

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мирјана Б. Живановић

ПОВЕЗАНОСТ ИН ВИВО И ИН ВИТРО ТЕСТОВА
НА НУТРИТИВНЕ АЛЕРГЕНЕ КОД ДЕЦЕ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд 2018.

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirjana B. Živanović

**POVEZANOST *IN VIVO* I *IN VITRO* TESTOVA
NA NUTRITIVNE ALERGENE KOD DECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Mirjana B. Živanović

**RELATIONSHIP BETWEEN *IN VIVO* AND *IN VITRO*
TESTS IN CHILDREN WITH FOOD
HYPERSENSITIVITY**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor

Prof. dr Vojislav Djurić

Klinika za alergologiju i imunologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor

Doc dr Marina Atanasković-Marković

Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi Komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. prof. dr Branimir Nestorović

2. prof. dr Aleksandra Perić Popadić

3. prof. dr Hristina Stamenković , MF Niš

Datum odbrane: 2018.g.

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se profesoru Vojislavu Đuriću i docentkinji Marini Atansković-Marković na zalaganju, posvećenosti i podršci koju su mi pružali tokom izrade doktorata što je obeležilo naš rad.

Zahvaljujem se gospodinu Miletu Randeloviću na strpljivosti koju je pokazao tokom statističke obrade podataka.

Zahvaljujem se našim malim pacijentima i njihovim roditeljima koji su učestvovali u istraživanju na saradnji

POSVETA

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima Stani i Borislavu jer su me izveli na put poštenja, časti i dostojanstva

svojoj sestri Snežani jer je moja stalna podrška

svojoj deci Danici i Predragu jer moj život ispunjavaju najvećom radošću

svom suprugu Mikiju zbog ljubavi i sreće koju mi pruža , bez toga ovaj rad ne bi imao smisla.

SAŽETAK

UVOD: Nutritivna alergija je nepovoljan imunološki odgovor na proteine hrane, a alergeni su podeljeni u dve klase: u prvoj klasi se senzibilizacija dešava per os i dovodi do alergijske reakcije; u drugoj klasi alergijska reakcija nastaje kao posledica senzibilizacije na inhalacione alergene, naročito polene koji imaju identične, homologe proteine, panalergene. Trenutna IgE posredovana reakcija na hranu često obuhvata dva ili više target organa kao što su koža, gastrointestinalni trak, pluća. Najčešći nutritivni alergeni kod dece su : proteini kravljeg mleka, jaje, riba, koštunjavo voće, kikiriki, pšenično brašno i soja. Dijagnoza nutritivne alergije je sinteza dobro uzete anamneze, pregleda, kožnog testiranja, određivanja specifičnog IgE, ali je zlatni standard za dijagnozu provokacioni test. Provokacioni test iziskuje mnogo vremena za izvođenje i nosi potencijalni rizik po pacijenta. Zato testiranje započinje kožnim testovima nutritivnim standardizovanim alergenima poznate koncentracije. Selektivniji test je kožni test sa upotrebom sveže namirnice. U kožnom testu se analizira veličina prečnika papule. *In vitro* test je određivanje vrednosti specifičnog IgE. Do sada nije dat primat samo jednom testu i u praksi je korisno uraditi *in vivo* i *in vitro* testove i potvrditi ili isključiti sumnju na nutritivnu alergiju.

CILJEVI: Cilj studije je da se odredi povezanost *in vitro* i *in vivo* testova: upoređivanjem rezultata dobijenih izvođenjem skin prick testa komercijalnim ekstraktima i prick – prick testa svežim namirnicama, upoređivanjem rezultata dobijenih određivanjem vrednosti specifičnog IgE i skin prick testa komercijalnim ekstraktima, upoređivanjem rezultata dobijenih određivanjem specifičnog IgE i prik-prik testa svežom hranom. Takođe, određivali smo uticaj polisenzibilizacije na više nutritivnih alergena: jedan od glavnih koje smo pratili i pojedine nutritivne alergene iz šire palete koja je rađena paralelno, ali ciljano, sa glavnim alergenima.

MATERIJAL I METODE: Ova studija obuhvatila je grupu od 571 ispitanika i to 142 ispitanika senzibilisana na proteine kravljeg mleka, 137 ispitanika senzibilisanih na jaja, na kikiriki 98 ispitanika, na soju 76, na pšenično brašno 74 i na kivi 44 ispitanika. Kožni prik testovi su rađeni i standardizovanim, komercijalnim, nutritivnim alergenima i svežim namirnicama. Pozitivni rezultat je stvaranje papule na mestu uboda veličine najmanje 3 mm i odsustvo reakcije na negativnu kontrolu, 0,9% rastvor Natrijum Hlorida (NaCl), uz pozitivnu kontrolu rastvora histamin-hlorida (1mg/1ml). Specifični IgE je određivan metodom UniCAP Pharmacia Upsala. Ukoliko su vrednosti spec IgE veće od 0,35 kU/l rezultat se smatra pozitivnim.

REZULTATI: U radu su ispitivane dijagnostičke procedure i njihova međusobna povezanost u dokazivanju nutritivne alergije. Određena je senzitivnost i specifičnost odgovora sva tri testa kao i šansa da bolest postoji (Odd Ratio). Za alergen **proteina kravljeg mleka** senzitivnost SPT je veća 0,77 , uz manju specifičnost 0,21, sa šansom od 0,85 da alergija zaista postoji uz IP(interval poverenja) od 0,55-1,32. Za PPT senzitivnost je velika 0,92, ali je specifičnost mala 0,06 sa šansom da alergija postoji od 0,67 i IP 0,34-1,34. Za spec IgE senzitivnost je bila najmanja 0,62,ali je specifičnost bila najveća 0,41, sa šansom da alergija postoji od 1,11 uz IP 0,76-1,62. Za alergen **belanca** senzitivnost SPT je velika 0,93 uz manju specifičnost 0,25 i šansu da alergija postoji od 4,62 uz IP 2,29-9,32. Za PPT senzitivnost je visoka 0,99, ali je niska specifičnost 0,08 i šansa da alergija postoji 11,36 uz veći interval poverenja 1,55-83,15 što znači da oprezno treba koristiti samo ovaj test u donošenju odluke o prisustvu alergije. Za spec IgE senzitivnost je 0,69, ali je specifičnost 0,42, a šansa da alergija zaista postoji je 1,65, uz IP 1,11-2,46. Za alergen **pšeničnog brašna** senzitivnost SPT je 0,69, a specifičnost 0,20, dok je šansa da alergija postoji 0,55 uz IP 0,32-0,93. Za PPT senzitivnost je visoka 0,96, ali je specifičnost mala 0,07 uz šansu da alergija zaista postoji od 1,68 i IP od 0,51-5,56. Za spec IgE senzitivnost je 0,64, a specifičnost je 0,40 uz šansu da alergija zaista postoji od 1,18 i IP od 0,72-1,94. Za alergen **kikirikija** senzitivnost SPT bila je 0,70, a specifičnost 0,20 uz šansu za postojanje alergije od 0,58 i uz IP od 0,36-0,94. Za PPT senzitivnost je 0,88, a specifičnost veoma mala 0,05 uz najmanju šansu od 0,41 (u odnosu na ostale ispitivane alergene) da alergija zaista postoji i uz najniži IP od 0,20-0,82. Za spec.IgE senzitivnost je 0,49, a specifičnost ima sličnu vrednost 0,38, dok je šansa da alergija postoji 0,59 uz IP od 0,39-0,91. Za alergen **soje** senzitivnost SPT bila je 0,70, a specifičnost 0,20, s tim da je šansa za postojanje alergije 0,57 uz IP od 0,34-0,97. Senzitivnost za PPT je 0,86, uz nisku

specifičnost od 0,06 i šansu za postojanje alergije od 0,53 uz IP od 0,24-1,18. Senzitivnost za spec IgE bila je 0,45, a specifičnost 0,38, sa šansom da alergija zaista postoji od 0,50 što je i najmanja vrednost dobijena za sve alergene uz IP od 0,31-0,81. Za alergen **kivija** senzitivnost SPT bila je najniža 0,59, a specifičnost je bila ista kao i za druge alergene 0,20 uz najnižu šansu 0,36 da alergija zaista postoji kod pozitivnog odgovora uz IP od 0,19-0,67. Senzitivnost za PPT bila je visoka 0,93 sa niskom specifičnošću 0,06 i šansom da alergija zaista postoji od 0,92 uz IP od 0,27-3,11. Senzitivnost za spec IgE bila je 0,57, a specifičnost 0,40, sa šansom za postojanje alergije od 0,87 i IP od 0,47-1,61.

ZAKLJUČAK: Testovi sa većom specifičnošću su potrebni u situacijama kada su lažno-pozitivni rezultati manje poželjni od lažno-negativnih rezultata tj. kod bolesti koje ne ugrožavaju život, ali bi lažno-pozitivan rezultat mogao da vodi do nepotrebne intervencije. U našoj studiji SPT ima dobru senzitivnost, ali nižu specifičnost, PPT ima odličnu senzitivnost, ali nisku specifičnost, dok spec IgE ima najbolju specifičnost uz osrednju senzitivnost. Ovom studijom utvrdili smo da je vrlo često neophodno uraditi sva tri testa i na taj način trostruko proveriti dobijene rezultate, vrednost komercijalnih ekstrakata i podudarnost testova. Tako se može izbeći izvođenje potencijalno opasne oralne provokacije u cilju dokazivanja nutritivne alergije.

