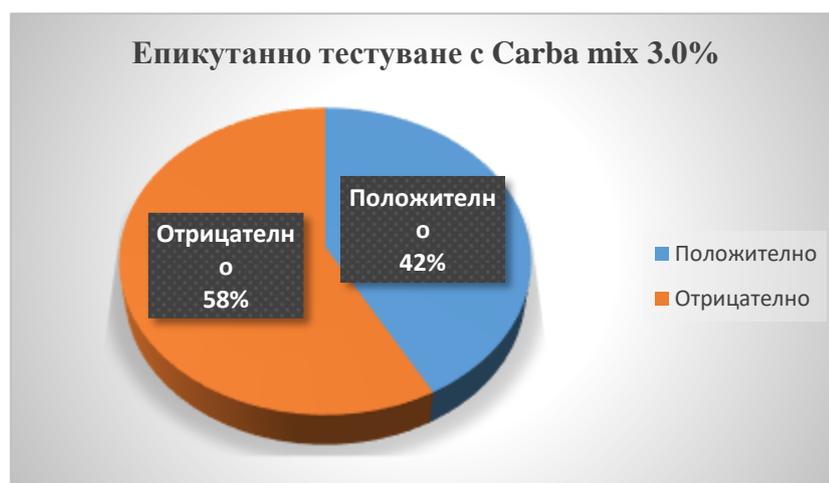
Диаграма 52. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с Black rubber mix 0,6%

При **10%** (**n=10**) от пациентите ни се установява положителен резултат от пач-теста с Black rubber mix 0,6%



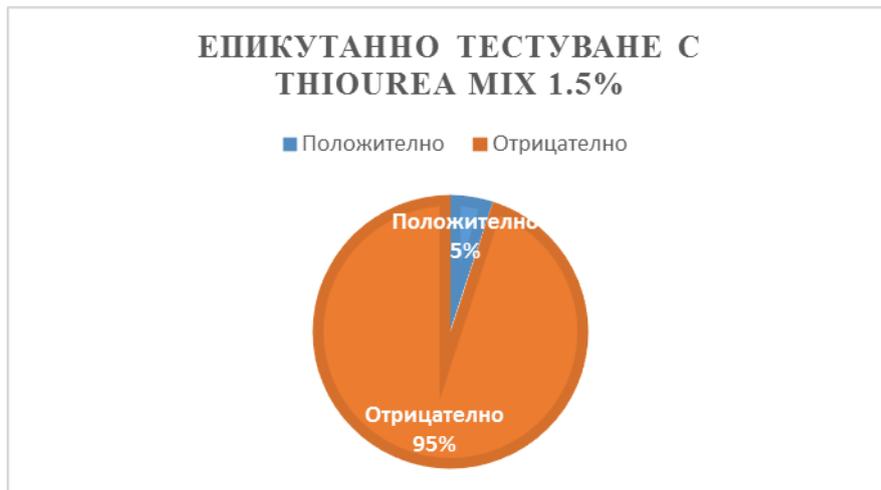
Диаграма 53. Разпределение на резултатите от проведените епи-тестове с Mercapto mix 2,0%

Подобни са и данните от пач-теста с Mercapto mix 2,0% - **11%** (**n=11**) от пробантите са реагирали положително на теста.



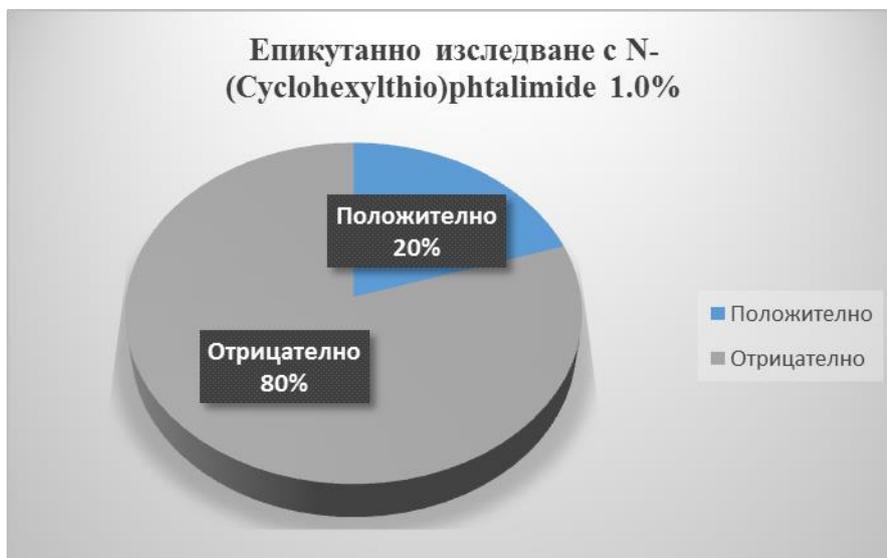
Диаграма 54. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с Carba mix 3,0%

Данните сочат, че малко по-малко от половината от пациентите - **42%** (**n=42**) са дали положителен резултат при извършването на епикутанен тест с Carba mix 3,0%.



Диаграма 55. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с Thiourea mix 1,5%

Едва **5% (n=5)** от изследваните лица са дали положителен резултат от пач-теста с Thiourea mix 1,5%



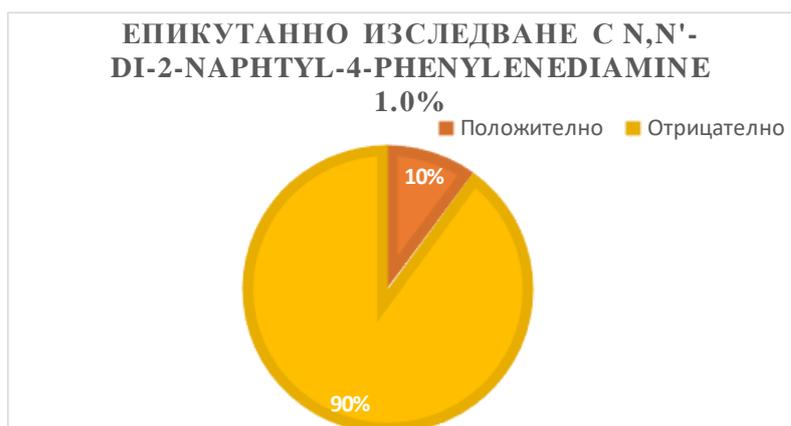
Диаграма 56. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с N-(Cyclohexylthio) phtalimide 1,0%

Резултатите показват, че при **20% (n=20)** от пробантите сме доказали положителни резултати от пач теста с N-(Cyclohexylthio) phtalimide 1,0%



Диаграма 57. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с 4,4'-Diaminodiphenylmethane 0,5%

Данните сочат, че при **11% (n=11)** от изследваните лица е имало положителни резултати от пач теста с 4,4'-Diaminodiphenylmethane 0,5%.



Диаграма 58. Разпределение на резултатите от проведените епикутанни тестове с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1,0%

Резултатите от епикутанното тестване с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1,0% показват, че **10% (n=10)** от изследваните лица са реагирали положително.



Диаграма 59. Разпределение на резултатите от проведените пач-тестове с парченца от латексова ръкавица с вазелин

Данните от диаграмата сочат, че сме открили положителен резултат от пач-теста с парченца от латексова ръкавица с пудра, смесена с вазелин при **17% (n=17)** от пациентите.

Обобщавайки резултатите от проведеното епикутанно изследване можем да заключим, че с най-висока честота на положителни резултати са следните хаптени:

- **Carba mix – 42%**
- **N-(Cyclohexylthio) phtalimide – 20%**
- **парченца от латексова ръкавица, смесени с вазелин – 17%**
- **Thiuram mix – 13%**

Търсенето на корелация между сенсibiliзацията към определени хаптени и годините трудов стаж на изследваните лица доведе до обработка на данните чрез приложение на дисперсионен анализ (One-Way ANOVA) с **LSD метод**. Резултатът е показан в долната таблица.

LSD. Least significant difference. ЛСД. Най-малко значима разлика. Този метод не контролира общата вероятност за отхвърляне на хипотезите, че някои линейни контрасти са различни от стойността(ите) на нулевата хипотеза.

Табл. 14. Сравнение между групите изследвани лица с различна продължителност на трудовия стаж

Multiple Comparisons					
LSD					
Dependent Variable	(I) Трудов стаж	(J) Трудов стаж	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Mercapto mix 2,0%	До 5 г.	Над 10 г.	0.135	0.07	0.053
4,4'-Diaminodiphenylmethane 0,5%	До 5 г.	Над 10 г.	0.135	0.07	0.053
N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1,0%	До 5 г.	Над 10 г.	0.152	0.07	0.024

Резултатите от представената по-горе таблица, показващи корелацията между годините трудов стаж и резултатите от епикутанното тестване, могат да се интерпретират по следния начин:

При $p=0.05$ се установява, че има статистически значима зависимост от годините трудов стаж на изследваните лица и положителния резултат от пач-теста за следните хаптени:

- **Mercapto mix, 4,4'-Diaminodiphenylmethane и N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine.**

Колкото по-голям е трудовият стаж на пробантите (групата >10г.), толкова по-голяма е вероятността те да имат (+) кожна реакция от някой от посочените по-горе хаптени и съответно кожни дерматози като изява на продължителното действие на съответните хаптени в състава на използвани латексови продукти.

Табл. 15. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с Thiuram mix

Thiuram mix 1,0%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	12	12.5	12.5	12.5
	Отрицателно	84	87.5	87.5	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Резултатите показват, че от всички изследвани лица, които използват ръкавици ($n=96$), 12.5% ($n=12$) са дали положителен резултат на пач-теста с Thiuram mix. Също така 25% ($n=1$) от пробантите имат (+) пач тест към този хаптен, но те не използват ръкавици в работата или ежедневието си.

Табл. 16. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с Black rubber mix

Black rubber mix 0,6%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	10	10.4	10.4	10.4
	Отрицателно	86	89.6	89.6	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Отрицателно	4	100.0	100.0	100.0

Анализът на данните показва, че от всички изследвани лица, които използват ръкавици (n=96), 10.4% (n=10) са дали положителен резултат на пач-теста с Black rubber mix. Сенсibiliзация към този хаптен липсва при пробантите, които не употребяват ръкавици.

Табл. 17. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с Mercapto mix

Mercapto mix 2,0%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	10	10.4	10.4	10.4
	Отрицателно	86	89.6	89.6	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Тук резултатите са аналогични на предходните - 10.4% (n=10) от лицата, използващи ръкавици са дали положителен резултат на пач-теста с Mercapto mix. Също (+) резултат е установен и при 25% (n=1) сред пациентите, неизползващи такива.

**Табл. 18. Зависимост между употребата на ръкавици
и резултата от пач-тест с Carba mix**

Carba mix 3,0%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	40	41.7	41.7	41.7
	Отрицателно	56	58.3	58.3	100.0
	Total	96	100.0	100.0	
Не	Положително	2	50.0	50.0	50.0
	Отрицателно	2	50.0	50.0	100.0
	Total	4	100.0	100.0	

При 41.7% (n=40) от нашите пациенти, които използват ръкавици установихме, че има сенсibiliзация към Carba mix. Също така 50% (n=2) показват положителен резултат от пач теста, въпреки че не използват ръкавици. *Намираме наличие на корелация между използването на ръкавици и сенсibiliзацията към Carba mix при 41.7% (n=40) от нашите пациенти.*

**Табл. 19. Зависимост между употребата на ръкавици
и резултата от пач-тест с Thiourea mix**

Thiourea mix 1,5%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	5	5.2	5.2	5.2
	Отрицателно	91	94.8	94.8	100.0
	Total	96	100.0	100.0	
Не	Отрицателно	4	100.0	100.0	100.0

От представените в таблицата резултати се вижда, че едва при 5.2% (n=5) от пациентите ни, използващи ръкавици се установява сенсibiliзация спрямо Thiourea mix. Такава липсва при тези от тях, които не употребяват ръкавици.

Табл. 20. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с N-(Cyclohexylthio) phtalimide

N-(Cyclohexylthio) phtalimide 1,0%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	19	19.8	19.8	19.8
	Отрицателно	77	80.2	80.2	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Данните от таблицата показват, че при 19.8% (n=19) от нашите пациенти се установява сенсibiliзация към N-(Cyclohexylthio)phtalimide при положителни анамнестични данни за употреба на ръкавици. Също такава се отчита и при 25% (n=1) от неизползващите ръкавици.

Табл. 21. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с 4,4'-Diaminodiphenymethane

4,4'-Diaminodiphenymethane 0,5%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден н %	Процент % с натрупване
Да	Положително	10	10.4	10.4	10.4
	Отрицателно	86	89.6	89.6	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Установява се идентичен резултат с този от изследването на Mercapto mix и Black rubber mix - 10.4% (n=10) от лицата, използващи ръкавици са дали положителен резултат на пач-теста с 4,4'-Diaminodiphenymethane. Също (+) резултат е установен и при 25% (n=1) сред пациентите, неизползващи такива.

Табл. 22. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine

N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1,0%

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	9	9.4	9.4	9.4
	Отрицателно	87	90.6	90.6	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Установихме, че 9.4% (n=9) от лицата, използващи ръкавици, както и 25% (n=1) от тези, които не употребяват такива имат данни за сенсibiliзация към с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine.

Табл. 23. Зависимост между употребата на ръкавици и резултата от пач-тест с парченца от латексова ръкавица Лат. парченца с вазелин

Използвате ли ръкавици?		Честота	Процент %	Валиден %	Процент % с натрупване
Да	Положително	16	16.7	16.7	16.7
	Отрицателно	80	83.3	83.3	100.0
	Общо	96	100.0	100.0	
Не	Положително	1	25.0	25.0	25.0
	Отрицателно	3	75.0	75.0	100.0
	Общо	4	100.0	100.0	

Представените в таблицата данни сочат, че 16.7% (n=16) от пробантите, използващи ръкавици, както и 25% (n=1) от групата на лицата, използващи ръкавици, са показали (+) резултат от епикутанното изследване с парченца от латексова ръкавица, смесена с вазелин.

Табл. 24. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и серологичното изследване

			Серологично изследване		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	3	53	56
		% в Латексовия протеин	5.4%	94.6%	100.0%
		% в Серологично изследване	75.0%	55.2%	56.0%
		% от Общо	3.0%	53.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	1	42	43
		% в Латексовия протеин	2.3%	97.7%	100.0%
		% в Серологично изследване	25.0%	43.8%	43.0%
		% от Общо	1.0%	42.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Серологично изследване	0.0%	1.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	4	96	100
		% в Латексовия протеин	4.0%	96.0%	100.0%
		% в Серологично изследване	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	4.0%	96.0%	100.0%

От данните в таблицата може да се заключи, че има корелация при част от тестовете, използвани за доказване алергия към латекс, протичаща по I тип. Установява се, че при 75% (n=3) от пациентите с (+) серологичен резултат има и (+) резултат от прик-теста с латексов протеин. При останалите 25% (n=1) с положителен серологичен резултат не се установява наличие на сенсibiliзация при извършване на прик-тест с латексов алерген.

Доказва се, че има частично съвпадение в получените резултати

Табл. 25. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с парченца от латексова ръкавица

			Лат. парченца с вазелин		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	8	48	56
		% в Латексовия протеин	14.3%	85.7%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	47.1%	57.8%	56.0%
		% от Общо	8.0%	48.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	8	35	43
		% в Латексовия протеин	18.6%	81.4%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	47.1%	42.2%	43.0%
		% от Общо	8.0%	35.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	1	0	1
		% в Латексовия протеин	100.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	5.9%	0.0%	1.0%
		% от Общо	1.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	17	83	100
		% в Латексовия протеин	17.0%	83.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	17.0%	83.0%	100.0%

Данните от таблицата показват, че при 14.3% (n=8) от пробантите с положителен пач-тест реагират положително и на прик теста с латексов протеин. При останалите 18,6% (n=8) с (+) резултат от епикутанното тестване се регистрира (-) резултат от прик-теста с латексов протеин, като има частично съвпадение в резултатите.

Табл. 26. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и прик теста с домати

			Домати		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	32	24	56
		% в Латексовия протеин	57.1%	42.9%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	84.2%	39.3%	56.0%
		% от Общо	32.0%	24.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	6	37	43
		% в Латексовия протеин	14.0%	86.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	15.8%	60.7%	43.0%
		% от Общо	6.0%	37.0%	43.0%
	Не е отчегена реакция	Брой	0	0	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	0.0%	0.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	38	61	100
		% в Латексовия протеин	38.0%	61.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	38.0%	61.0%	100.0%

При повече от половината от пробантите с положителен прик тест към домати - 57,1% (n=32) намираме и положителен резултат от прик теста с латексов протеин. Това показва наличието на корелация в резултатите, както и че извършването на прик-тест с домати би бил насочващ при изследване на пациентите за латексова алергия поради наличието на "latex-fruit syndrome".

Табл. 27. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и прик теста с праскови

			Праскови		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	19	37	56
		% в Латексовия протеин	33.9%	66.1%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	95.0%	46.8%	56.0%
		% от Общо	19.0%	37.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	1	42	43
		% в Латексовия протеин	2.3%	97.7%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	5.0%	53.2%	43.0%
		% от Общо	1.0%	42.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	0	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	0.0%	0.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	20	79	100
		% в Латексовия протеин	20.0%	79.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	20.0%	79.0%	100.0%

Установихме, че при 33.9% (n=19) пробантите с положителен прик тест към праскови намираме и положителен резултат от прик теста с латексов протеин.

Табл. 28. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и прик теста с киви

		Киви		Общо	
		Положително	Отрицателно		
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	18	38	56
		% в Латексовия протеин	32.1%	67.9%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	75.0%	50.7%	56.0%
		% от Общо	18.0%	38.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	6	37	43
		% в Латексовия протеин	14.0%	86.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	25.0%	49.3%	43.0%
		% от Общо	6.0%	37.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	0	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	0.0%	0.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	24	75	100
		% в Латексовия протеин	24.0%	75.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	24.0%	75.0%	100.0%

Намерихме, че при 32.1% (n=18) от изследваните лица с (+) прик тест към киви се установява корелация с (+) резултат от прик-теста с латексов протеин

Табл. 29. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и прик теста с амброзия

			Амброзия		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	19	37	56
		% в Латексовия протеин	33.9%	66.1%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	90.5%	47.4%	56.0%
		% от Общо	19.0%	37.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	2	41	43
		% в Латексовия протеин	4.7%	95.3%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	9.5%	52.6%	43.0%
		% от Общо	2.0%	41.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	0	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	0.0%	0.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	21	78	100
		% в Латексовия протеин	21.0%	78.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	21.0%	78.0%	100.0%

Почти аналогични на предишните резултати са и корелационните взаимовръзки между прик теста с амброзия и латексов протеин - при 33.9% (n=19) от изследваните лица с (+) прик тест към амброзия се установява корелация с (+) резултат от прик-теста с латексов протеин.

Табл. 30. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и прик теста с пелин

			Пелин		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	13	43	56
		% в Латексовия протеин	23.2%	76.8%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	86.7%	51.2%	56.0%
		% от Общо	13.0%	43.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	2	41	43
		% в Латексовия протеин	4.7%	95.3%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	13.3%	48.8%	43.0%
		% от Общо	2.0%	41.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	0	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	0.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	0.0%	0.0%	1.0%
		% от Общо	0.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	15	84	100
		% в Латексовия протеин	15.0%	84.0%	100.0%
		% в Лат. парченца с вазелин	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	15.0%	84.0%	100.0%

Намираме, че 23.2% (n=13) от изследваните лица имат сенсibiliзация към пелин и съответно – положителен резултат и на прик теста с латексов протеин.

Табл. 31. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с Thiuram mix

			Thiuram mix 1,0%		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	7	49	56
		% в Латексовия протеин	12.5%	87.5%	100.0%
		% в Thiuram mix	53.8%	56.3%	56.0%
		% от Общо	7.0%	49.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	6	37	43
		% в Латексовия протеин	14.0%	86.0%	100.0%
		% в Thiuram mix	46.2%	42.5%	43.0%
		% от Общо	6.0%	37.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Thiuram mix	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	13	87	100
		% в Латексовия протеин	13.0%	87.0%	100.0%
		% в Thiuram mix	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	13.0%	87.0%	100.0%

Вижда се, че при 12.5% (n=7) от положително реагиралите на пач теста с Thiuram mix показват наличие на (+) реакция и на прик теста с латексов протеин.

Табл. 32. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с Black rubber mix

			Black rubber mix 0,6%		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	4	52	56
		% в Латексовия протеин	7.1%	92.9%	100.0%
		% в Black rubber mix	40.0%	57.8%	56.0%
		% от Общо	4.0%	52.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	6	37	43
		% в Латексовия протеин	14.0%	86.0%	100.0%
		% в Black rubber mix	60.0%	41.1%	43.0%
		% от Общо	6.0%	37.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Black rubber mix	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	10	90	100
		% в Латексовия протеин	10.0%	90.0%	100.0%
		% в Black rubber mix	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	10.0%	90.0%	100.0%

Намерихме, че при 7.1% (n=4) отизследваните лица с положителен резултат спрямо Black rubber mix се установява съвпадение и в (+) резултат от прик теста с латексов протеин.

Табл. 33. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с Mercapto mix

			Mercapto mix 2,0%		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	4	52	56
		% в Латексовия протеин	7.1%	92.9%	100.0%
		% в Mercapto mix	36.4%	58.4%	56.0%
		% от Общо	4.0%	52.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	7	36	43
		% в Латексовия протеин	16.3%	83.7%	100.0%
		% в Mercapto mix	63.6%	40.4%	43.0%
		% от Общо	7.0%	36.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Mercapto mix	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	11	89	100
		% в Латексовия протеин	11.0%	89.0%	100.0%
		% в Mercapto mix	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	11.0%	89.0%	100.0%

От данните в таблицата се вижда, че само при 7.1% (n=4) от нашите пациенти с положителен пач тест към Mercapto mix се установява и положителен резултат от прик теста с латексов протеин.

Табл. 34. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с Carba mix

		Carba mix 3,0%		Общо	
		Положително	Отрицателно		
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	27	29	56
		% в Латексовия протеин	48.2%	51.8%	100.0%
		% в Carba mix	64.3%	50.0%	56.0%
		% от Общо	27.0%	29.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	14	29	43
		% в Латексовия протеин	32.6%	67.4%	100.0%
		% в Carba mix	33.3%	50.0%	43.0%
		% от Общо	14.0%	29.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	1	0	1
		% в Латексовия протеин	100.0%	0.0%	100.0%
		% в Carba mix	2.4%	0.0%	1.0%
		% от Общо	1.0%	0.0%	1.0%
	Общо	Брой	42	58	100
		% в Латексовия протеин	42.0%	58.0%	100.0%
		% в Carba mix	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	42.0%	58.0%	100.0%

Резултатите, поместени в таблицата показват, че при почти половината от пациентите с (+) пач тест към Carba mix – 48.2% (n=27) има корелация и с положителния резултат от прик-теста с латексов протеин.

Табл. 35. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с Thiourea mix

			Thiourea mix 1,5%		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	2	54	56
		% в Латексовия протеин	3.6%	96.4%	100.0%
		% в Thiourea mix	40.0%	56.8%	56.0%
		% от Общо	2.0%	54.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	3	40	43
		% в Латексовия протеин	7.0%	93.0%	100.0%
		% в Thiourea mix	60.0%	42.1%	43.0%
		% от Общо	3.0%	40.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в Thiourea mix	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	5	95	100
		% в Латексовия протеин	5.0%	95.0%	100.0%
		% в Thiourea mix	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	5.0%	95.0%	100.0%

Установихме, че при едва 3.6% (n=2) от пробантите с положителен резултат от пач тест а с Thiourea mix се намира и (+) резултат от прик теста с латекс.

Табл. 36. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с N-(Cyclohexylthio) phtalimide

		N-(Cyclohexylthio) phtalimide		Общо	
		1,0%			
		Положително	Отрицателно		
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	11	45	56
		% в Латексовия протеин	19.6%	80.4%	100.0%
		% в N-(Cyclohexylthio) phtalimide	55.0%	56.3%	56.0%
		% от Общо	11.0%	45.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	9	34	43
		% в Латексовия протеин	20.9%	79.1%	100.0%
		% в N-(Cyclohexylthio) phtalimide	45.0%	42.5%	43.0%
		% от Общо	9.0%	34.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в N-(Cyclohexylthio) phtalimide	0.0%	1.3%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	20	80	100
		% в Латексовия протеин	20.0%	80.0%	100.0%
		% в N-(Cyclohexylthio) phtalimide	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	20.0%	80.0%	100.0%

Установихме наличие на корелация в положителните резултати от проведените пач-тест с N-(Cyclohexylthio) phtalimide и прик тест с латексов протеин при 19,6% (n=11) от участниците в нашето изследване.