Ključne reči: nutritivna alergija, deca, skin prik test, prik-prik test, specifični IgE, papula, eritem, urtikarija.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Alergologija

UDK broj:

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nutrition allergy is an unfavorable immune response to food proteins. These allergens are divided into two categories: in the first category sensitization happens *per os* and it results in an allergic reaction; in the second category an allergic reaction happens as the consequence of sensitization to inhaled allergens (especially pollen) which have identical homologous proteins, i.e. panallergens. Current IgE-mediated reaction to food often includes two or more target organs, like skin, gastrointestinal tract, lungs. The most common food allergens in children are cow's milk proteins, eggs, fish, nuts, peanuts, wheat flour and soy. The nutrition allergy diagnosis is the synthesis of a well taken anamnesis, examination, skin testing and specific IgE measurement, but the gold standard for nutrition allergy diagnosis is a provocation test. However, a provocation test takes a lot of time to be done and there is a certain risk for the patient. Therefore the testing begins with the standard, known concentration, nutrition allergens skin prick testing. A more selective test is a skin prick test performed using a fresh food allergen. A skin prick test analyzes the size of wheal diameter, whereas an *in vitro* test measures the value of specific IgE. So far neither of these tests has had a priority, which means that it is most useful to do both *in vivo* and *in vitro* tests in practice and either confirm or exclude the suspicion of a nutrition allergy.

OBJECTIVES: The objective of this study is to determine the concordance between *in vitro* and *in vivo* testing by: comparing the results of a skin prick test (SPT) performed using commercial extracts and a prick to prick test (PPT) using fresh food; comparing the results of measured specific IgE values and a skin prick test performed using commercial extracts; comparing the results of measured specific IgE values and a prick to prick test using fresh food. We have also determined the influence of polysensitization on multiple nutrition allergens: one of the major allergens we have observed and some of the food allergens from the wider scope of allergens, the targeted determination of which has been done simultaneously with the major allergens.

MATERIAL AND METHODS: This study has involved a group of 571 respondents, 142 out of which are sensitized to cow's milk proteins, 137 to eggs, 98 to peanuts, 76 to soy, 74 to wheat flour and 44 to kiwi. Skin prick testing has been performed using both standard commercial nutrition allergens and fresh food allergens. Positive test results are confirmed if a wheal appears around the skin prick spot with the diameter of at least 3 mm and if there is no reaction to the negative control of 0.9% sodium chloride solution (NaCl), with the positive control of histamine chloride (1 mg / 1 ml). Specific IgE is measured using UniCAP Pharmacia Upsala method. If the measured values of specific IgE are higher than 0.35 kU/l, the test results are confirmed positive.

RESULTS: This study examines diagnostic procedures and their interrelations for the purpose of proving nutrition allergies. Sensitization and the specificity of the response have been determined for all the three tests, as well as the odds ratio. For **cow's milk protein allergen** SPT sensitization of 0.77 is high, with the lower specificity of 0.21, and the odds ratio of 0.85 with CI (confidence interval) from 0.55 to 1.32. PPT sensitization at 0.92 is high, but the specificity of 0.06 is low, with the odds ratio of 0.67 and CI between 0.34 and 1.34. Specific IgE has the lowest sensitization of 0.62, but it has the highest specificity of 0.41, with the odds ratio of 1.11 and CI of 0.76-1.62. For **egg white allergen** SPT sensitization of 0.93 is high, with the lower specificity of 0.25, and the odds ratio of 4.62 with CI from 2.29 to 9.32. PPT sensitization at 0.99 is high, but the specificity of 0.08 is low and the odds ratio is 11.36 with higher CI – 1.55 - 83.15, which means that we must be very cautious when using only this test to confirm the existence of allergy. Specific IgE sensitization is 0.69, but the specificity is 0.42, and the odds ratio is 1.65 with CI of 1.11-2.46. For **wheat flour allergen** SPT sensitization is 0.69 and specificity is 0.20, whereas the odds ratio is 0.55 with CI of 0.32-0.93. PPT sensitization at 0.96 is high, but the specificity of 0.07 is low with the odds ratio of 1.68 and CI of 0.51-5.56. Specific IgE sensitization is 0.64 and the specificity is 0.40, with the odds ratio of 1.18 and CI of 0.72-1.94. For **peanuts allergen** SPT sensitization is 0.70, and the specificity is 0.20, with the odds ratio of 0.58 and CI from 0.36 to 0.94. PPT sensitization is 0.88, and the specificity of 0.05 is really low, with the lowest odds ratio of 0.41 (compared to other tested allergens) and the lowest CI of 0.20-0.82. Specific IgE sensitization is 0.49, and the specificity has similar value of 0.38, whereas the odds ratio is 0.59 with CI of 0.39-0.91. For **soy allergen** SPT sensitization is 0.70, and the specificity is 0.20, with the odds ratio of 0.57 and CI from 0.34 to 0.97. PPT sensitization is 0.86, with the low specificity of 0.06, and the odds ratio of

0.53 with CI of 0.24-1.18. Specific IgE sensitization is 0.45, and the specificity is 0.38, with the odds ratio of 0.50, which is the lowest odds ratio value for all the tested allergens, and CI of 0.31-0.81. For **kiwi allergen** SPT sensitization of 0.59 was the lowest, whereas the specificity of 0.20 was the same as for other tested allergens, with the lowest odds ratio for positive response 0,20 and CI from 0.19 to 0.67. PPT sensitization of 0.93 was high, with the low specificity of 0.06, and the odds ratio of 0.92 with CI of 0.27-3.11. Specific IgE sensitization was 0.57, and the specificity was 0.40, with the odds ratio of 0.87 and CI of 0.47-1.61.

CONCLUSION: Tests with higher specificity values are more required in the situations when the false positive test results are less desirable than the false negative test results, i.e. with the diseases that are not life threatening. However, a false positive test result could bring about an unnecessary medical intervention. In our study SPT has good sensitization and slightly low specificity; PPT has excellent sensitization, but it has low specificity, whereas specific IgE has the best specificity values with the moderate sensitization. With this study we confirmed that it is often really necessary to do all the three tests and therefore triple-check test results, commercial extract values and test concordance. That way any potentially dangerous oral challenge, performed in order to prove a nutrition allergy, can be avoided.

Key words: nutrition allergy, children, skin prick test (SPT), prick to prick test (PPT), specific IgE, wheal, erythema, urticaria

Scientific area: Medecine

Scientific field: Allergology

UDC number:

SADRŽAJ

	<i>strana</i>
1. UVOD.....	1
1.1 <i>Nutritivna alergija - definicija, epidemiologija i udruženost sa drugim alergijskim bolestima.....</i>	1
1.2. <i>Faktori rizika i mehanizam nastanka nutritivne alergije, senzibilizacija i tolerancija.....</i>	5
1.3. <i>Klinička ekspresija nutritivne alergije.....</i>	16
1.3.1. <i>Kožne hipersenzitivne reakcije na hranu.....</i>	16
1.3.2. <i>Respiratorne hipersenzitivne reakcije na hranu.....</i>	17
1.3.3. <i>Gastrointestinalne hipersenzitivne reakcije na hranu.....</i>	17
1.3.4. <i>Anafilaktička reakcija uzrokovana hranom.....</i>	19
1.4. <i>Nutritivni alergeni i unakrsna reaktivnost.....</i>	21
1.4.1. <i>Proteini kravljeg mleka.....</i>	22
1.4.2. <i>Jaja.....</i>	24
1.4.2.1. <i>Belance.....</i>	24
1.4.2.2. <i>Žumance.....</i>	25
1.4.3. <i>Kikiriki.....</i>	26
1.4.4. <i>Soja.....</i>	27
1.4.5. <i>Pšenično brašno.....</i>	28
1.4.6. <i>Riba.....</i>	28
1.4.7. <i>Koštunjavo voće.....</i>	29
1.4.8. <i>Morski plodovi-ljuskari.....</i>	30
1.4.9. <i>Kivi.....</i>	30
1.5. <i>Dijagnoza nutritivne alergije.....</i>	31
1.5.1. <i>Anamneza.....</i>	32

1.5.2. Inspekcija.....	33
1.5.3. Kožni prick test.....	33
1.5.4. Kožni prick to prick test.....	34
1.5.5. Kožni atopi pač test.....	35
1.5.6. Ukupne vrednosti IgE.....	36
1.5.7. Vrednosti spec. IgE.....	36
1.5.8. BAT - test bazofilne aktivacije.....	38
1.5.9. Provokacioni testovi.....	39
1.5.10. Eliminacione dijete.....	43
1.5.11 Terapija i imunoterapija.....	43
2.CILJEVI ISPITIVANJA	45
3.MATERIJAL I METODE	46
3.1. Metodi istraživanja.....	46
3.1.1. Kožni prik test s komercijalnim ekstraktima - SPT.....	48
3.1.2. Kožni test svežim namirnicama - PPT.....	49
3.1.3. Laboratorijske analize: određivanje vrednosti specifičnog IgE.....	49
3.2. Ispitani bolesnici.....	50
3.3 Statistička analiza	50
4. REZULTATI.....	51
4.1. M L E K O	52
4.1.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu.....	52
4.1.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	54
4.1.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i specIgE.....	56

4.2. BELANCE.....	61
4.2.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu.....	61
4.2.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	63
4.2.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE...65	
4.3. KIKIRIKI.....	70
4.3.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu.....	70
4.3.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	72
4.3.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE...74	
4.4. PŠENIČNO BRAŠNO.....	79
4.4.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu.....	79
4.4.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	80
4.4.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec. IgE..82	
4.5. SOJA.....	88
4.5.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu.....	88
4.5.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	89
4.5.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE...91	
4.6. KIVI	96
4.6.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu	96
4.6.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu	97
4.6.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE..99	
4.7 Analiza učestalosti drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata.....	104

5. DISKUSIJA	105
6. ZAKLJUČCI	129
7. LITERATURA	131

1.UVOD

1.1. Nutritivna alergija – definicija, epidemiologija i udruženost sa drugim alergijskim bolestima

Nutritivna alergija je nepovoljan imunološki odgovor na proteine hrane (1).