Табл. 37. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с 4,4'-Diaminodiphenylmethane

			4,4'-Diaminodiphenylmethane		Общо
			0,5%		
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	7	49	56
		% в Латексовия протеин	12.5%	87.5%	100.0%
		% в 4,4'-Diaminodiphenylmethane	63.6%	55.1%	56.0%
		% от Общо	7.0%	49.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	4	39	43
		% в Латексовия протеин	9.3%	90.7%	100.0%
		% в 4,4'-Diaminodiphenylmethane	36.4%	43.8%	43.0%
		% от Общо	4.0%	39.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в 4,4'-Diaminodiphenylmethane	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	11	89	100
		% в Латексовия протеин	11.0%	89.0%	100.0%
		% в 4,4'-Diaminodiphenylmethane	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	11.0%	89.0%	100.0%

Резултатите в таблицата показват, че има съвпадение в (+) резултати от пач теста с 4,4'-Diaminodiphenylmethane и прик теста с латексов протеин при 12.5% (n=7) от нашите пациенти.

Табл.38. Двумерна таблица, показваща взаимовръзките в резултатите между прик теста с латексов протеин и пач теста с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine

			N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine 1,0%		Общо
			Положително	Отрицателно	
Латексов протеин за прик тест	Наличие на реакция	Брой	6	50	56
		% в Латексовия протеин	10.7%	89.3%	100.0%
		% в N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine	60.0%	55.6%	56.0%
		% от Общо	6.0%	50.0%	56.0%
	Отсъствие на реакция	Брой	4	39	43
		% в Латексовия протеин	9.3%	90.7%	100.0%
		% в N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine	40.0%	43.3%	43.0%
		% от Общо	4.0%	39.0%	43.0%
	Не е отчетена реакция	Брой	0	1	1
		% в Латексовия протеин	0.0%	100.0%	100.0%
		% в N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine	0.0%	1.1%	1.0%
		% от Общо	0.0%	1.0%	1.0%
	Общо	Брой	10	90	100
		% в Латексовия протеин	10.0%	90.0%	100.0%
		% в N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	10.0%	90.0%	100.0%

Намерихме корелация в положителните резултати от епикутанния тест с N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine и прик теста с латексов протеин при 10.7% (n=6) от изследваните пациенти.

Обсъждане

Методиката, по която изследвахме нашите пациенти, включваща прилагането на анкети, серологично определяне на специфични IgE-антитела към латекс, КАП (прик- и епикутанно тестване), цели да получим всеобхватна представа за механизмите на протичане и изявиите на различните видове алергични и неалергични реакции към латекс. В това отношение методиката и част от получените от нас резултати се доближават до тези на Jarundžić I et al. (2018) [88], само че те прилагат допълнително prick-to-prick тест. Получените от нас резултати за част от различните изследвани добавки чрез епикутанно изследване показват сходство с техните - **Carba mix, Mercapto mix и Thiuram mix** показват най-често положителни резултати. Сходство откриваме и в основните оплаквания на техните и нашите пациенти – водещи са еритем, сухота и сърбеж. Също както Jarundžić I et al. установяват малка честота на пациенти, алергични към латекс (7%) и различни добавки към каучука (4.8%), така и при нашите пациенти не се наблюдава пълна корелация в прилаганите методи за диагностика и установихме съответно ниска честота на латексова алергия.

Според Nucera E et al. (2020), както и Bendewald MJ et al. (2010) хаптените, които най-често предизвикват алергични реакции са карбамати, thiuram mix, 2-mercaptobenzothiazole и 1,3-diphenylguanidine [18, 131], което частично съвпада и с резултатите от нашето изследване (за Carba mix и Thiuram mix).

Suli C et al. (2006) сравняват резултатите, получени чрез различни in-vivo и in-vitro тестове относно диагностиката на латексовата алергия и дават заключение, че skin-prick тест показва най-висока степен на диагностична ефективност, също така има по-висока чувствителност и специфичност от определянето на специфични IgE-антитела и провокационния тест. Пач-тестът с различни каучукови добавки и химикали показва ниска чувствителност, но пък добра специфичност. Авторите стигат до заключението, че комбинацията от анамнестични данни за пациента и кожния прик-тест трябва да се използват за диагностициране на латексова алергия, с изключение на случаите, в които са регистрирани животозастрашаващи реакции – в тези случаи е по-добре да се предпочитат in-vitro тестовете за определяне на специфични IgE-антитела. Епикутанното тестване с различни каучукови добавки според тях трябва да бъде прилагано само в определени случаи [187]. Такива са и нашите наблюдения от превеждането на различни тестове сред доброволците, взели участие в изследванията ни, но спрямо тях бяха приложени описаните по-рано диагностични методи с цел получаване на по-подробни данни.

През 2017г. Lyarina et al. реализират пилотно проучване относно честотата на контактна свръхчувствителност спрямо различни каучукови добавки и хаптени сред студенти по дентална медицина и дентални пациенти. Те откриват, че с най-силно изразено сенсibiliзиращо действие са Carba mix, следвана от Benzoyl peroxide и Mercapto mix. Авторите докладват, че намират най-ниска честота на положителни кожни реакции от епикутанно тестване към Thiuram mix.

Lyarina et al. намират, че степента на сенсibiliзация спрямо Carba mix е значително по-висока за студентите по дентална медицина, както и за цялата изследвана популация, в сравнение с тази спрямо Thiuram mix, а Carba mix се извява като сенсibiliзатор от първостепенно значение за студентите по дентална медицина и за денталните пациенти. Те откриват, че 40% (n=20) от всички изследвани от тях пациенти в двете групи показват положителен резултат от пач-теста с Carba mix и 8% (n=4) от изследваните лица показват положителен резултат от епикутанното тестване с Thiuram mix. Според авторите, тези два хаптана, заедно с mercapto mix, toluenesulfonamide formaldehyde смола и benzoil peroxide се считат за едни от най-силните кожни сенсibiliзатори.

Ние обаче отчетохме още по-висок процент на сенсibiliзация спрямо тези два хаптана при тестване на нашите пациенти – съответно 42% положителен резултат за Carba mix и 13% положителни реакции спрямо Thiuram mix, а само 11% от нашите пациенти показват сенсibiliзация спрямо Mercapto mix [113].

През 90-те години на 20-ти век е регистрирано повишаване на сенсibiliзацията спрямо тиурами сред медицински сестри, които страдат от професионален обусловен контактен дерматит. Anderson SE и Meade BJ (2014) акцентират на факта, че въпреки снижаване разпространението на латексовата алергия чрез прилагането на мерки като намаляване съдържанието на латексов протеин и пудра в ръкавиците, все още се използват акцелератори като карбамати и тиурами в производството на латексови и нитрилни ръкавици, което поддържа нивото на сенсibiliзация и съответно – професионални контактни дерматози [11].

Във връзка с проучване на ролята на различни сенсibiliзатори в развитието на кожната патология, Warburton et al. (2015) проучват наличната информация, която е събирана от мрежата на Европейската система за наблюдение на контактните алергии (ESSCA) за периода 2009-2012г. от 12 европейски страни – авторите намират, че има значително нарастване в разпространението на алергията към Carba mix и то е оценено 2.29%. Поради тази причина е дадена препоръка за включване на Carba mix в Европейската основна серия за тестване [206].

В нашето проучване 13% от изследваните лица показват положителен резултат от пач-теста с Thiuram mix. Според Lyarina et al. [113] и други учени [198] тиурамите се считат за едни от най-важните контактни алергени сред вулканизаторите заради възможна кръстосана реактивност с дитиокарбамати, които се използват за подобни цели.

Различни автори проучват ролята на Thiuram mix като сериозен сенсibiliзатор и причина за развитието на професионално обусловени дерматози основно сред служители, работещи в различни здравни заведения. През 2015г. Bauer et al. анализират резултатите от извършените епикутанни тестове на всички пациенти от немския отдел на информационната мрежа на отдела по дерматология за период от 10 години (2003-2013) и установяват значимо увеличаване на разпространението на алергията спрямо Thiuram-mix,

Mercapto-mix, Zinkdiethyldithiocarbamate, Mercaptobenzothiazole (МВТ), Mercapto-mix без МВТ, Ероху-смоли, които се считат за преобладаващи професионални алергени за развитието на професионално обусловен алергичен контактен дерматит [16]. Schwensen et al. (2015) провеждат ретроспективно изследване на резултатите от пач-тестовете на 1402 здравни служители в Дания с контактен дерматит за период от 7 години (2007г.-2014г.), резултатите от което са докладвани във връзка с наличието на потенциален проблем от развитието на контактна алергия към тиурами при здравните работници, страдащи от контактен дерматит [168]. Подобни данни са докладвани и от Molin et al. (2015) относно значително увеличаване на честотата на сенсibiliзация спрямо Thiuram mix (6.7%) [122]. Според Warburton et al. (2015), контактната алергия към Thiuram mix намалява в периода - 1.87%. Lyarina et al. (2017) установяват подобен резултат - 8%, но в нашето проучване степента на разпространение на сенсibiliзация към този хаптен достига 13% и за разлика от направените заключения от Lyarina et al., за нашите пациенти Thiuram mix се нарежда сред водещите причинители на кожна сенсibiliзация сред професионално експонираните лица.

Lyarina et al. (2017) намират в пилотното си проучване, че общо 16% от всички изследвани лица – студенти по дентална медицина и пациенти са сенсibiliзирани спрямо Mercapto mix, което потвърждава заключенията на други автори, че същият е важен професионален алерген за развитието на алергичен контактен дерматит. Ние обаче открихме по-ниска честота на разпространение на сенсibiliзация към Mercapto mix сред изследваните от нас пациенти – 11%, но все пак е сред първите 5 хаптена по честота на предизвикани положителни реакции от епикутанното тестване. Освен това получихме данни, че колкото по-голям е трудовият стаж на пробантите (групата >10г.), толкова по-голяма е вероятността те да имат (+) кожна реакция спрямо Mercapto mix и съответно кожни дерматози като изява на продължителното действие на същия в състава на използвани латексови продукти или синтетични каучукови изделия.

Според Lyarina et al. (2017) е много важно да бъде предоставяна изчерпателна информация относно професионалните рискови фактори в качеството на алергени от работната среда и това трябва да бъде извършвано още в ранните етапи на студентското обучение с оглед превенцията на студентите по дентална медицина и денталните лекари от развитието на професионално обусловени заболявания, към което становище ние безусловно се присъединяваме.

Резултатите от всички извършени от нас клинични тестове върху нашите 100 доброволци показват, че работната хипотеза е само частично доказана, т.е. не се установява 100% корелация между всички методи , прилагани за диагностика на латексова алергия!

Намерихме, че има 75% припокриване на резултатите, получени от серологичното определяне на специфични IgE антитела към латекс и извършването на прик-тест с латексови алергенни екстракти; има слаба корелация (14.3%) между резултатите от пач-

теста с парченца от латексова ръкавица и прик-тест с латексови алергенни екстракти; доказахме наличието на силна корелация (57.1%) между положителните резултати от прик-теста с домати и положителен резултат от прик-тест с латексови алергени; сравнително висока корелация между прик-теста с латексови протеини и такъв с праскови и амброзия (33.9%), както и силна такава между прик-тест с латексови протеини и киви (32,1%). Намерихме частична корелация и между положителните резултати от прик-тест с латексови алергени и пач-тест с Carba mix (48.2%).

Но при никой от пациентите ни не се установи пълна корелация в положителните резултати от всичките 3 теста – серология, прик-тестове и епикутанни тестове.

Ако трябва да посочим най-оптималната комбинация от методи за доказване на латекс алергия в клиничната алергологична практика, то това са извършването на **прик-тестове с латексов алерген, домати, праскови и амброзия (от полените)**. Това трябва да се осъществява след подробно и внимателно снемане на анамнестични данни от пациентите и при необходимост – предшествано от предварително определяне на сенсibiliзацията към латекс чрез ин-витро изследване (серологично). Прик-тестът остава с най-висока диагностична стойност и трябва да се прилага в повечето случаи, въпреки опасността от развитието на алергични реакции по време на тестването – от обучени клиницисти, които притежават съответните умения за екзактно извършване на самия тест, правилно интерпретиране на резултатите и умения за прилагане на утвърдени протоколи за овладяване на евентуално развили се алергични реакции.