Sve hipersenzitivne reakcije na hranu podeljene su na nealergijske reakcije (intolerancija) i alergijske reakcije. Američki nacionalni institut za alergiju i infektivne bolesti (NIAID) dao je definiciju alergije na hranu kao neželjeno dejstvo na zdravlje koje proističe iz specifičnog imunog odgovora, kojim organizam reaguje na određenu vrstu hrane (2). Evropska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) definiše alergiju na hranu kao podgrupu neželjenih reakcija u kojima učešće uzima imunološki mehanizam. Na osnovu mehanizma nastanka, alergije na hranu su klasifikovane kao IgE posredovane, ne IgE posredovane i mešovite IgE i ne IgE posredovane reakcije (3).

Alergeni hrane su podeljeni u dve grupe (klase) u odnosu na način na koji izazivaju alergijsku reakciju (4).

Prvi tip ili klasični tip (1.klasa) češće se javlja u ranom uzrastu kod dece sa atopijskom konstitucijom i nastaje kao posledica senzibilizacije u gastrointestinalnom traktu na proteine koji su otporni na gastričnu sekreciju, kao što su proteini kravljeg mleka, soje, kikirikija, belanca jajeta, pšeničnog brašna, ribe. Znači, senzibilizacija se dešava per os i dovodi do alergijske reakcije. Ti proteini su stabilni i otporni na digestiju i toplotu i kao takvi neizmenjeni dopiru u donje partije digestivnog trakta - to su kompletni alergeni hrane (4).

Drugi tip ili 2.klasa alergena češći je u starijem uzrastu i nastaje kao posledica alergijske senzibilizacije na inhalacione alergene, naročito polene koji imaju identične homologe proteine, panalergene (5). U ovom tipu alergijske reakcije postoje dva alergena, onaj koji senzibilize i onaj koji izaziva alergijsku reakciju, oni su slični (homologi), ali nisu identični. Ovi alergeni ne moraju da budu otporni na digestiju jer ne izazivaju senzibilizaciju per os. Zato se zovu inkompletni alergeni hrane (5).

Klinička prezentacija nutritivne alergije obuhvata širok spektar simptoma počev od kožnih promena (urtikarija, angioedem, ekcem), gastrointestinalnog trakta (povraćanje, kolike, abdominalni bol, dijareja), respiratornog trakta (pojačana sekrecija iz nosa, kijanje, kašalj, dispnea), do cirkulatornih poremećaja (KVS kolaps), kao i generalizovana reakcija u vidu anafilakse (6). Alergijska reakcija može biti izazvana ingestijom hrane, inhalacijom isparenja ili kontaktom s kožom (7).

Epidemiološki podaci o nutritivnoj alergiji se razlikuju u zavisnosti od regiona koji se ispituje, običaja i navika u ishrani, kao i razvijenosti ispitivane populacije u ekonomskom smislu (8). Rastući broj alergijskih bolesti se često zove i "alergijska epidemija" (9). U poslednje dve decenije se nutritivna alergija označava kao drugi talas alergijske epidemije (10).

Uprkos porastu učestalosti nutritivne alergije, procena aktuelne prevalencije i incidence je nesigurna. Većina procena je bazirana na osnovu lične percepcije tj. anamnestičkih podataka što je nedovoljno za postavljanje dijagnoze, a može biti i razlog značajno precenjene aktuelne frekvencije nutritivne alergije (10).

IgE posredovana alergija na hranu se dokazuje *in vivo* kožnim testovima kao što su: skin prick testom, prick to prick testom i *in vitro* testom, a to je određivanje vrednosti ukupnog i specifičnog IgE iz krvi pacijenta. Zlatni standard za dokazivanje nutritivne alergije i dalje su testovi provokacije hranom (11).

Epidemiološke studije se bave ne samo učestalošću nutritivne alergije već i njenom dinamikom u vremenu, prostornom distribucijom, kao i potencijalnim prognostičkim i faktorima rizika (12). Za procenu učestalosti nutritivne alergije koriste se uobičajeni protokoli (koji obuhvataju dijagnostiku nutritivne alergije) kako bi se dobila

tačna procena koji je alergen u kojoj meri zastupljen(12). Kako je učestalost nutritivne alergije uzrastno-zavisna i posebno obuhvata decu studije se sprovode u različitim uzrastnim grupama: od rođenja do uzrasta od 2,5 godine i od 2,5 godine do predškolskog uzrasta, kod školske dece i kod adolescenata. EuroPrevall studije su obuhvatile različite centre u cilju prikazivanja različitih kultura i klimatskih regiona Evrope od Mediterana do Islanda i od Velike Britanije do Bugarske (13,14).

Učestalost IgE posredovane alergije na hranu u opštoj populaciji je 6,7%; u dečjoj populaciji je od 7,1-8% i približno 6,6% u adultnoj populaciji (15).

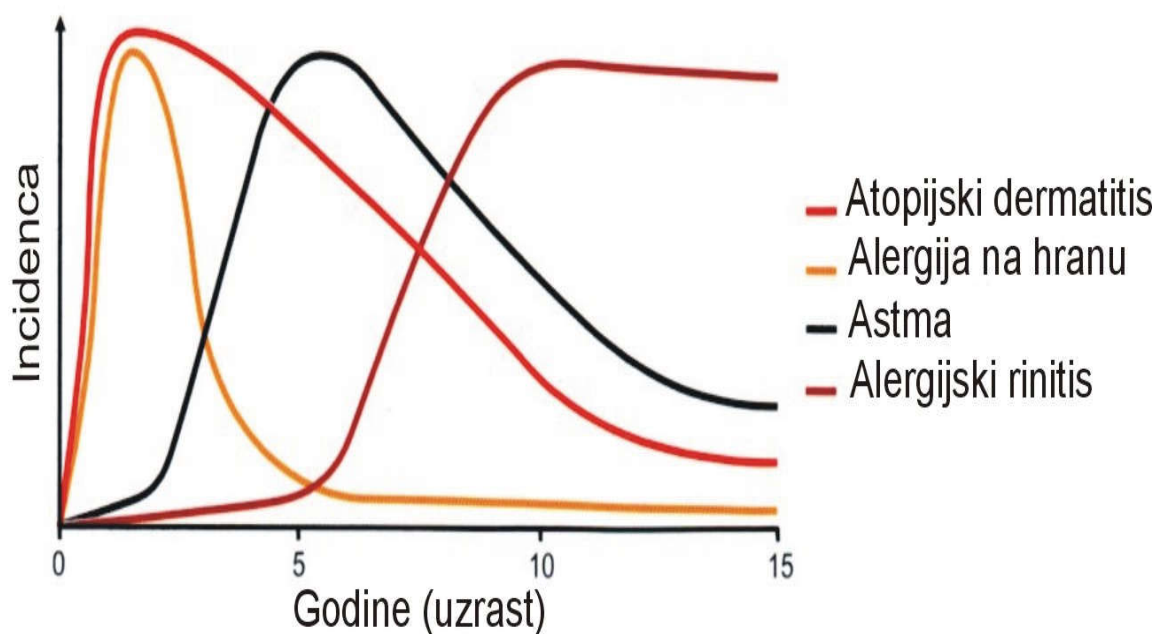
Najčešći nutritivni alergeni su: kravlje mleko (2,2%), koštunjavo voće(1,7%), kikiriki(1,8%) (15). U 2013.godini u Americi u Centru za Kontrolu i Prevenciju Bolesti zaključeno je nakon kraćeg upitnika da je prevalenca nutritivne alergije kod dece od 0-17 godina porasla od 3,4% za period 1997-1999 do 5,1% za period od 2009-2011.godine (15). Značajno je porasla prevalenca alergije na kikiriki od 0,4-1,4%. Poslednji podaci ukazuju na porast prevalence alergije na kikiriki dva puta više u Velikoj Britaniji i tri puta više u Americi (15).

Deca sa atopijskom konstitucijom češće imaju alergiju na hranu. Burks i saradnici su pronašli da oko 1/3 dece sa atopijskim dermatitisom ima i potvrđenu alergiju na hranu duplo-slepom placebo-kontrolisanom provokacijom (16, 17).

Studija Guillet i Guillet ukazuje na značajnost evaluacije alergijskog statusa i neophodnost uvođenja eliminacione dijeta u slučajevima ozbiljne kliničke slike atopijskog dermatitisa i komplikovanog terapijskog tretmana (18).

Atopijske bolesti, kao što su astma, alergijski rinokonjuktivitis, atopijski dermatitis i nutritivna alergija imaju karakteristični period nastanka u odnosu na uzrast, a to je tzv. „atopijski marš”(19) Atopijski marš se definiše kao progresija alergijskog fenotipa uz tipično javljanje atopijskih bolesti u detinjstvu, pojavom atopijskog dermatitisa u infantilnom periodu ili ranom detinjstvu i sledstvenom razvoju drugih alergijskih bolesti u kasnijem detinjstvu i životu(19). Pozitivna porodična anamneza u smislu atopije je faktor rizika za razvoj atopijskih bolesti (20,21). Nekoliko studija je ukazalo na povezanost identifikacije specifičnih IgE na nutritivne alergene i ispoljavanja atopijskih bolesti, tj 20-

40% dece sa atopijskim dermatitisom ima senzibilizaciju na nutritivne alergene (17,18 ,22). Senzibilizacija na nutritivne alergene se podudara sa težinom bolesti i vremenom nastanka atopijskog dermatitisa, a postoji i preklapanje kliničke slike nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa (17, 23). Nutritivna alergija u ranom detinjstvu je jasan prediktivni faktor za atopijski dermatitis (24, 25), astmu (26, 27), alergijski rinokonjuktivitis (28) i senzibilizaciju na inhalatorne alergene (29,30).



Slika br 1. Atopijski marš

Preuzeto i modifikovano iz: *Global atlas of Allergy*, str 204

1.2. Faktori rizika i mehanizam nastanka nutritivne alergije, senzibilizacija i tolerancija

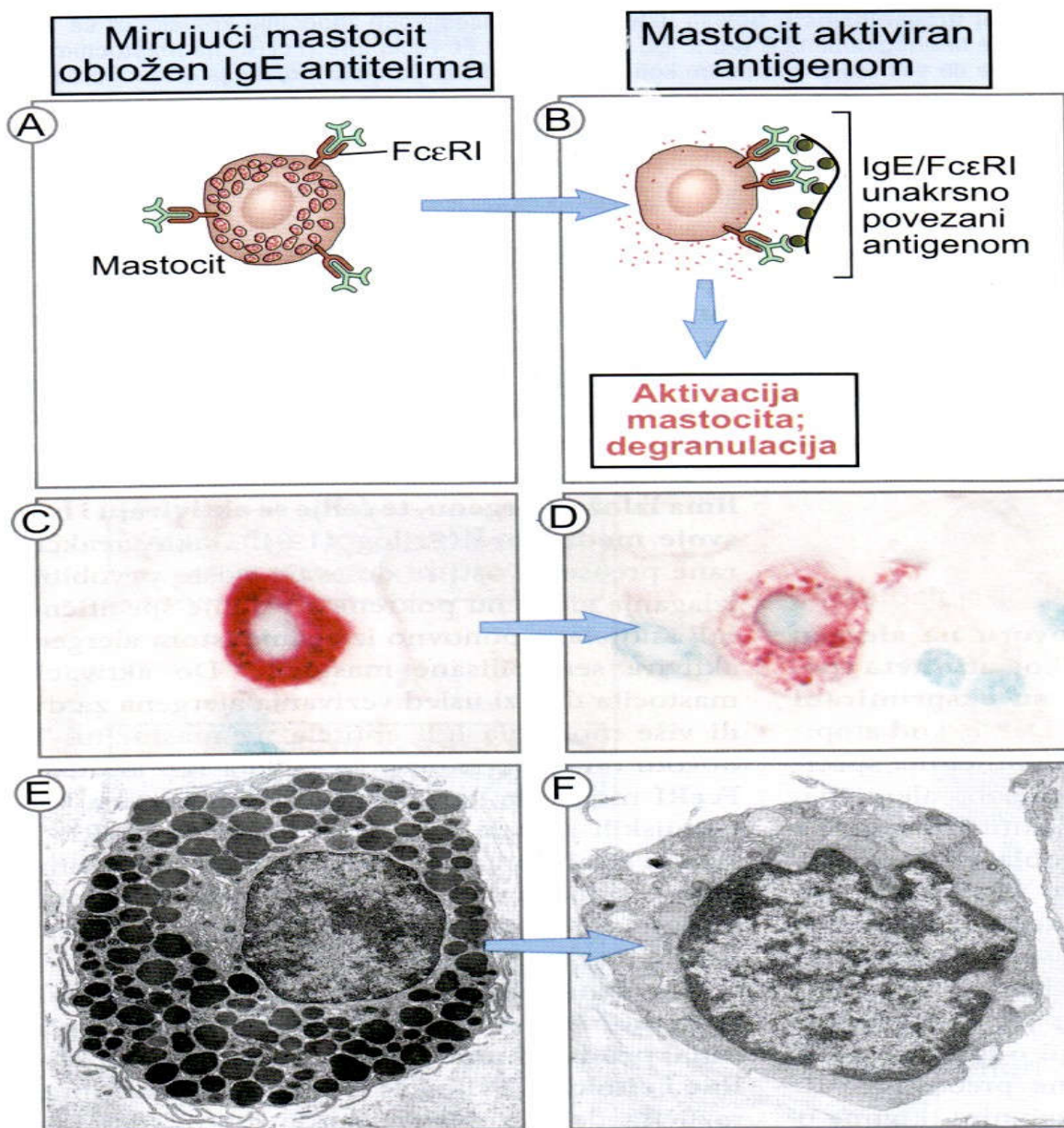
Faktori rizika za ispoljavanje alergije na hranu su dvojaki: genetski i faktori spoljašnje sredine (31). Prenatalna sredina igra važnu ulogu u ekspresiji bolesti u postnatalnom periodu i to je dobro poznata hipoteza "razvojne orkestracije zdravlja i bolesti" (32). Podaci ukazuju da je individua u ranom razvoju senzitivnija, ali je i u mogućnosti da menja razvojnu putanju. Ekspozicija tokom *in utero* razvoja može da utiče na trenutno reprogramiranje odgovora sa vremenskom distancom i da uzrokuje ekspresiju bolesti kasnije u životu (33). Epigenetske studije su identifikovale u krvi pupčanika ce de četiri plus (CD4+) T ćelijski metilacioni znak na 96 citozin-guanozin CpG oligonukleotida (CpGs) koji je prediktivni faktor za razvoj alergije na hranu u 12. mesecu života(34). Visok nivo serumskog IgE u krvi pupčanika i povišen broj ce de 4 plus T (CD4+ T) ćelija i interleukina četiri (IL 4) povezani su sa povećanim rizikom za pojavu alergijskih bolesti (35).

Ishrana trudnice i majke je takođe bitna i praćena kroz veći broj istraživanja, mada su podaci iz literature kontroverzni (36). Prenatalna ekspozicija može igrati ulogu u razvoju fetalnog imunog sistema, a obuhvata spoljne zagađivače, infekcije kao i nutrijente preuzete od majke. Ipak, raspoloživi podaci ovih složenih odnosa između ishrane majke i nutritivne alergije uglavnom vode u oprečne zaključke (37). Kao faktori rizika pominju se nizak nivo vitamina D (povezan sa povišenom senzibilizacijom na proteine kravljeg mleka) dojenje, mlečne formule, ishrana deteta, tj.uvođenje hrane u ranom uzrastu gde su mišljenja podeljena i dok jedni naučnici smatraju da treba odložiti uvođenje solidne hrane, drugi smatraju da treba što pre uvesti hranu koja je potencijalni alergen i tako provocirati nastajanje oralne tolerancije – The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) studija, Protection against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) studija i Izraelska prospektivna studija (38,39,40)

Imunski sistem je neophodan za odbranu domaćina od infekcija, ali s druge strane, može izazvati oštećenje tkiva i bolest (41). Patološke imunske reakcije ili one koje izazivaju oštećenje nazivaju se reakcije preosetljivosti. Imunski odgovor na antigen može da dovede do osetljivosti tokom izlaganja tom antigenu i zbog toga preosetljivost označava prejak ili neprimeren imunski odgovor (41).

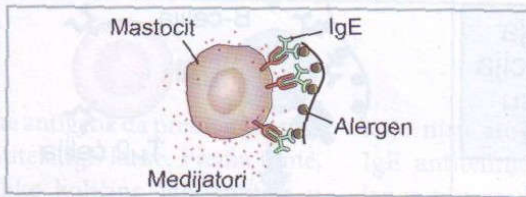
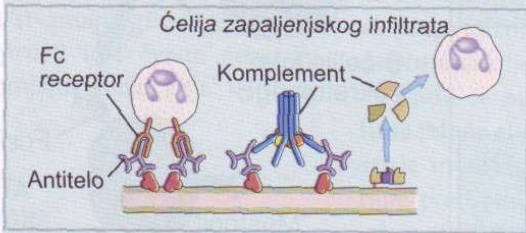
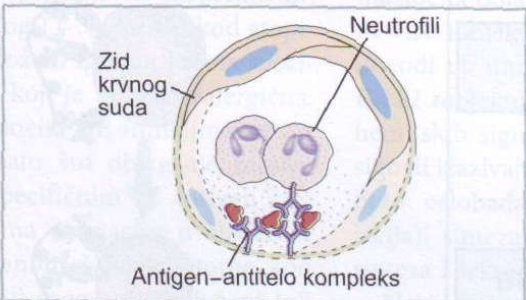
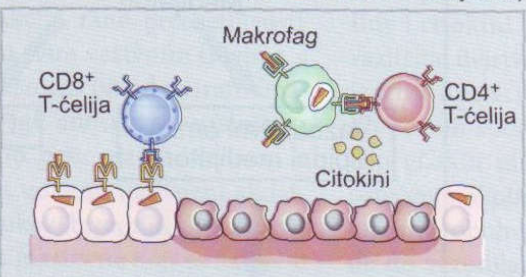
Reakcije preosetljivosti obično se klasifikuju na osnovu glavnih imunskih mehanizama, odgovornih za oštećenje tkiva i bolest.