В зависимост от клиничната изява и оплакванията на пациентите е препоръчително извършването на **епикутанно тестване с Carba mix и хаптен, изготвен ex tempore от определени латексови продукти**.

VIII. Обобщение

От изследваните от нас 100 пробанти, 33 са мъже, 67 - жени, на средна възраст 31.28год.; минималната възраст на участниците е 19 г., максималната – 68г.

Най-голям е дялът на изследваните от нас студентите по дентална медицина (62%), следвани от лекари по дентална медицина (13%), както и помощен персонал и пациенти, но използващи латексови продукти в ежедневието/бита - също 13%.

Анамнестично най-често пациентите съобщават за наличие форма на уртикария/обрив (24%), бронхиална астма или полиноза (23%), хранителна алергия (21%), медикаментозна алергия и алергия към дом.прах (18%), като 46% от всички участници са използвали АХ/ГКС за лечение на алергично заболяване или състояние.

96% от изследваните лица използват ръкавици в работата си, като най-честата комбинация е от латексови и нитрилни (43%), следвани от латексовите (35%), а само 14% тройната комбинация от латексови, нитрилни и винилови – като това разпределение се отнася както за мъжете, така и за жените, а също и в групите на респондентите с трудов стаж до 5г. и тези, които работят повече от 10 години. Четирима от изследваните не използват изобщо ръкавици (n=4, 4%).

Данните сочат, че 61% от респондентите работят с ръкавици между 1-5 години, 25% използват ръкавици повече от 10 години; едва 10% от изследваните лица използват ръкавици в работата си от 5 до 10 години.

Близо $\frac{2}{3}$ от лицата (68%) посочват, че работят с ръкавици повече от 3 дни седмично, като 64% използват ръкавици по-малко от 5 часа/дневно.

От тези, които съобщават за наличие на някакви оплаквания от страна на кожата на ръцете при използване на латексови ръкавици – 55%, водещи са комбинациите от еритем, сърбеж и сухота (13%), също така еритем и сърбеж (13%), както и еритем и обрив (11%).

Само 4% от изследваните съобщават за наличие на субективни оплаквания от страна на ГДП при използване на латексови ръкавици, като задух, кашлица и дразнене в гърлото е било наблюдавано при двама души (2%, n=2), кихане и ринорея – при един (1%, n=1) и сълзотечение също при един човек (1%, n=1).

Данните показват, че само 10% от изследваните лица са посочили наличие на някакви субективни оплаквания при използването на латексови презервативи, като водещи са дискомфорт, дразнене и парене при 4% от изследваните лица (n=4).

Само 7% от пациентите са отбелязали наличието на субективни оплаквания при използване на различни латексови изделия, като положителните резултати се разпределят почти по равно – 3 души споделят за кашлица, 3 са получавали задух и 1 се е оплакал от появата на еритем и сърбеж.

Едва 4% от пациентите имат положителен резултат от серологичното изследване, като разпределението по пол е еднакво – 2 мъже и 2 жени, а разпределението по възраст е разнородно.

Най-висока е честотата на положителни реакции от прик-тест спрямо френския латексов алерген “Alyostal” (40%), следван от Латекс L (38%) и Латекс С (13%).

Обобщените данни показват, че при **38%** от изследваните доброволци е имало (+) резултат при извършването на прик-тест с **домати**, следвани от (+) реакция към киви (24%), амброзия (21%), праскови (20%) и при 15% е имало (+) резултат от прик-тест с пелин. Установява се леко разминаване в резултатите от прик-теста с определени храни и анамнестичните данни на пациентите за субективни неприятни усещания при консумация на такива, за които се подозира, че реагират кръстосано с латекса и са в основата на “Latex-fruit syndrome”. Най-много пациенти анамнестично се оплакват за неприятни усещания (щипане, дразнене, парене по езика) при консумация на киви.

Най-висока е честота на положителни реакции при от епикутанното изследване към следните хаптени:

- **Carba mix – 42%**
- **N-(Cyclohexylthio) phtalimide – 20%**
- **парченца от латексова ръкавица, смесени с вазелин – 17%**
- **Thiuram mix – 13%**

Също така установихме наличие на корелация между използването на ръкавици и сенсibiliзацията към Carba mix при 41.7% (n=40) от нашите пациенти. Налице е статистически значима корелация между продължителността трудов стаж на изследваните лица и положителния резултат от пач-теста за следните хаптени: **Mercapto mix, 4,4'-Diaminodiphenylmethane** и **N,N'-Di-2-naphtyl-4-phenylenediamine**.

С увеличаване на продължителността на професионална експозиция спрямо посочените по-горе хаптени в състава на използвани латексови продукти ще нараства вероятността те да предизвикат появата кожни дерматози. Намерихме и наличие на корелация между използването на ръкавици и честотата на сенсibiliзацията към Carba mix – при 41.7% (n=40) от нашите пациенти.

IX. Изводи:

1. От двата новосинтезирани латексови алергени Latex L е по-цитотоксичен, предизвиква директна клетъчна смърт като се намалява пролиферативният потенциал на SCAPs. Латекс С е с по-добра биосъвместимост и е по-подходящият алергенен препарат за въвеждане в практиката!

2. Резултатите от проведената анкета показват, че:

- Най-често пробантите са имали оплаквания от уртикария/отоци, положително повлиявани от прием на противоалергични медикаменти.

- Най-често използваните лични предпазни средства са комбинация е от латексови и нитрилни ръкавици и трудов стаж между 1-5 години, повече от 3 дни седмично и със среднодневно използване на ръкавици до 5 часа/дневно.

- Водещи оплаквания от страна на кожата на ръцете са комбинациите от еритем, сърбеж и сухота .

- Субективните оплаквания от страна на ГДП като задух, кашлица и дразнене в гърлото са съобщени от 4% от изследваните лица.

3. Серологичното изследване за специфични IgE-антитела към латекс е положително при 4% от пробантите, като разпределението им по възраст е разнородно, а разпределението по пол е еднакво.

4. Резултатите от прик-тест с новосинтезираните експериментални латексови продукти (Лат.С, Лат.Л) са съпоставими с резултатите от прик-теста със стандартизиран и сертифициран латексов алергенен препарат.

5. Изследването за latex-fruit syndrome чрез прик-тест позитивира като най-чести реакциите към **домати**.

6. Най-голям процент (+) реакции към добавки в латексовите продукти са регистрирани спрямо **Carba mix**.

Х. Приложение в алергологичната практика

Добре известни са предимствата от използването в ежедневната алергологична практика на алергенни препарати за диагностика и лечение, които са получени от алергени, намиращи се в съответната географска ширина или територия, както и хаптени, използвани от специалистите в съответната държава.

Алергенните препарати трябва да бъдат стандартизирани и сертифицирани, да са пречистени и да не предизвикват появата на токсични или фалшиво-положителни реакции, а също така трябва да са лесно достъпни за закупуване и приложение.

В тази връзка ние участвахме в разработването на два експериментални латексови алергенни препарата за прик-тест, които са получени по два различни метода. Целта на проучването и извършените многобройни тестове – както на клетъчно ниво, така и в клинични условия, беше да получим изчерпателна информация кой от тях е по-подходящ за тестване на пациенти в алергологичната практика. Двата продукта бяха сравнени със сертифициран френски алергенен препарат, изпитани върху всички доброволци в нашето проучване, както и помежду си – чрез ин витро тестове, за оценка на тяхното действие посредством предизвикването на апоптоза, цитотоксичност, оценка на пролиферативния им ефект и предизвикване на възпаление на клетъчно ниво.

В резултат на всички получени резултати бихме изказали мнение, че новосинтезираният латексов алергенен препарат Latex C (получен чрез кондензационен метод) е по-подходящ за приложение в ежедневната алергологична практика при тестването на пациенти, които са суспектни за наличие на латексова алергия и усилията на колегите от Лабораторията по Алергия към НЦЗПБ-София да бъдат насочени именно към неговото допълнително разработване и разпространяване сред колегите алерголози.

XI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностицирането на сенсibiliзация към латексови протеини изглежда лесно изпълнимо, но всъщност се оказва изключително трудно в клинични условия. Въпреки извършването на различни диагностични тестове (които са с различни резултати), с най-голямо значение за клиничната практика са прик-тестът и серологичното изследване на специфични IgE антитела към латекс. Резултатите от прик-теста и серологичното изследване трябва да се оценяват в комбинация с подробно проучване на анамнестичните данни за прекарани в миналото алергични реакции към латексови продукти, както и прояви на орален алергичен синдром. Изключително важна е навременната и правилна оценка на първоначалните клинични симптоми на алергична реакция, която може да се прояви с усещане за оток и сърбеж в устната кухина, както и други изяви на ОАС. Прилагането на адреналин, кортикостероиди и антихистамини (включени в протокола за овладяване на спешни състояния) биха могли да предотвратят развитието на по-тежко състояние.

Оплакванията на медицинските специалисти от страна на кожата на ръцете и горните дихателни пътища при контакт с латексови продукти, както и данни за Latex-fruit синдром хранителна непоносимост, не трябва да бъдат пренебрегвани или омаловажавани, въпреки ниската честота на подобна симптоматика в нашето проучване. Поради възможността от развитие както на анафилактични реакции, така и на забавен тип алергични реакции, е наложително лицата в риск да бъдат обучени за прилагане на медикаменти и предприемане на мерки за бързо овладяване на евентуална животозастрашаваща ситуация. Техните оплаквания трябва да бъдат старателно анализирани и оценявани, с последващо задълбочено изследване чрез подходящи клинични и лабораторни тестове и да бъдат дадени насоки за прекъсване употребата на съответните изделия, тъй като избягването на контакт с латексовите алергени остава „златен стандарт“ в стратегиите за справяне с проявленията на латексовата алергия. Трябва да се осигури замяната им с подходящи безлатексови материали и консумативи, което ще позволи на дентално-медицинските специалисти с алергия към латекс да продължат да упражняват своите професионални задължения без риск от появата на състояния и заболявания, налагащи тяхното ненавременно преквалифициране или отстраняване от работната среда.

Информирането на професионално-експонираните лица за потенциалните начини за сенсibiliзиране на организма към латекс, както и различните механизми на проявление на латекс-алергията, трябва да започне още в началните курсове на обучение; да бъде извършвано задълбочено тестване на лицата с конкретни оплаквания като се осигурят подходящи безлатексови предпазни средства в работната и учебна среда. Не трябва да бъдат пренебрегвани и оплакванията като непоносимост към определени храни, латексови презервативи и други латексови изделия – а това налага подробно информиране и добра колаборация с колеги от други медицински специалности.

ХІІ. Приноси на дисертационния труд

1. Приноси с научно-теоретичен характер:

1.1. Направен е анализ относно произхода на латекс алергията, основните рискови групи за възникване на такава и епидемиологичните данни за честотата на дерматози сред професионално експонирани лица.

1.2. Проучени са основните рискови групи, като се акцентира върху професионално-експонирания медицински персонал (лекари, лекари по дентална медицина, студенти по дентална медицина, помощен персонал).

1.3. Анализирана е кръстосаната реактивност между латексовите протеини и някои хранителни алергени във връзка с наличието на Latex-fruit syndrome.

1.4. Проучена е корелацията между приложените методи за доказване на латексова сенсибилизация (КАП и серологични изследвания) - **не** се установи такава.

2. Приноси с научно-приложен и оригинален характер:

2.1. Разработени бяха анкети на български и английски език, целящи получаването на информация за медицинското състояние, общоалергичните заболявания, субективните оплаквания и наличието на симптоми на изследваните лица при контакт с латексови продукти, както и наличието на непоносимост/алергични реакции при консумация на определени храни, свързани с латексова алергия.

2.2. В процеса на работа бяха създадени за първи път в България два комбинирани латексови алергенни екстракта за прик-тест, получени по два различни метода - в съвместно сътрудничество с колегите от Лаборатория по Алергия към НЦЗПБ, гр. София.