Rana preosetljivost ili tip I je patološka reakcija koja je uzrokovana oslobađanjem medijatora iz mastocita. Nju najčešće pokreće stvaranje IgE antitela protiv antigena okolne sredine i vezivanje IgE za mastocite u različitim tkivima. Rana preosetljivost je brza reakcija krvnih sudova i glatke muskulature posredovana IgE antitelima i mastocitima, često praćena zapaljenjem, koja se kod nekih osoba javlja nakon susreta sa određenim stranim antigenima kojima su te osobe prethodno već bile izložene. Reakcija rane preosetljivosti često se naziva alergija. Alergije su najčešći poremećaji imunskog sistema i od njih boluje 20% stanovništva. Reakcija rane preosetljivosti počinje stvaranjem IgE antitela u odgovoru na antigen, a nastavlja vezivanjem IgE za Fc ϵ receptor visokog afiniteta ili Fc ϵ RI receptor mastocita, unakrsnog povezivanja vezanih IgE antigenom i oslobađanja mastocitnih medijatora. Neki medijatori mastocita izazivaju brzo povećanje propustljivosti krvnih sudova i kontrakciju glatkih mišića u roku od nekoliko minuta nakon ponovnog unošenja antigena u prethodno senzibilisanu osobu (42).



Slika br 2 : Aktivacija mastocita

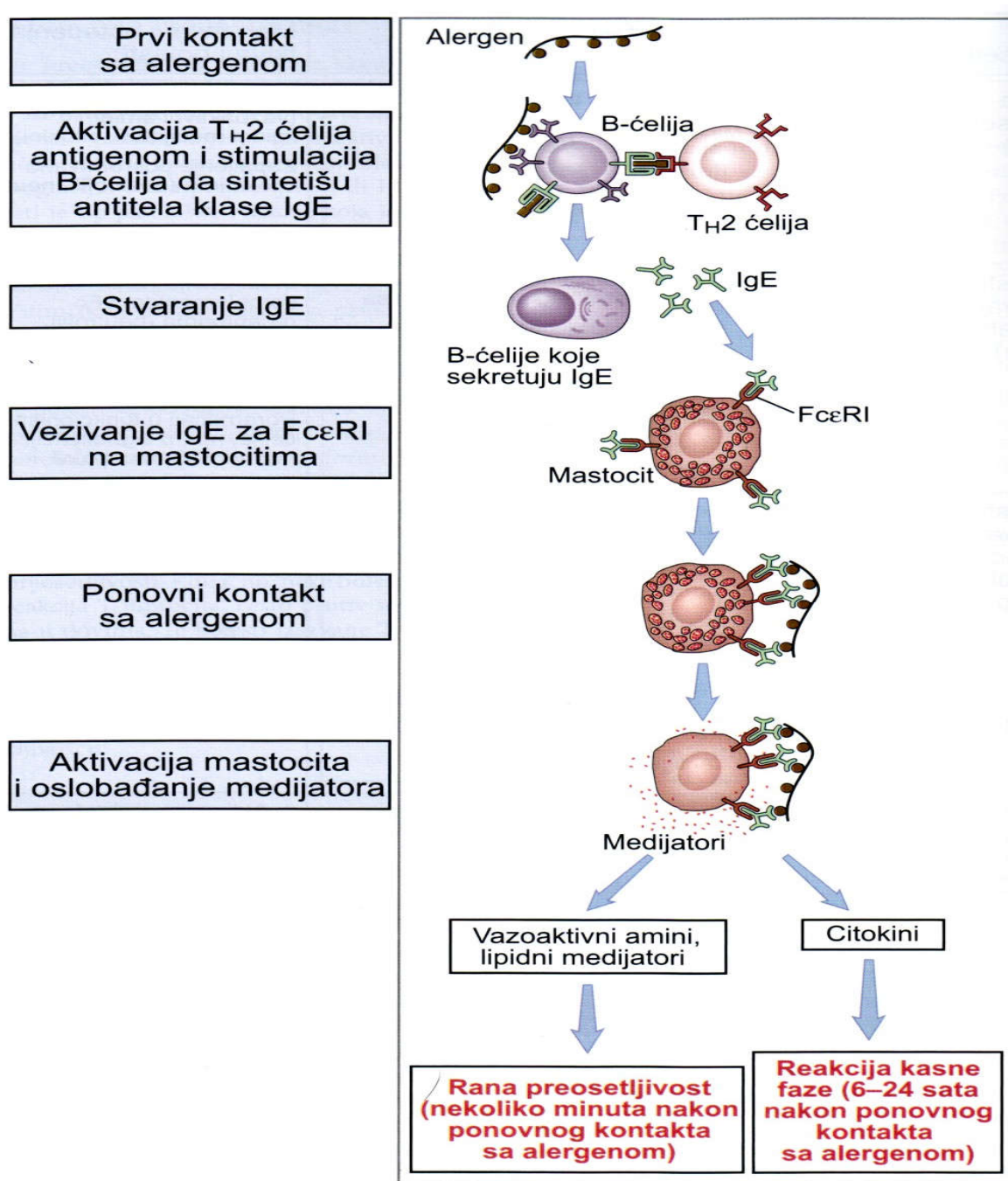
Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K.Abbas, Andrew H.Lichtman, str.210.

Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	<p>T_H2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili)</p>
Bolesti izazvane antitelima (II tip)	<p>IgM i IgG antitela, protiv antigena na površini ćelija ili antigena ekstracelularnog matriksa</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita komplementom i Fc receptorima (neutrofili, makrofagi)</p> <p>Opsonizacija i fagocitoza ćelija</p> <p>Poremećaji u funkcionisanju ćelija, npr. u signalizaciji hormonskih receptora</p>
Bolesti izazvane imunokompleksima (III tip)	<p>Imunokompleksi cirkulišućih antigena i IgM ili IgG antitela istaloženi na bazalnoj membrani krvnih sudova</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita komplementom i Fc receptorima</p>
Bolesti izazvane T-ćelijama (IV tip)	<p>1. CD4⁺ T-ćelije (kasni tip preosetljivosti) 2. CD8⁺ CTL (citoliza posredovana T-ćelijama)</p> 	<p>1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje izazvano citokinima</p> <p>2. Direktna liza ciljnih ćelija, zapaljenje izazvano citokinima</p>

Slika br.3: Tipovi preosetljivosti

Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, str. 207.

Drugi tip alergijske preosetljivosti je citotoksična reakcija, koja je rezultat reakcije IgG ili IgM antitela sa antigenima na površini ćelije, tako što se aktivira komplement ili se preko fiksacije mononukleara lizira ćelija (42).






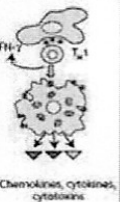
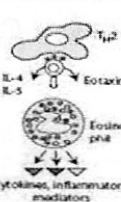
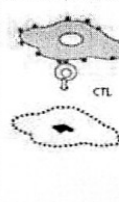
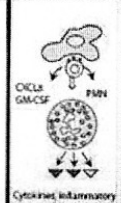
Slika br. 4: Faze preosetljivosti

Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, str.208.

Treći tip alergijske preosetljivosti je reakcija imunih kompleksa, a nastaje kao rezultat formiranja imunih kompleksa „antigen-IgG” ili „antigen-IgM”, koji se talože u zidovima malih krvnih sudova, a nakon aktiviranja komplementa dovode do nagomilavanja humoralnih i celularnih faktora koji uzrokuju oštećenje tkiva(42).

Četvrti tip alergijske preosetljivosti je kasni tip hipersenzitivne reakcije posredovan T limfocitima koji prepoznaju antigene i regrutuju druge limfocite i mononuklearne ćelije, a ishod je inflamacija i oštećenje tkiva. Pichler je IV tip alergijske reakcije podelio na četiri podtipa (IVa, IVb, IVc I IVd) u odnosu na efektorne ćelije koje učestvuju u alergijskoj reakciji (42,43)

Antitelima (I-III) i T-ćelijski posredovane hipersenzitivne reakcije (IV a-d)

	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IVa	Tip IVb	Tip IVc	Tip IVd
Imunski reaktant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (Th1 ćelije)	IL-4/5/13 (Th2 ćelije)	Perforin/ Granzim B (CTL)	CXCL8 GM-CSF (T ćelije)
Antigen	Solubilni antigen	Ćelijski antigen	Solubilni antigen	Antigen prezentovan od ćelije ili direktna T ćelijska stimulacija	Antigen prezentovan od ćelije ili direktna T ćelijska stimulacija	Ćelijski antigen ili direktna T ćelijska stimulacija	Solubilni Ag prezentovan od ćelije ili direktna T ćelijska stimulacija
Efektor	Aktivacija mast ćelija	FcR+ ćelije (fagociti, NK ćelije)	FcR+ ćelije (komplement)	Aktivacija makrofaga	Eozinofili	T ćelije	Neutrofili
							
Primer hipersenzitivne reakcije	Alergijski rinitis, astma, anafilaksa	Hemolitička anemija, trombocitopenia (npr. penicilin)	Serumska bolest, Artusova reakcija	Tuberkulinska reakcija, kontaktni dermatitis (sa IVc)	Hronična astma i hronični AR, makulopapulozna ospa sa eozinofilijom	Kontaktni dermatitis, makulopapulozni i bulozni egzantem, hepatitis	AGEP, Behçet-ova bolest

Slika br.5. Podtipovi IV tipa reakcija preosetljivosti

Preuzeto iz: Pichler WJ (ed): Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007, pp 168-189.

Alergija na hranu predstavlja abnormalni odgovor mukozalnog imunog sistema na antigene unesene oralnim putem (44). Za razliku od celokupnog imunog sistema, koji se „sreće” sa relativno malim procentom alergena i formira žestok inflamatorni odgovor, mukozni imuni sistem ima kontakt sa ogromnim brojem antigena dnevno i generalno suprimira imunsku reakciju na neškodljive antigene (npr. proteine hrane), mada je u potpunosti spreman za brz protektivni odgovor na opasne patogene (45).

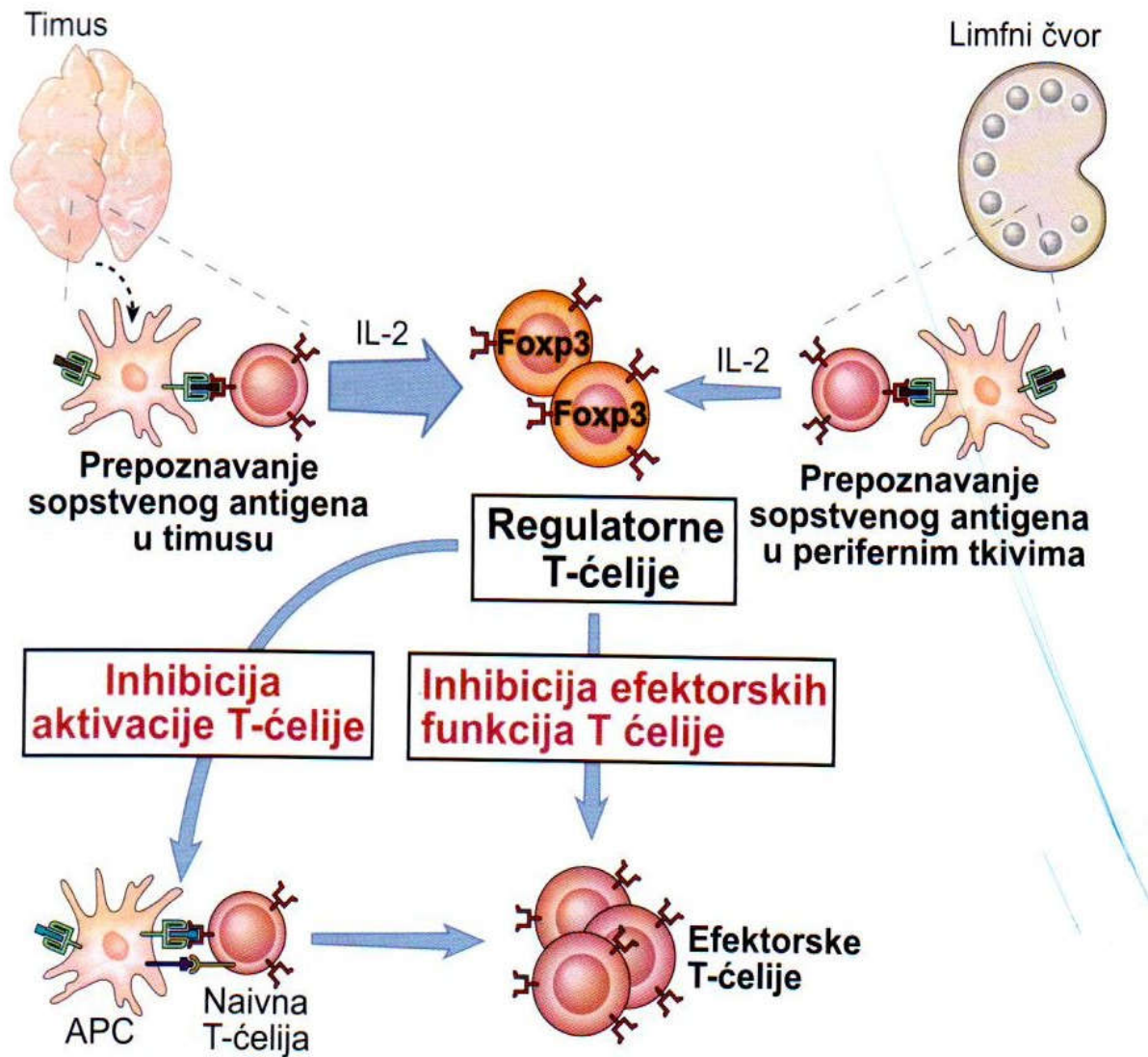
Gastrointestinalna sluznica je kompleksna struktura koja predstavlja enormnu površinu za apsorbovanje uzete i svarene hrane i za razmenu i izbacivanje potrošenih, nepotrebnih produkata (46). Ova barijera koristi i fizikohemijske i celularne faktore, a sve u cilju preveniranja penetracije stranih antigena. Fizičku barijeru čine: epitelne ćelije gusto vezane i pokrivene tankim slojem mukusa koji "hvata" partikule, bakterije i viruse, faktori koji jačaju i popravljaju barijeru, enzimi lumena i trepljica, bilijarne soli i ekstremni pH, a svi imaju zadatak da unište patogene i da načine antigene neimunogenim (47). Urođeni i stečeni imunitet su odgovorni za stvaranje aktivne barijere na strane antigene. Razvoj i sazrevanje različitih komponenti crevne barijere i imunološkog sistema redukuje efikasnost infantilne mukozne barijere, npr. enzimska aktivnost je suboptimalna kod neonatusa i sekretorni IgA (sIgA) nije u potpunosti zreo do 4.godine života(48). Ova nezrelost mukozne barijere igra ulogu u porastu prevalencije gastrointestinalnih infekcija i nutritivne alergije u prvim godinama života(49).

Oralna tolerancija je bilo koji mehanizam kojim se potencijalni štetni imuni odgovor prevenira ili suprimira(50). Oralna tolerancija je indukcija periferne neresponsivnosti kao rezultat na oralno unete rastvorljive proteinske antigene. Oralna tolerancija je supresija sistemskog humoralnog i celularnog imunskog odgovora na neki antigen koja se javlja nakon njegovog unošenja oralnim putem, a usled anergije antigen-specifičnih T ćelija ili stvaranja imunosupresivnih citokina kakav je faktor transformacije rasta β ili TGF β (42). Oralna ishrana indukuje imunološku toleranciju kod čoveka(51). Glavnu ulogu u oralnoj toleranciji igraju antigen prezentujuće ćelije, posebno intestinalne, neprofesionalne epitelne ćelije i različite dendritičke ćelije, kao i regulatorne T ćelije (52):

1. Th3 ćelije, subpopulacija CD4+
2. Tr1- CD4+ ćelije
3. CD4+CD25+ regulatorne T ćelije
4. CD8+ supresorne T ćelije
5. γ Δ T ćelije

Intestinalne epitelne ćelije mogu da obrade i prezentuju antigene lumena T ćelijama i MHC ćelijama II klase, ali nedostaje II signal i to utiče na njihovu glavnu ulogu u indukciji tolerancije na antigene hrane(53). Dendritične ćelije se nalaze unutar Laminae propriae i u neinflamiranoj spoljašnosti Pajerovih ploča, eksprimiraju inter leukin deset (IL-10) i inter leukin četiri (IL-4), koji favorizuju stvaranje tolerancije. Faktor transformacije rasta β (TGF β) i interferon gama (IFN γ) su ključni imunoregulatorni citokini u oralnoj toleranciji (54). Mehanizmi oralne tolerancije su: imuna supresija, delecija i anergija(55).

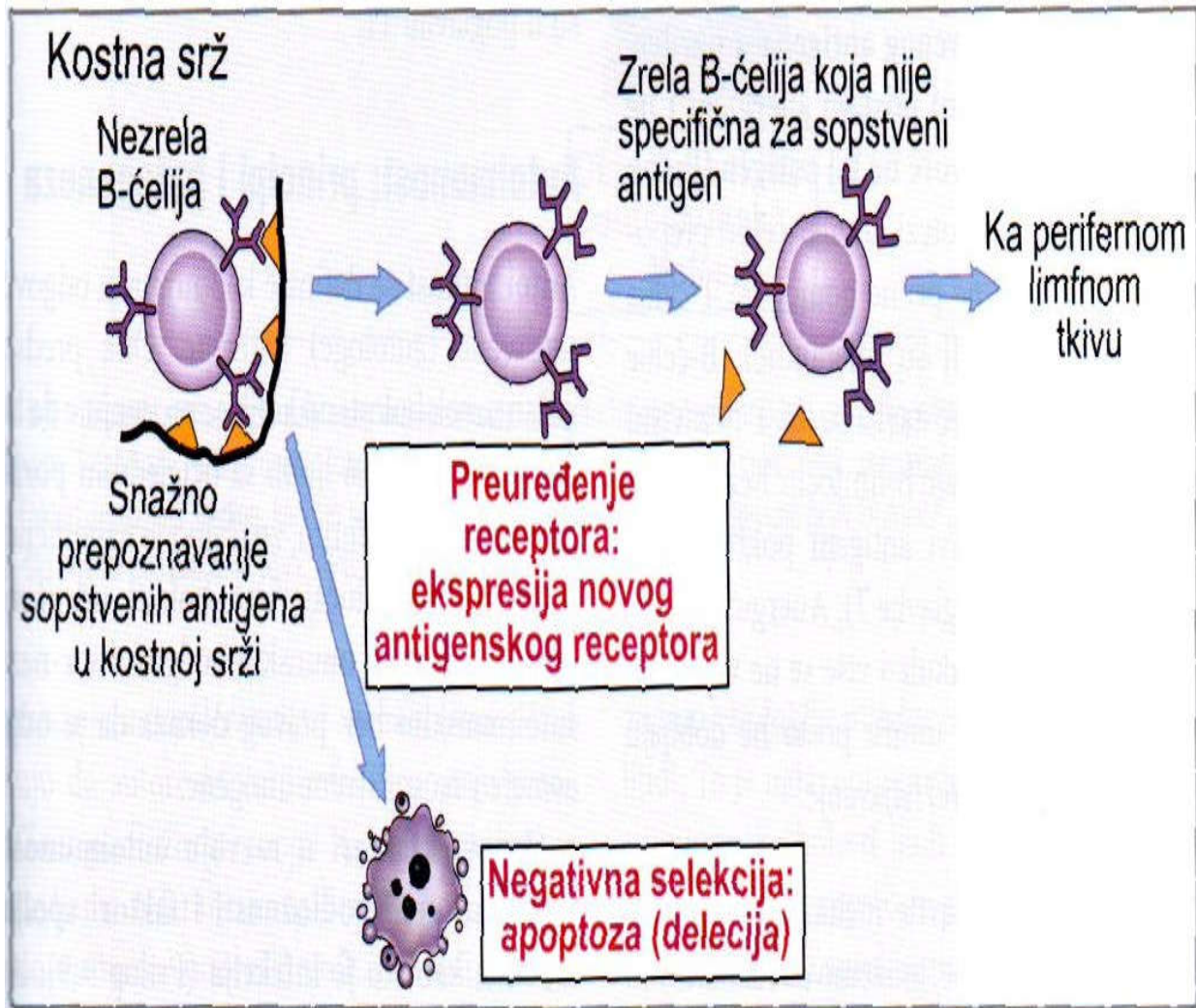
Imuna supresija je proces u kome regulatorne T ćelije, koje nastaju u timusu ili u perifernim tkivima posle prepoznavanja sopstvenih antigena, sprečavaju aktivaciju potencijalno štetnih limfocita specifičnih za te sopstvene antigene. Većina autoreaktivnih regulatornih T ćelija se razvija u timusu, ali one mogu nastati i u perifernim limfnim organima i uglavnom su to ce de četiri plus (CD4+) T ćelije i eksprimiraju visok nivo ce de dvadeset i pet alfa lanca (CD25 α) inter leukina dva (IL-2) receptora. Nastanak i funkcija regulatornih T ćelija zavisi od transkripcionog faktora koji se naziva transkripcioni faktor p3 (Fox p 3)(42).