2.3. За първи път беше извършена оценка на показателите за пролиферация, цитотоксичност, апоптоза и клетъчен метаболизъм на новосинтезираните латексови алергенни екстракти за прик-тест върху клетъчна култура стволони клетки от апикална зъбна папила SCAP. На базата на това изследване се направиха изводи и се дадоха препоръки за задълбочаване на проучванията върху единия латексов алергенен препарат (**Latex C**) във връзка с бъдещо внедряване в практиката.

ХІІІ. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

1. **Истаткова, Я.,** М. Денчева. Алергия към латекс в денталната практика (литературен обзор). ПРОБЛЕМИ НА ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА Том 44 • 2018/1; 68-75

2. **Istatkova YA,** Dencheva M, Krasteva A, Nedeva D, Staevska M. Allergic or pseudo-allergic reaction to latex during prick-testing. Int J Med Rev Case Rep. 2020; 4(7): 13-16

3. **Istatkova Y,** M. Dencheva. Latex allergy – myth or reality among professionally involved medical staff – questionnaire survey. PROBLEMS OF DENTAL MEDICINE Vol. 46 • 2020/1; 26-34

* *Участие в обучителен курс и уъркшоп, проведен от фирма „Chemotechnique MB Diagnostics AB”, Vellinge, Sweden на тема “Patch testing in the diagnosis of contact allergy”, 22-26 октомври 2018.*

* *Участие в Седми Национален Конгрес по Алергология с Международно участие, ноември 2018г., Парк Хотел „Москва“, гр. София със следния постер: „Сравнително проучване на латексова алергия сред студенти и лекари по дентална медицина - пилотно проучване“ (Я. Истаткова, М. Денчева, Г. Николов, Е. Станев)*

* Участие в учебници:

Участие в екип по създаването и отпечатването на протоколни тетрадки за нуждите на преподаването по дисциплината „Дентална клинична алергология“ за учебната 2019/2020г. - на български език с ISBN 978-619-239-243-7 и на английски език - съответно с ISBN 978-619-239-244-4.

XIV. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Денчева, М., Развитие и приложение на денталната алергология в ежедневната дентална практика. Дисертация, 247 с, 2023.
2. Митев, Ваньо. Клетъчна сигнализация. София, Захарий Стоянов, 2021, 619 с, ISBN: 978-954-09-1524-1
3. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R. Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol.* 2006 Oct;142(10):1326-30.
4. Agarwal N, McDonnell S, Khan W. Management of latex hypersensitivity in the perioperative setting. *J Perioper Pract.* 2020;30 (7–8):199–203. doi:10.1177/1750458919882222
5. Ale I, Maibacht I. Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(2):291-310.
6. Alfredo J, Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:624–629. doi:10.1016/j.anai.2014.08.004
7. Allmers H, Brehler R, Chen Z et al. Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL NOVEMBER 1998; VOLUME 102, NUMBER 5*, 841-46.
8. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Aug;114(2):347-51.
9. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug;110(2):318-23.
10. American Society of Anesthesiologists Committee on Occupational Health of Operating Room Personnel. *Natural Rubber Latex Allergy: Considerations for Anesthesiologists.* Park Ridge, IL: American Society of Anesthesiologists; 2005.
11. Anderson SE, Meade BJ. Potential health effects associated with dermal exposure to occupational chemicals. *Environ Health Insights.* 2014;17:8(Suppl 1):51-62, <http://dx.doi.org/doi:10.4137/EHLS15258>.
12. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(10):1236–1237. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01155.x
13. Aruanno A, Chini R, Nucera E. Efficacy of omalizumab in reducing latex allergy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020.
14. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. *ASCIA Guidelines – Management of Latex-Allergic Individuals.* Balgowlah NSW: Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; 2010.

15. Bailey M, Norambuena X, Roizen G et al. Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):468-473.
16. Bauer A, Geier J, Mahler V, Uter W. Contact allergies in the German workforce: Data of the IVDK network from 2003-2013. *Hautarzt.* 2015;66(9):652-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-015-3660-7>.
17. Beezhold DH, Kostyal DA, Wiseman J. The transfer of protein allergens from latex gloves. A study of influencing factors. *AORN J.* 1994; 59(3): 605-613.
18. Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD. An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: the mayo clinic experience. *Dermatitis.* 2010;21(1):33–40. doi:10.2310/ 6620.2009.09029
19. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006 Aug;22(8):1515-22.
20. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1515–1522. doi:10.1185/030079906X115711
21. Bernardini R, Pecora S, Milani M, Burastero SE. Natural rubber latex allergy in children: clinical and immunological effects of 3-years sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;40(4):142-7. PMID: 19227650.
22. Bernardini R, Pecora S, Milani M, Burastero SE. Natural rubber latex allergy in children: clinical and immunological effects of 3-years sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2008;40(4):142–147.
23. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):610–616. doi:10.1067/mai.2003.164
24. Bernstein DI. Management of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):S111. doi:10.1067/mai.2002.125330
25. Binkley HM, Schroyer T, Catalfano J. Latex allergies: a review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train.* 2003 Apr;38(2):133-40. Pubmed PMID: 16558678.
26. Blanco C, Carrilo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994 Oct;73(4):309-314.
27. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergenes involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:507–513. doi:10.1016/S0091- 6749(99)70478-1
28. Blumchen K, Bayer P, Buck D, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy.* 2010;65(12):1585–1593. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02447.x

29. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. 1997 Apr;52(4):404-10.
30. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. Latex-fruit syndrome: frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. 1997;52:404–410. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb01019.x
31. Bryld L, Hindsberger C, Kyvik K, Agner T, Menné T. Risk factors influencing the development of hand eczema in a populationbased twin sample. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1214-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05678.x>
32. Buyukozturk S, Gelincik A, Ferhan F, Colakoğlu B, Dal M. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:339–342. doi:10.1016/j. anai.2010.01.014
33. Caballero ML, Quirce S. Identification and practical management of latex allergy in occupational settings. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(9):977–992. doi:10.1586/1744666X.2015.1059754
34. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313–330.
35. Carrillo T, Blanco C, Quiralte J et al. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1995; 96:699-701.
36. Chaiear N, Jindawong B, Boonsawas W, Kanchanarach T, Sakunkoo P. Glove allergy and sensitization to natural rubber latex among nursing staff at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2006 Mar;89(3):368-76. Pubmed PMID: 16696422.
37. Chemotechnique Diagnostics, Patch Test Products & Reference Manual 2018. www.chemotechnique.se/patch-testing/catalogue/
38. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Baur X. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(5):684–769. doi:10.1016/s0091-6749(97)70174-x
39. Chin SM, Ferguson JW, Bajurnows T. Latex allergy in dentistry. Review and report of case presenting as a serious reaction to latex dental dam. *Aust Dent J*. 2004 Sep;49(3):146-8.
40. Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:17–25.
41. Connie Katelaris. Latex Reactions: Allergic and Non-Allergic Hypersensitivity.
42. Cornish K. Assessment of the risk of type I latex allergy sensitization or reaction during use of products made from latex derived from guayule and other alternative rubber producing species. *Rubber Sci*. 2012;25:139–155.
43. Cremer R, Mennicken O. Longitudinal study on specific IgE against natural rubber latex, banana and kiwi in patients with spina bifida. *Klin Padiatr*. 2011;223(06):352–355. doi:10.1055/ s-0031-1273752

44. Crepy MN. Rubber: new allergens and preventive measures. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):523–530. doi:10.1684/ejd.2016.2839
45. Crippa M, Belleri L, Mistrello G, Tedoldi C, Alessio L. Prevention of latex allergy among health care workers and in the general population: latex protein content in devices commonly used in hospitals and general practice. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;79(7):550–557. doi:10.1007/s00420-005-0080-5
46. Critchley E, Pemberton MN. Latex and synthetic rubber glove usage in UK general dental practice: changing trends. *Heliyon.* 2020 May 5;6(5): e03889.
47. Crowley LC, Marfell BJ, Scott AP et al. Quantitation of Apoptosis and Necrosis by Annexin V Binding, Propidium Iodide Uptake, and Flow Cytometry. *Cold Spring Harb Protoc.* 2016 Nov 1;2016(11).
48. [Daniel E. Becker](#). Drug Allergies and Implications for Dental Practice. *Anesth Prog.* 2013 Winter; 60(4): 188–197.
49. Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(3):232–240. doi:10.1111/cea.13084
50. de Castro C, Quirce S, Fernández-Nieto M, Sastre J. Oral latex glove allergy. *Allergy.* 2002 May;57(5):462.
51. Dennis R, Ownby A. History of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):S27–S32. doi:10.1067/mai.2002.125336
52. Di Leo E, Calogiuri G, Macchia L, Nettis E. Use of omalizumab in uncontrolled chronic spontaneous urticaria also improved latex-induced contact urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):300–302. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.005
53. Diana França, Ema Sacadura-Leite, Clara Fernandes-Almeida, Paulo Filipe. Occupational dermatoses among healthcare workers in a hospital center in Portugal. *Rev Bras Med Trab.* 2020 Apr 15;17(3):285-291.
54. dos Santos RL, Pithon MM, Martins FO et al. Evaluation of the cytotoxicity of latex and non-latex orthodontic separating elastics. *Orthod Craniofac Res* 2010 Feb;13(1):28-33.
55. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(4):367–373. doi:10.1080/14737159.2020.1730817
56. Emter, R., A. Natsch (2015) Dual Regulation of Skin Sensitizer-Induced HMOX1 Expression by Bach1 and Nrf2: Comparison to Regulation of the AKR1C2-ARE Element in the KeratinoSens Cell Line. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 288(3), 281-288.
57. Erkekol FO, Celik GE, Hayran M et al. The prevalence of latex allergy in sixth-year medical students: assessment of knowledge, risk, and attitudes about future specialty direction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Jun;100(6):576-82.
58. Eseverri JL, Botey J, Cozzo M, Pena M, Marín AM. Prevalence of allergy to latex in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1999 May-Jun;27(3):133-40.

59. Flyvholm M, Bach B, Rose M, Jepsen K. Self-reported hand eczema in a hospital population. *Contact Dermatitis*. 2007;57(2):110-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01134.x>
60. França D, Sacadura-Leite E, Fernandes-Almeida C, Filipe P. Occupational dermatoses among healthcare workers in a hospital center in Portugal. *Rev Bras Med Trab*. 2019;17(3):285-91
61. Freeman GL. Cooccurrence of latex and fruit allergies. *Allergy Asthma Proc*. 1997 Mar-Apr;18(2):85-8.
62. García JA. Type I latex allergy: a follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):164-7.
63. Garcia Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy*. 1998;53:532–536. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb04092.x
64. Garg A, Utreja A, Singh SP, Angurana SK. Neural tube defects and their significance in clinical dentistry: a mini review. *J Investig Clin Dent*. 2013 Feb;4(1):3-8.
65. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials*. 2011;12:191. doi:10.1186/1745-6215-12-191
66. Goon AT, Isaakson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and positive screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2006; 55(4):219-26.
67. Grimm A. Uberempfindlichkeit gegen kautschuk als uorsache von urticaria und quinckeschem ödem. *Klin Wochenschr*. 1927;6:1479. doi:10.1007/BF01718534
68. Grzybowski M, Ownby DR, Peyser PA et al. The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:535-44.
69. H Nolte, A Babakhin, A Babanin et al. Prevalence of skin test reactions to natural rubber latex in hospital personnel in Russia and eastern Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Nov;89(5):452-6
70. Hamann CP, Rodgers PA, Sullivan K. Allergic contact dermatitis in dental professionals: effective diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003 Feb;134(2):185-94.
71. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Engfeldt M, et al. Hand eczema and occupational contact allergies in healthcare workers with a focus on rubber additives. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):149-56. <https://doi.org/10.1111/cod.13042>
72. Hepner DL, Castells MC. Latex Allergy: An Update. *Anesth Analg* 2003; 96:1219–29
73. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg*. 2003;96:1219–1229.
74. Higgins C, Palmer A, Cahill J, Nixon R. Occupational skin disease among Australian healthcare workers: a retrospective analysis from an occupational dermatology clinic, 1993-2014. *Contact Dermatitis*. 2016;75(4):213-22. <https://doi.org/10.1111/cod.12616>