Slika br 6: Supresija imunskog odgovora posredovana T-ćelijama

Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, str.178.

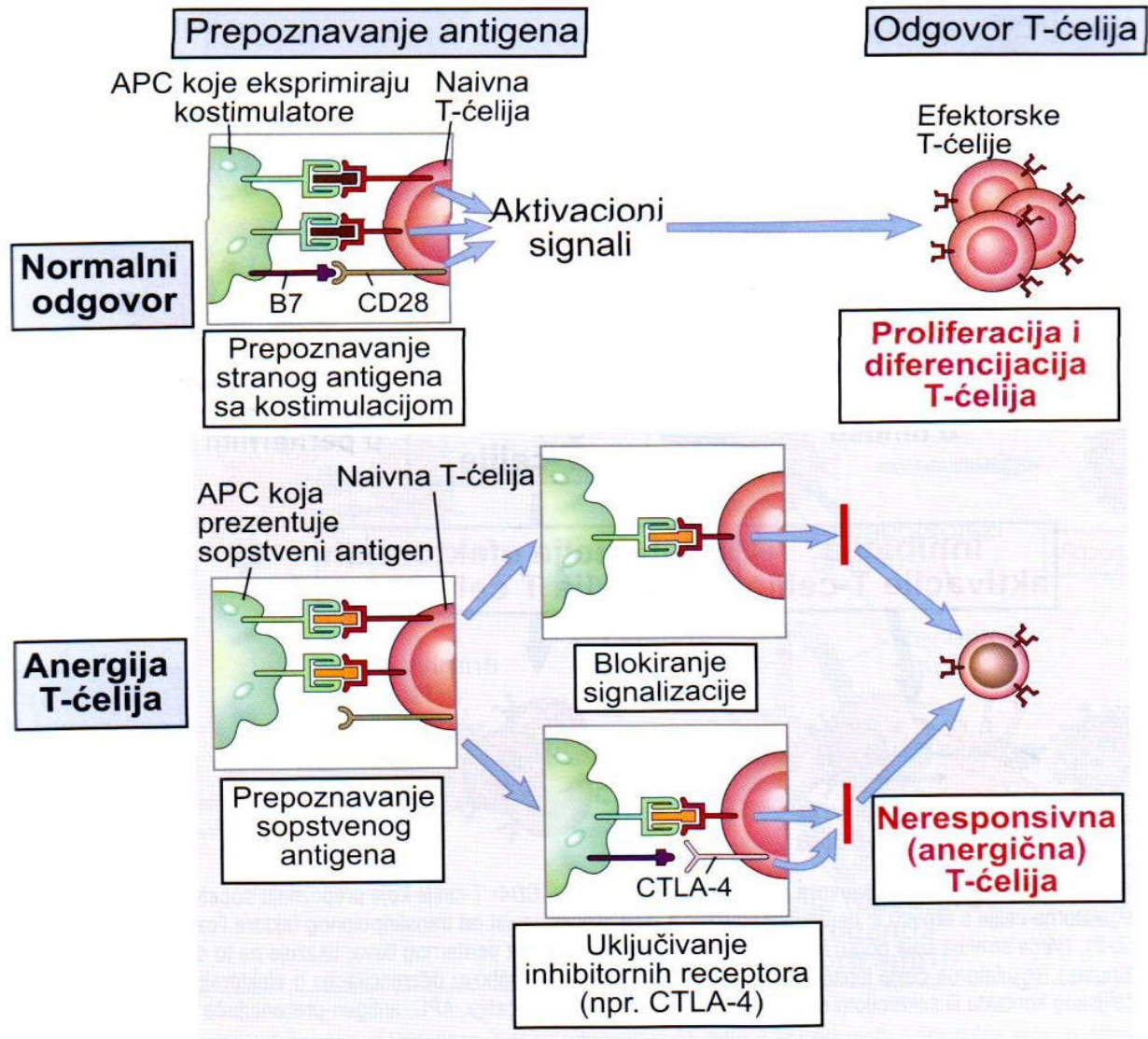
Delecija je proces u kome prepoznavanje sopstvenih antigena indukuje apoptozu koja dovodi do eliminacije(delecije) autoreaktivnih limfocita. Taj proces se naziva smrt ćelije indukovana aktivacijom zato što nastaje kao posledica prepoznavanja antigena (aktivacije)(42).



Slika br. 7 : Centralna tolerancija nezrelih B limfocita - delecija

Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K Abbas, Andrew H. Lichtman, str 181.

Anergija je funkcionalna inaktivacija T- limfocita do koje dolazi kada te ćelije prepoznaju antigen bez odgovarajućeg nivoa kostimulatora (drugih signala) koji su nephodni za potpunu aktivaciju T ćelije. Neophodno je postojanje bar dva signala za proliferaciju i diferencijaciju naivnih T limfocita u efektorske ćelije: signal 1 je uvek antigen, a signal 2 obezbeđuju kostimulatori koji se eksprimiraju na profesionalnim antigen prezentujućim ćelijama(42).



Slika br.8: Anergija T ćelija

Preuzeto iz: Osnovna imunologija, Abul K. Abbas, Andrew H.Lichtman, str. 177.

Tolerancija se može postići na više različitih načina uključujući i stvaranje jedinstvenih subsetova T ćelija dizajniranih kao Th3 ćelije. One predominantno produkuju faktor transformacije rasta beta ($TGF\beta$) i verovatno su temelj aktivne supresije što vodi u toleranciju nakon ekspozicije niskim dozama antigena(56).

Bitna je uloga bakterija- komensala crevne flore u oblikovanju mukusnog imunog odgovora. Postoje brojni podaci da ove bakterije utiču na stečeni imuni odgovor i na oralnu toleranciju u čemu učestvuju mehanizmi međusobne komunikacije ("cross-talk") između intestinalnih mikrobioma i domaćina (57).

1.3. Klinička ekspresija nutritivne alergije

Simptomi alergijske reakcije na hranu su mnogobrojni, od lokalizovanog osipa, do životno-ugrožavajuće anafilakse(58). Najčešće su zahvaćeni koža (koprivnjača, eritem, angioedem, pogoršanje ekcema), gastrointestinalni trakt (povraćanje, abdominalni bol, grč i dijareja) i respiratorni trakt (riniokonjuktivitis, otežano disanje)(59). Trenutna IgE posredovana reakcija na hranu često obuhvata dva ili više target organa, kao što su gastrointestinalni trakt, koža, pluća.

1.3.1. Kožne manifestacija alergije na hranu

Akutna urtikarija i angioedem su najuobičajeniji simptomi uslovljeni alergijom na hranu. Urtikarija je lokalizovan, prolazni otok i crvenilo kože koji nastaju usled isticanja tečnosti i proteina plazme iz malih krvnih sudova u derm tokom reakcije rane preosetljivosti(60). Angioedem je dublja otekline kože, potkožnog tkiva i sluznica gornjeg dela respiratornog i digestivnog trakta, nije jasno ograničen, boja kože na mestu angioedema je neizmenjena ili bledo ružičasta, elastične konzistencije uz prisutan osećaj napetosti i paljenja(61). Nutritivna alergija obuhvata oko 20% akutnih urtikarija(62). Nije retkost da nutritivna alergija uzrokuje hroničnu urtikariju (simptomi traju duže od 6 nedelja) i angioedem(63). Atopijski dermatitis, hronično stanje koje obuhvata lokalne T ćelijske odgovore na ingestirane proteine, je takođe povezan sa specifičnim IgE antitelima na hranu(64). Jedna trećina dece sa srednjim do teškim atopijskim dermatitisom ima nutritivnu alergiju(65). Alergen specifična IgE antitela, vezana za Langerhansove ćelije, igraju jedinstvenu ulogu kao netradicionalni receptori. Ingestija određene hrane kod pacijenata sa nutritivnom alergijom može provocirati pruritus i eritem (66). Kod već postojećih ekstenzivnih ekcematoznih lezija, retko se javlja urtikarija.