75. Hochleitner BW, Menardi G, Haussler B, et al. Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex. *J Urol* 2001; 166:2370–3.
76. <https://bg.strephonsays.com/cytotoxicity-and-genotoxicity-11957> [Accessed on 16.08.2021]
77. Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine*. 2020;99(24):e20603. doi:10.1097/MD.00000000000020603
78. Huda H, Sundaru H, Harsal A, Karyadi TH, Prasetyo SB. Latex allergen sensitization due to glove use among hospital staff in Jakarta and related factors. *Acta Med Indones*. 2005 Jan-Mar;37(1):3-11. Pubmed PMID: 15986550.
79. Ibler K, Jemec G, Agner T. Exposures related to hand eczema: a study of healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2012;66(5):247-53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.02027.x>
80. Ibler K, Jemec G, Flyvholm M, Diepgen T, Jensen A, Agner T. Hand eczema: prevalence and risk factors of hand eczema in a population of 2274 healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2012;67(4):200-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02105.x>
81. Ibler K, Jemec G, Garvey L, Agner T. Prevalence of delayed-type and immediate-type hypersensitivity in healthcare workers with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2016;75(4):223-9. <https://doi.org/10.1111/cod.12587>
82. Iliyana L Stoeva. Work-related skin symptoms among Bulgarian dentists. *Contact Dermatitis*. 2020 Jun;82(6):380-386.
83. Iliyana Stoeva, Maria Dencheva, Nikolai Georgiev, Atanas Chonin, Skin reactions among Bulgarian dental students: A self-report questionnaire survey. *Contact Dermatitis*. 2019 Oct;81(4):274-279.
84. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics*. 2018;12:135–142. doi:10.2147/BTT.S180846
85. ISO 7405:2018(en) Dentistry — Evaluation of Biocompatibility of Medical Devices Used in Dentistry.
86. Istatkova Y, M. Dencheva. Latex allergy – myth or reality among professionally involved medical staff – questionnaire survey. *Problems of dental medicine*. Vol.46. 2020/1;26-35.
87. Istatkova YA, Dencheva M, Krasteva A et al. Allergic or pseudo-allergic reaction to latex during prick-testing. *Int J Med Rev Case Rep*. 2020; 4(7): 13-16
88. Japundžić I, Vodanović M, Lugović-Mihić L. An Analysis of Skin Prick Tests to Latex and Patch Tests to Rubber Additives and other Causative Factors among Dental Professionals and Students with Contact Dermatoses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(3):238-244.

89. Jean Bousquet, Antoine Flahault, Olivier Vandenplas et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Aug;118(2):447-54.
90. Jones KP, Rolf S, Stingl C et al. Longitudinal study of sensitization to natural rubber latex among dental school students using powder-free gloves. *Ann Occup Hyg.* 2004 Jul;48(5):455-7
91. Kawai M, Kondo Y Nakajima Y et al. Changes in the characteristics of patients with latex allergy from 1999 to 2014. *Fujita Med J.* 2020;6(3):67-72.
92. Kean T, McNally M. Latex hypersensitivity: a closer look at considerations for dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2009 May;75(4):279-82. Pubmed PMID: 19422750.
93. Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, Petsonk EL. Prevention of IgE Sensitization to Latex in Health Care Workers After Reduction of Antigen Exposures. *JOEM*; Volume 53, Number 8, August 2011, 934-40.
94. Khader Y, Abu-Zaghlani M, Abu-Al Rish I, Burgan S, Amarin Z. Self-reported allergy to latex gloves among health care workers in Jordan. *Contact Dermatitis.* 2005 Dec;53(6):339-43. Pubmed PMID: 16364123.
95. King, N. J., S. R. Thomas (2007) Molecules in Focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2007; 39 (12), 2167-2172.
96. Kisselova-Yaneva A, Lyapina M, Furnadjieva M et al. Biocompatibility in oral medicine. From theory to practice. Edited by Angelina Kisselova and Bogdan Petrunov. *MEDINFORM, Sofia* 2016, 69-71, 81-83, 86, 94-95, 277-278.
97. Kisselova-Yaneva A, Petrunov B, Panov V. et al. Allergology and oral medicine: principles and practices. Edited by Angelina Kisselova-Yaneva and Bogdan Petrunov. *Sofia,* 2013, 24-26, 142-144, 148-150, 155-157.
98. Kotovuori A, Poikonen S, Niskanen E, et al. Isolated hevein-like domains, but not 31-kd endochitinases, are responsible for IgE mediated in vitro and in vivo reactions in latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:598–605. doi:10.1016/j.jaci.2004.09.015
99. Krapp KM. Latex. Nicole Beatty (ed). *How Products Are Made*, 3rd ed. US: Gale; 1997
100. Krasteva A, Stoeva I, Nikolov G. et al. Latex sensitivity among dental students. *OHDMBSC-Vol. VII-No. 1- March,* 2008
101. Kumar RP. Latex allergy in clinical practice. *Indian J Dermatol.* 2012
102. Kumaresan R , Jing BTK , Yin Kai CLY et al. Self-Reported Latex Glove Hypersensitivity Among Dental Personnel In Aimst Dental Institute. *Int J Dentistry Oral Sci.* 2021;8(9):4437-4445.
103. Kurup VP, Fink JN. The spectrum of immunologic sensitization in latex allergy. *Allergy* 2001;56:2–12.

- 104.Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5):367–372. doi:10.1016/j. anai.2012.03.005
- 105.Leggat PA, Smith DR. Prevalence of hand dermatoses related to latex exposure amongst dentists in Queensland, Australia. *Int Dent J.* 2006 Jun;56(3):154-8.
- 106.Leuzzi M, Vincenzi C, Sechi A, et al. Delayed hypersensitivity to natural rubber latex: does it exist or not? *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):404–405. doi:10.1111/cod.13353
- 107.Levy Y, Ashkenazi S, Lieberman S, Danon YL. The prevalence of specific IgE antibodies to natural rubber latex in healthcare workers in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2000 Feb;2(2):154-7. PMID: 10804943.
- 108.Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in healthcare workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:360–361. doi:10.1016/j.jaci.2003.11.020
- 109.Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106 (3):585–590. doi:10.1067/mai.2000.109173
- 110.Liccardi G, D’Amato G, Canonica W, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):75–78.
- 111.Lowe JG, Green CM, Nasser SM. Investigative methods for natural rubber latex allergy in the UK. *Contact Dermatitis.* 2005 Jan;52(1):11-3.
- 112.Lu LJ, Kurup VP, Hoffman DR, Kelly KJ, Murali PS, Fink JN. Characterization of major latex allergen associated with hypersensitivity in spina bifida patients. *J Immunol.* 1995;155:2721–2728.
- 113.Lyapina MG, Krasteva A, Dencheva M, Tzekova M et al. Pilot study of contact sensitization to rubber allergens and bisphenol A amongst dental students. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017 May 8;30(3):397-405.
- 114.M Balcheva, A Kisselova-Yaneva. Food allergy and oral allergy syndrome. Part II. A review. *Journal of IMAB* 19 (4), 374-376.
- 115.M Balcheva, A Krasteva, A Kisselova, G Nikolov. Oral allergy syndrome-determination of specific IgE. *Scripta Scientifica Medicinae Dentalis* 1 (1), 27-30.
- 116.Malina, H.Z., X.D. Martin. Indoleamine 2,3-dioxygenase: Antioxidant Enzyme in the Human Eye, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmolog.* 1996; 234, 457–462.
- 117.Mattoo K., R. Garg, A. Gupta, N. Jain (2012) Toxicology and Biocompatibility of Dental Materials: A Review, *Reresearch Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3 (4), 1091-1099.
- 118.Mendonça LO, de Lima CMF, Macedo PRC et al. Anaphylaxis triggered by prick test with latex extract: a case report. *Sao Paulo Med J.* 2019 May-Jun;137(3):295-297.

- 119.Miglena Balcheva-Eneva, Assya Krasteva, Georgi Nikolov et al. ORAL ALLERGY SYNDROME AND DENTAL ALLERGOLOGY. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) 2013, vol. 19, issue 4.
- 120.Mileva J, Kosturkov G, Dimitrov V et al. Clinical allergology. Edited by Jeni Mileva, First edition Publishing “ZANIE” LTD, 2001, 134, 329- 332
- 121.Miri S, Pourpak Z, Zarinara A et al. Prevalence of type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to latex and rubber additives in operating room staff with glove-related symptoms. Allergy Asthma Proc. 2007 Sep-Oct;28(5):557-63.
- 122.Molin S, Bauer A, Schnuch A, Geier J. Occupational contact allergy in nurses: results from the Information Network of Departments of Dermatology 2003-2012. Contact Dermatitis. 2015 Mar;72(3):164-71, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12330>.
- 123.Morfin Maciel BM, Castillo Morfin BM. Failure of sublingual immunotherapy to treat latex allergy. A report of a case. Rev Alerg Mex. 2008;55(2):76–81.
- 124.Mukda Vangveeravong, Jintana Sirikul, Tassalapa Daengsuwan. Latex allergy in dental students: a cross-sectional study. J Med Assoc Thai. 2011 Aug;94 Suppl 3:1-8.
- 125.Nettis E, Colanardi M, Soccio A, Ferrarini A, Tursi A. Occupational irritant and allergic contact dermatitis among healthcare workers. Contact Dermatitis. 2002;46(2):101-7. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460208.x>
- 126.Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. Br J Dermatol. 2007;156(4):674–681. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07738.x
- 127.Nicolaou N, Johnston GA. Anaphylaxis following prick testing with natural rubber latex. Contact Dermatitis. 2002 Oct;47(4):251-2.
- 128.Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. J Pediatr 2002;140:370–2.
- 129.Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2009;19(4):325-32.<https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0686>
- 130.Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. J Occup Health. 2019;61(5):378–386. doi:10.1002/1348-9585.12064
- 131.Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives. Journal of Asthma and Allergy 2020;13 385–398
- 132.Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35(2):145–150. doi:10.5114/ada.2018.75235
- 133.Nucera E, Rizzi A, Buonomo A, et al. The clinical meaning of positive latex sige in patients with food/pollen adverse reactions. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012;25(2):445–453. doi:10.1177/039463201202500214
- 134.Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, et al. Latex rush desensitization. Allergy. 2001;56:86–87. doi:10.1034/j.1398- 9995.2001.00904.x

135. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Desensitization to latex by percutaneous route. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:134–135.
136. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex. *Allergy Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(8):606–612. doi:10.1111/j.1399-3038.2006.00458.x
137. Nucera E, Schiavino D, Sabato V, et al. Sublingual immunotherapy for latex allergy: tolerability and safety profile of rush build-up phase. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):1147–1154. doi:10.1185/030079908X291903
138. Nucera E, Urbani S, Buonomo A, Andriollo G, Aruanno A. Eosinophilic Esophagitis during latex desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):61–63. doi:10.18176/jiaci.0440
139. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*. 1979;101:597–598.
140. Ong EL. Natural Rubber Latex Medical Gloves: Why They Are Still the Best. Article presented in seminar on “Selecting the right gloves: glove selection for healthcare and personal protective equipment”; 2005 March 11-14, Edinburgh.
141. Palosuo T, Antoniadou I, Gottrup F, Phillips P. Latex medical gloves: time for a reappraisal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:234–246. doi:10.1159/000323892
142. Parry EJ, Beck MH. Acute anaphylaxis resulting from routine patch testing with latex. 2007 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06151.x>
143. Patriarca G, Nucera E, Buonomo A, et al. Latex allergy desensitization by exposure protocol: five case reports. *Anesth Analg*. 2002;94:754–758.
144. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg*. 2002;95:956–960. doi:10.1047/00000539-200210000-00031
145. Pecora V, Aruanno A, Buonomo A, et al. Sublingual immunotherapy with natural rubber latex: a case report with 8-year follow-up. *Contact Dermatitis*. 2010;63(1):53–54. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01746.x
146. Pecquet C, Leynadier F. IgE mediated allergy to natural rubber latex in 100 patients. *Clin Rev Allergy*. 1993 Fall;11(3):381-4.
147. Pereira C, Pedro E, Tavares B et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;35(6):217-25.
148. Pereira C, Rico P, Lourenço M, Lombardero M, Pinto-Mendes J, Chieira C. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy*. 1999;54:291–293. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00954.x
149. Petrunov B, Dimitrov V, Kisselova-Yaneva A et al. Clinical immunology. Clinical allergology. Dental clinical allergology. First edition. Publishing “ARSO”, Sofia 2008, 50, 75-76, 200-201

150. Piskin G, Akyol A, Uzar H et al. Comparative evaluation of Type 1 latex hypersensitivity in patients with chronic urticaria, rubber factory workers and healthy control subjects. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 266–271
151. Rani, P., D. Pal, M. N. Hoda, T. J. Ara, S. Beg, et al. (2019) Dental Pulp Capping Nanocomposites, In: Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry, (Eds A. M. Asiri, Inamuddin, A. Mohammad), Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Woodhead Publishing, 65-91.
152. Ranta PM, Ownby DR. A review of natural-rubber latex allergy in health care workers. *Clin Infect Dis.* 2004;38:252– 256
153. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):112–116. doi:10.1097/ACI.0000000000000611
154. Raulf M. The latex story. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:248–255.
155. Ren, G., J. Su, L. Zhang, X. Zhao, W. Ling, et al. Species Variation in the Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Mediated Immunosuppression. *Stem Cell.* 2009; 27 (8), 1954-1962.
156. Rieger AM, Nelson KL, Konowalchuk JD et al. Modified annexin V/propidium iodide apoptosis assay for accurate assessment of cell death. *J Vis Exp.* 2011 Apr 24;(50):2597.
157. Rietschel R, Fowler J. Fisher's Contact Dermatitis. 6th ed. Ont: BC Decker; 2008. p. 581-605.
158. Rietschel R, Fowler J. Fisher's Contact Dermatitis. 6th ed. Ont: BC Decker; 2008. p. 581-605.
159. Rihs HP, Sander I, Heimann H, Meurer U, Brüning T, Raulf M. The new latex allergen Hev b 15: IgE-binding properties of a recombinant serine protease inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):133–162.
160. Risenga SM, Shivambu GP, Rakgole MP et al. Latex allergy and its clinical features among healthcare workers at Mankweng Hospital, Limpopo Province, South Africa. *S Afr Med J.* 2013 Mar 15;103(6):390-4.
161. Rolland M 1, o'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(6):898–912. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02984.x
162. Safadi GS, Safadi TJ, Terezhalmay GT et al. LATEX HYPERSENSITIVITY: ITS PREVALENCE AMONG DENTAL PROFESSIONALS. *J Am Dent Assoc* 1996;127:83-88
163. Salako KB, Chowdhury MMU. Occupational Skin Disorders. In: La Dou J, Harrison RJ, eds. *Occupational & Environmental Medicine.* New York: McGraw-Hill; 2014. p. 324-45.
164. Sartorelli P, Kezic S, Filon FL, John S. Prevention of occupational dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(Suppl. 1):S89-93.
165. Sasaki M, Kanda K. Glove selection as personal protective equipment and occupational dermatitis among Japanese midwives. *J Occup Health.* 2006 Jan;48(1):35-43.
166. Sasseville D. Occupational Contact Dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008;4(2):59-65. <http://doi.org/10.2310/7480.2008.00010>

- 167.Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):985–994. doi:10.1067/mai.2003.1390
- 168.Schwensen JF, Menné T, Sommerlund M, Andersen KE, Mortz CG, Zachariae C, Johansen JD. Contact Allergy in Danish Healthcare Workers: A Retrospective Matched Case-control Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:237–40, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2202>.
- 169.Sener O, Taskapan O, Ozangüç N. Latex allergy among operating room personnel in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 JanFeb;10(1):30-5.
- 170.Shaffrali FC, Gawkrödger DG. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex without immediate hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 1999;40:325–326. doi:10.1111/j.1600-0536.1999.tb06084.x
- 171.Shetty SR, Rangare A, Babu S, Rao P. Contact Allergic Cheilitis Secondary to Latex Gloves: a Case Report. *J Oral Maxillofac Res.* 2011 Jan-Mar; 2(1): e5.
- 172.Shiva Shankar Bugude. A rare type 1 hypersensitivity to latex in dental treatment setting and management. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Apr; 39(2): 421–423.
- 173.Shojaei AR, Haas DA. Local anesthetic cartridges and latex allergy: a literature review. *J Can Dent Assoc.* 2002;68: 622–626.
- 174.Sinclair NA, Thomson WM. Prevalence of self-reported hand dermatoses in New Zealand dentists. *N Z Dent J.* 2004 Jun;100(2):38-41.
- 175.Slater J, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, Kekwick RG. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem.* 1996;271(41):25394–25399. doi:10.1074/jbc.271.41.25394
- 176.Smedley J, Williams S, Peel P, Pedersen K. Management of occupational dermatitis in healthcare workers: a systematic review. *Occup Environ Med.* 2012;69(4):276-9. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100315>
- 177.Sonoyama W., Y. Liu, D. Fang, T. Yamaza, B. M. Seo, et al. (2006) Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine, *PloS One*, 1 (1), e79.
- 178.Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(5):491-7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328357b05a>
- 179.Spina AM, Levine HJ. Latex allergy: a review for the dental professional. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*1999 Jan;87(1):5-11.
- 180.Stern G. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als ursache von Urticaria und quinckeschem odem. *Klin Wochenschr.* 1927;6:1096–1097.
- 181.Stinkens R, Verbeke N, Van de Velde M, et al. Safety of a powder-free latex allergy protocol in the operating theatre: a prospective, observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(4):312–313. doi:10.1097/EJA.0000000000000953
- 182.Stoeva I, Kisselova A. Allergy to natural rubber latex in dental practice. *Problems of dental medicine* 2007, XXXIII (2):14-19

183. Stoeva I. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to latex gloves in a dental student. A case report. *Journal of IMAB- Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2011, vol.17, book 2: 93- 94
184. Stoeva I. Professional allergy among dental- medical staff. 2013, http://journal.bzs.bg/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=45&Itemid=67&limitstart=2 [Accessed on 19 November 2018]
185. Stoeva I. The prevalence of latex gloves-related complaints among dental students. *Journal of IMAB- Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2011, vol.17, book 2: 91- 92.
186. Sükran Köse, Aliye Mandiracioğlu, Bengü Tatar et al. Prevalence of latex allergy among healthcare workers in Izmir (Turkey). *Cent Eur J Public Health*. 2014 Dec;22(4):262-5.
187. Suli C, Lorini M, Mistrello G, Tedeschi A. Diagnosis of latex hypersensitivity: comparison of different methods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;38(1):24-30. PMID: 16544585.
188. Susan Elmore. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007 Jun;35(4):495-516
189. Sussman G, Gold M. Guidelines for the Management of Latex Allergies.
190. Sussman G, Talo S, Dolovich J. The spectrum of IgE-mediated responses to latex. *JAMA* 1991;265:2844–7.
191. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review *J Clin Diagn Res*. 2015
192. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, et al. Specific Immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):369–376. doi:10.1159/000095463
193. Tang MB, Leow YH, Ng V, Koh D, Goh CL. Latex sensitisation in healthcare workers in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2005 Jun;34(5):376-82. Pubmed PMID: 16021228.
194. Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL. Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Mar;99(3):396- 401. Pubmed PMID: 9058696.
195. Thomas S, Padmanabhan TV. Methyl methacrylate permeability of dental and industrial gloves. *N Y State Dent J*. 2009 Jun-Jul;75(4):40-2.
196. Thongkhom R, Oncham S, Sompornrattanaphan M, Laisuanacorresponding W. Banana anaphylaxis in Thailand: case series. *Asia Pac Allergy*. 2020 Jan; 10(1): e4.
197. Turjanmaa K. Diagnosis of latex allergy. *Allergy* 2001; 56:810-812
198. Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A, Lessmann H, Schnuch A, Gefeller O. Contact allergy to thiurams: multifactorial analysis of clinical surveillance data collected by the IVDK network. *Int Arch Occup Env Health*. 2010;83(6):675-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-009-0503-9>.

199. Van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Sander I, Merget R. Diagnostics of occupational type I allergies-comparison of skin prick test solutions from different manufacturers for selected occupational allergens. *Pneumologie*. 2010;64(5):271–277.
200. Vázquez-Cortés S, Robledo Echarren T, Bartolomé B et al. Anaphylaxis after carrying out prick tests. *An Med Interna*. 2007 Feb;24(2):72-4.
201. Vijendren A, Yung M, Sanchez J. Occupational health issues amongst UK doctors: a literature review. *Occup Med (Lond.)*. 2015;65(7):519-28. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv088>
202. Vlaicu C, de la Hoz Caballer B, Rusu C et al. Cucumber Allergy (CA) and Latex IgE Sensitization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*; VOLUME 125, ISSUE 2, SUPPLEMENT 1, AB215, FEBRUARY 2010.
203. Wallberg F, Tenev T, Meier P; Analysis of Apoptosis and Necroptosis by Fluorescence-Activated Cell Sorting; *Cold Spring Harb Protoc* 2016 Apr 1;2016(4.)
204. Wang, Q., D. Liu, P. Song, M. H. Zou. Tryptophan-Kynurenine Pathway is Dysregulated in Inflammation and Immune Activation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2015; 20 (7), 1116-1143.
205. Waranya Boonchai, Wararat Sirikudta, Pacharee Iamtharachai, Pranee Kasemsarn. Latex glove-related symptoms among health care workers: a self-report questionnaire-based survey. *Dermatitis*. May-Jun 2014;25(3):135-9.
206. Warburton KL, Bauer A, Chowdhury MM, Cooper S, Kręcis B, Chomiczewska-Skóra D, et al. ESSCA results with the baseline series, 2009-2012: rubber allergens. *Contact Dermatitis*. 2015;73(5):305-12, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12454>.
207. Wataha J. C. (2003) Biocompatibility of Dental Materials, In: Phillips' science of dental materials 11th ed. (Ed K. J. Anusavice), Elsevier, 171-175.
208. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079–1090. doi:10.1111/all.12666
209. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58:138–144. doi:10.1539/joh.15-0275-RA
210. Yeang HY. Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;4(2):99-104. Pubmed PMID: 15021061.
211. Yip E, Cacioli P. The manufacture of gloves from natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(Suppl 2):S3–14. doi:10.1067/mai.2002.124499
212. Yoshimichi O, Hisako M, Hiroshi O, Shunsuke T, Kimihiro MH. Roles of Omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):167–177. doi:10.1016/j.alit.2020.01.004
213. Yusoff A, Sophia Ann Murray SA, Normastura Abd Rahman NA et al. Self-Reported Latex Glove Allergy among Dental Personnel in Kelantan State, Malaysia. *International Medical Journal* Vol. 20, No. 3, pp. 343 - 345 , June 2013

	проявява)		
Работитете ли с ръкавици (от колко време?/ колко дни в седмицата?/ приблизително колко часа дневно?)			<ul style="list-style-type: none"> • Латексови • Нитрилни • Винилни
Проявени реакции от страна на кожата при работа с латексови ръкавици			
Проявени реакции от страна на ГДП при работа с латексови ръкавици			
Имате ли алергия към латексови презервативи			
При работа с кофердам, маншони, латексови изделия(моля да подчертаете вярното и опишете какви са проявите и проведеното лечение) :			
Имате ли непоносимост към следните храни (моля да подчертаете вярното и опишете какви са проявите и проведеното лечение) : Праскови, сливи, банани, киви, манго, пъпеш, папая, авокадо, домати, фъстъци, кестени/ <i>Алергия към житни полени, пелин, амброзия</i>			

Дата:

Подпис на пациента:

град София

Подпис на д-р Яница Истаткова:

Приложение 2

MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA

FACULTY OF DENTAL MEDICINE

DEPARTMENT OF IMAGING AND ORAL DIAGNOSTICS

INVESTIGATION №.....

The aim of this quest is to investigate and evaluate the health status of the patients and medical workers in contact with latex and latex-containing materials. The results will be used for complete statistic analysis of health parameters of the mentioned groups.

Name:

Age:

Tel.number:

Occupation:

Years of service:

Anamnesitic data

A. General health status:

	Yes (please, describe)	No	Medicine intake
Cardio-vascular diseases			
Gastro-intestinal system			
Pulmonary diseases			
Endocrinic diseases			
Kidney diseases and excretory organs			
Locomotor system			
Skin and sexually transmitted diseases			

B. Allergological anamnesis:

Presence of allergies	Yes (please, describe)	No	Complaints	Medicine intake
Medicaments and anesthetics				
Food allergy				
Insect allergy				
Pollens and bronchial asthma				
Urticaria/ rashes				
Swellings/ Oedema				

Others (please, underline the correct):

Hair dye, jewelry, home dust, mould, pets, cosmetics, disinfectant, dental materials

C. Use of protective gloves:

	Yes (please describe how it's expressed)	No	Please, underline/ describe
Do you work with gloves (<i>since when?/ how many days weekly?/approximately how many hours daily?</i>)			<ul style="list-style-type: none"> • Latex • Nitril • Vinyl
Developed reactions from the skin after working with latex gloves			
Developed reactions from the upper respiratory tract while working with latex gloves			
Do you have allergy/ hypersensitivity to latex condoms?			
While working with rubber dam, muffs, latex products (please underline the correct and describe what are the clinical manifestations and conducted treatment) :			
Do you have intolerance to some of these foods (please underline the correct and describe what are the clinical manifestations and conducted treatment) : Peaches, plums, bananas, kiwi, mango, melon, papaya, avocado, tomatoes, peanuts, sweet chestnut/ <i>Allergy to grass/ cereals, mugwort, ragweed</i>			

Date:

Patient's signature:

Sofia

D-r Yanitsa Istatkova's signature

Приложение 3

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА

КАТЕДРА "ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА"

1431 София, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Уважаеми г-н/ г-жо,

(име, презиме, фамилия)

Вие сте включен/а като участник в научно изследване на тема "Алергия към латекс в денталната практика" с водещ изследовател д-р Яница Алексиева Истаткова, специалист и редовен докторант към катедра "Образна и Орална диагностика", ФДМ, МУ – София, тел.номер 0887459454.

Ще Ви бъде извършена алергологична диагностика чрез прик-тестове с комбиниран латексов алерген, както и някои хранителни алергени/плевели за определяне на кръстосана сенсibiliзация на организма (чрез повърхностно пробождане на кожата, почти безболезнено); също така изследване на контактна свръхчувствителност към вещества, използвани при преработката на естествения каучук- стандартизирани алергени/хапчени на фирмата „ChemotechniqueDiagnostics“, Vellinge, Sweden

Епикутанното тестване с посочените алергени ще бъде направено чрез хипоалергенни пластири (IQ Ultimate камерна техника) с пластмасови камери, във всяка от които ще бъде поставен съответният алерген/хаптен. Пластирите ще се поставят в горната част на средната зона на кожата на гърба на 3-5 см. встрани от гръбначния стълб. Отчитането на реакциите ще се извърши на 48-я час (ранно отчитане) и на 72-я час (късно отчитане).

Ще бъде извършено и серумно определяне на специфични IgE- антитела към латекс чрез индиректни кожно-алергологични проби- серологичен метод чрез апарат ImmunoCAP 100, за което ще бъде взето малко количество (3 мл.) венозна кръв - за изолиране на серум.

Получените от изследванията резултати ще бъдат използвани за целите на провежданото научно изследване и ще бъдат съхранявани в архивите на Катедра "Образна и Орална Диагностика", ФДМ- София за срок от 5 години.

Очакват се следните приноси от научното изследване:

- ✓ Теоретичен принос: Теоретичният принос се състои в извършването за първи път в България на сравнителна оценка на три вида диагностични методи за изследване на сенсibiliзацията към латексови протеини сред професионално експонираните лица и контролна група.
- ✓ Практически принос - чрез оценката на риска от сенсibiliзация при експонираните лица (лекари и студенти по дентална медицина) на средата на ежедневна работа и обучение, да се идентифицират фактори, осигуряващи по-добра работна, медицинска и социално-икономическа прогноза, като резултатите ще се популяризират чрез статии в научно-медицински списания. Да се обоснове необходимостта от ранна диагностика по време на обучението сред студентите по дентална медицина относно налична сенсibiliзация към латексови протеини, съдържащи се в денталните материали при ежедневен контакт с оглед предотвратяване или минимализиране на риска за развитие на анафилаксия, алергичен контактен или иритативен контактен дерматит при бъдещата професионална експозиция.
- ✓ Допълнителен практическият принос ще се реализира чрез създаването и стандартизирането за първи път в България на комбиниран латексов алергенен екстракт за прик-тест- в съвместно сътрудничество с колегите от Лаборатория по Алергия към НЦЗПБ, София, както и използването му за диагностика в ежедневната алергологична практика.

дата: г.

Пациент (подпис):

Град София

Ръководител на проекта:

(д-р Яница Алексиева Истатков

Приложение 4

MEDICAL UNIVERSITY- SOFIA

FACULTY OF DENTAL MEDICINE

DEPARTMENT OF IMAGING AND ORAL DIAGNOSTICS

1431 SOFIA, "ST. GEORGI SOFIYSKI" BLVD.

INFORMATION FOR THE PATIENT

Dear Mr./ Mrs.....

(firstname, surname, family name)

You are included as a participant in a scientific investigation with a theme "Latex allergy in dental practice", with a leading investigator D-r Yanitsa Aleksieva Istatkova, specializing student and regular PhD-student in the Department of "Imaging and Oral Diagnostics", FDM, MU-Sofia, tel.number 0887459454.

You are going to be allergologically tested by skin-prick tests with a complex latex allergen, additionally with some food allergens/weeds for determining a cross-sensitisation of the organism (by superficial pricking of the skin, almost painless); also testing for contact hypersensitivity to substances used in the processing of the natural rubber- standardized allergens/haptens of the company "ChemotechniqueDiagnostics", Vellinge, Sweden.

The epicutaneous testing with these allergens/haptens will be performed with hypoallergenic plasters (IQ Ultimate®) with plastic chambers, in each of them will be put a chosen allergen/hapten. Plasters will be placed in the upper part of the middle zone of the skin of the back, 3-5 sm. apart of the spine. Interpretation of the results will be done on the 48-th hour (early interpretation) and on the 72-nd hour (late interpretation).

Additionally, a serum defining of specific IgE-antibodies to latex will be performed by indirect methods of testing- serum defining with device ImmunoCAP 100, for which a little amount of venous blood (3 ml) will be taken- for preparing the serum.

The obtained results from the survey will be used for the aims of the conducted scientific study and they will be stored in the Archives of the Department of "Imaging and Oral Diagnostics " for 5 years.

The following contributions are expected from the survey:

- Theoretical contribution: it consists of performing for the first time in Bulgaria a benchmarking of three different diagnostic methods of assessing the sensitisation to latex proteins amongst professionally exposed to the latex individuals and a control group.

- Practical contribution: by assessment of the risk of sensitisation of the exposed individuals (doctors and students of dental medicine) from the surrounding factors of everyday workplace and studying environment and it's role as a factor of occurrence of an occupational allergy, to identify the factors ensuring better workplace, medical and socio-economical prognosis, and the results to be popularized through articles in scientific magazines. To be defended the necessity of early diagnostics during the education of students of Dental Medicine for sensitisation to latex proteins, contained in the dental materials through everyday contact in order to prevent or minimize the risk of developing anaphylaxis, allergic contact dermatitis or irritant contact dermatitis in the future professional exposure.
- Additional practical contribution will be conducted in the creation and standardization for the first time in Bulgaria of a complex latex allergen for skin prick testing, in collaboration with the colleagues from the Laboratory of Allergy to NCIPD, Sofia, also its using for diagnostics in everyday allerological practice.

Date:..... Patient's signature:.....

Sofia Investigator of the project:.....
(D-r Yanitsa Aleksieva Istatkova)

Приложение 5

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА "ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА"
1431 София, ул. "Св. Георги Софийски" № 1, тел. 954-12-47

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Долуподписаният/ата
(име, презиме, фамилия)

Дата на раждане/ Възраст:, декларирам, че съм съгласен/а да ми бъде извършена алергологична диагностика от д-р Яница Алексиева Истаткова.

Уведомен/а съм за естеството на изследванията, включени в нея:

- Тестове за определяне на алергия към латекс чрез Prick-тест и чрез Epi-test
- Prick- test със специфични хранителни алергени
- Серумно определяне на специфични IgE- антитела към латекс

Запознат/а съм с условията, на които трябва да отговарям за изследванията, както и с тяхната същност и възможните последствия от провеждането им.

Запознат/а съм с факта, че получените от изследванията резултати ще бъдат използвани за целите на провежданото научно изследване.

дата: Пациент:
(име, подпис)

град София Получил информираното съгласие: д-р Яница Алексиева Истаткова.....
(подпис)

Приложение 6

MEDICAL UNIVERSITY- SOFIA
FACULTY OF DENTAL MEDICINE,
DEPARTMENT OF IMAGING AND ORAL DIAGNOSTICS
1 "GEORGI SOFYISKI" BLVD., 1000 SOFIA

DECLARATION OF INFORMED CONSENT

Undersigned

(first name, surname and last name) date of birth/age:

Declare that I agree to be allergologically tested:

- Tests for proof of latex allergy by Prick-test and Epi-test
- Prick- test with specific food allergens
- Serum proof of specific IgE-antibodies to latex

I'm informed about the conditions I should respond to be able to do the tests, about its essence and the probable consequences if performed.

I'm informed that the obtained results will be used for the purposes of the scientific survey.

Date:

Patient's signature:

Sofia

Receiver of the information consent:

D-r Yanitsa Aleksieva Istatkova' s signature

Приложение 7

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА "ОБРАЗНА И ОРАЛНА ДИАГНОСТИКА"
1431 София, ул. "Св. Георги Софийски" № 1, тел. 954-12-47

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Долуподписаният/ата,
(име, презиме, фамилия)

Дата на раждане/ Възраст:, декларирам, че съм съгласен/а да ми бъде извършена алергологична диагностика от д-р Яница Алексиева Истаткова.

Уведомен/а съм за естеството на изследванията, включени в нея:

- Тестове за определяне на алергия към латекс чрез Prick-тест и чрез Epi-test
- Prick- test със специфични хранителни алергени
- Серумно определяне на специфични IgE- антитела към латекс

Запознат/а съм с условията, на които трябва да отговарям за изследванията, както и с тяхната същност и възможните последствия от провеждането им.

Запознат/а съм с факта, че получените от изследванията резултати ще бъдат обработвани и използвани за целите на провежданото научно изследване на тема: „Алергия към латекс в денталната практика“ (с водещ изследовател д-р Яница Истаткова, тел. за връзка 0887459454) и ще бъдат съхранявани в архивите на Катедра "Образна и Орална Диагностика", ФДМ- София за срок от 5 години, съгласно по чл. 204 от Закона за здравето.

Наясно съм и бях информиран/а, че мога да оттегля моето съгласие по всяко време, само по отношение на личните данни, които не засягат законосъобразността на обработването, като използвам "Формуляр за оттегляне на съгласието на субекта на данни".

Информиран/а съм за правото си да изисквам от Медицински университет-

София достъп до, коригиране или изтриване на личните ми данни или ограничаване на обработването на лични данни, или правото да направя възражение срещу обработването, правото на преносимост на данните и правото на жалба до надзорния орган.

С настоящото декларирам, че се запознах с политиката за защита на личните данни на Медицински университет – София.

дата:

Пациент:
(име, подпис)

град София

Получил информираното съгласие:

Д-р Яница Алексиева Истаткова.....

(подпис)

Приложение 8

MEDICAL UNIVERSITY- SOFIA
FACULTY OF DENTAL MEDICINE,
DEPARTMENT OF IMAGING AND ORAL DIAGNOSTICS
1 "GEORGI SOFYISKI" BLVD., 1000 SOFIA

DECLARATION OF INFORMED CONSENT

Undersigned

.....

(first name, surname and last name) date of birth/age:

Declare that I agree to be allergologically tested:

- Tests for proof of latex allergy by Prick-test and Epi-test
- Prick- test with specific food allergens
- Serum proof of specific IgE-antibodies to latex

I'm informed about the conditions I should respond to be able to conduct the tests, about its essence and the probable consequences if performed.

I'm informed that the obtained results will be processed and used for the purposes of the conducted scientific survey, named: "Latex allergy in dental practice" (with leading investigator Dr. Yanitsa Istatkova, tel.number for contact 0887459454) and will be stored in the archives of the department of "Imaging and Oral Diagnostics", FDM-Sofia for 5 years, according to section 204 of the Health Act.

I'm aware and was informed that I could withdraw my consent at any time, only in respect of personal data, which do not affect the lawfulness of the processing using "Data subject's consent withdrawal form".

I'm informed about my right to claim from Medical University-Sofia access to, correction or deletion of my personal data, or restricting of processing of personal data, or the right to object to the processing, the data portability right and the right of appeal to the supervisory authority.

I hereby declare that I have become aware of the privacy policy of Medical University-Sofia.

Date:

Patient's signature:

Sofia

Receiver of the informed consent:.....
(D-r Yanitsa Aleksieva Istatkova' s signature)