1.3.2. Respiratorne alergijske reakcije na hranu

Akutni respiratorni simptomi uzrokovani nutritivnom alergijom su IgE posredovani, dok su hronični respiratorni simptomi posredovani i IgE i ne IgE mehanizmima. Izolivani rinokonjuktivitis je retko (<1%) rezultat hipersenzitivnosti na hranu, ali se često javlja udružen sa drugim simptomima(67). Ipak, 25%-80% pacijenata koji su podvrgnuti oralnim provokacijama hranom i pri tom imali generalizovanu reakciju imali su i nazalne simptome(68). Analiza nazalnog lavata, prikupljenog tokom pozitivnih oralnih provokacija hranom, pokazala je značajan porast histamina i eozinofila (68). Često se viđa akutni bronhospazam nakon ingestije malih količina alergena hrane kod senzibilisanih osoba, a ne retko je alergija na hranu uzrok teške astme. Isparenja koja sadrže proteine hrane u toku kuvanja mogu indukovati bronhoopstrukciju, a nekad i anafilaksu(69). Na hranom - izazvane astmatične simptome treba sumnjati kod dece sa refrakternom astmom, sa anamnezom o atopijskom dermatitisu, gastroezofagealnom refluksu ili kod postojanja problema u toku hranjenja, ali ako se simptomi jave unutar 2 sata od uzimanja namirnica (70,71).

Heinerr-ov sindrom je retka forma hranom izazvane plućne hemosideroze tipično uzrokovane proteinima kravljeg mleka(72).

1.3.3. Gastrontestinalne alergijske reakcije na hranu

Gastrointestinalne manifestacije nutritivne alergije se mogu klasifikovati kao stalne, kada su jasno IgE posredovane, preko mešovite reakcije sa eozinofilima kao efektornim ćelijama, do jasno ne IgE posredovanih reakcija, a karakteriše ih infiltracija ezofagusa i intestinalnih zidova eozinofilima, hiperplazija bazalne zone, papilarna elongacija, odsustvo vaskulitisa i periferna eozinofilija u 50% pacijenata(73,74).

Trenutna gastrointestinalna hipersenzitivnost i oralni alergijski simptomi su većinom IgE posredovani; alergijski eozinofilni ezofagitis, alergijski eozinofilni gastritis i alergijski eozinofilni gastroenteritis su mešovite IgE i ne IgE posredovane reakcije; i proteinskom ishranom izazvan enterokolitis, proktitis, enteropatija i celijakija su ne IgE

posredovane manifestacije nutritivne alergije(74). Najčešće nepovoljne reakcije kod odojčadi i male dece su trenutne i razvijaju se unutar minuta do dva sata nakon uzimanja hrane: povraćanje, abdominalni bol, kolike, mučnina, a dijareja se obično javlja unutar 1-6 sati(75). Međutim, ni jedan simptom nije patognomoničan za alergiju i može biti uzrokovan mnogim drugim bolestima.

Alergijski eozinofilni ezofagitis (AEE) je čest tokom infantilnog perioda, ali i u adolescenciji i kod odraslih pacijenata; osim već pomenutih tegoba može se javiti krv u stolici, malokrvnost zbog nedostatka gvožđa i enteropatija sa gubitkom proteina(76,77). Kada se alergijski eozinofilni gastroenteritis (AEG) javi kod veoma male dece može imati kliničku sliku stenozе pilorusa sa postprandijalnom projektilnom emezom, a dete gubi u težini i loše napreduje(78).

Proktokolitis indukovан proteinima hrane obuhvata samo ne IgE posredovane mehanizme. Javlja se u prvih nekoliko meseci života jer proteini hrane prelaze u majčino mleko (u oko 50% dece) ili zbog sojinog mleka i drugih mlečnih formula. Deca izgledaju zdrava i lepo napreduju, ali su identifikovane mikro i makro primese krvi u stolici(79).

Poseban entitet predstavlja hrana-polen alergija ili po ranijoj nomenklaturi - oralni alergijski sindrom (OAS), tzv. mukozni ekvivalent urtikarije(80). Nakon uzimanja nekih namirnica (sveže voće i povrće), javlja se svrab, pečenje, žarenje i otok usana i orofarinksa, što može uzrokovati odbijanje hrane od strane deteta(81). Polen-hrana alergijski sindrom je povezan sa alergijskim rinokonjuktivitisom i alergijom na polen posebno na brezu, travu, korov, sa akcentom na ambroziju(82). Unakrsna reaktivnost se javlja kada dva ili više alergena dele iste epitope i vezuju ista IgE antitela(83). Postoje brojni primeri unakrsne reaktivnosti: polen breze i korova nasuprot jabuke i breskve; unakrsna reaktivnost breskve i drugih pripadnika familije Rosaceae: jabuka, šljiva, kruška, višnja; unakrsna reaktivnost dinje i lubenice, banane, avokada itd(83). Pacijenti senzibilisani na jedan od alergena, mogu reagovati i sa drugim alergenom bez prethodne ekspozicije i osetljivosti(84). Uzrast kada se javlja polen-hrana alergijski sindrom je detinjstvo pre polaska u školu(85). Alergeni iz hrane poreklom iz biljaka koji su odgovorni za OAS podeljeni su u pet familija(86):

1. PR-10 proteini (Bet v1 homologi)
2. nsLTP (nespecifični lipid transfer protein)
3. Profilini
4. Rezervni protein
5. CCCs (unakrsno reagujuće karbohidrantne determinante)

1.3.4. Anafilaktička reakcija uzrokovana hranom

Anafilaksa je akutna, potencijalno smrtonosna, generalizovana ili sistemska hipersenzitivna reakcija koja nastaje oslobađanjem medijatora iz mastocita, bazofila i drugih inflamatornih ćelija i njihovim delovanjem na više organa u isto vreme(87).

Jedna trećina do jedna polovina anafilaksi viđenih u bolnicama uzrokovana je hranom(88). Pored varijabilne ekspresije kožnih, respiratornih i gastrointestinalnih simptoma, pacijenti mogu imati i kardiovaskularne simptome: hipotenziju, vaskularni kolaps i srčanu disritmiju(89). Ono što je specifično za anafilaksu izazvanu nutritivnim faktorima jeste da su nivoi β triptaze retko kada visoki(90).

Klinički kriterijumi za dijagnozu anafilakse su verovatni kada je u potpunosti ispunjen jedan od sledeća tri kriterijuma:

1 Akutno nastali simptomi, u roku nekoliko minuta do nekoliko sati, uz učešće kože, mukoznog tkiva ili oboje (npr. generalizovana urtikarija, svrab, eritem, otok usana-jezika-uvule).

I na kraju jedan od sledećih simptoma:

- a. Respiratorna simptomatologija (dispneja, vizing-bronhospazam, stridor, redukovani vršni ekspiratorni protok - PEF, hipoksemija)
- b. Pad krvnog pritiska ili povezani simptomi disfunkcije organa (hipotonija, kolaps, sinkopa, inkontinencija).

2. Dva ili više simptoma od sledećih koji nastaju brzo nakon ekspozicije pacijenta alergenu (nekoliko minuta do nekoliko sati):

- a. Zahvaćenost kože i mukoznog tkiva (generalizovana urtikarija, svrab-crvenilo, otok usana-jezika-uvule)
- b. Respiratorna simptomatologija (dispneja, vizing-bronhospazam, stridor, , redukovani vršni ekspirijumski protok-PEF, hipoksemija)
- c. Pad krvnog pritiska ili povezani simptomi disfunkcije organa (hipotonija, kolaps, sinkopa, inkontinencija)
- d. Neprestani gastrointestinalni simptomi (grčevi, abdominalni bol, povraćanje)

3. Pad krvnog pritiska nakon ekspozicije alergenu na koji je pacijent alergičan (nekoliko minuta do nekoliko sati):

- a. deca: nizak sistolni krvni pritisak (specifičan za uzrast) ili pad pritiska za više od 30% od bazalnog za tu osobu.
- b. odrasli: sistolni pritisak manji od 90 mm živinog stuba ili pad pritiska za više od 30% bazalnog za tu osobu (91)

Hranom izazvana, naporom povezana anafilaksa je forma anafilaktičke reakcije koja se javlja samo kada pacijent unutar 2 - 6 sati od unosa hrane ima neki veći fizički napor(92). U odsustvu napora pacijenti nemaju tegobe. Pretpostavlja se da je uzrok ove neuobičajene anafilakse Ω 5 glijadin koga ima u pšenici (93).

1.4. Nutritivni alergeni i unakrsna reaktivnost

U odnosu na put senzibilizacije alergeni hrane se dele na one koji izazivaju reaktivnost prolaskom kroz gastrointestinalni trakt(klasa I) i oni koji su rezultat unakrsne senzibilizacije nutritivnih alergena često nakon primarne senzibilizacije na homologe alergene polena(klasa II). Alergeni iz klase I su najčešće otporni na zagrevanje, degradaciju i digestiju u gastrointestinalnom traktu(5). Alergeni iz klase II su uglavnom labilni i lako degradiraju. Namirnice iz klase I uzrokuju ozbiljnije kliničke reakcije, dok namirnice iz klase II često indukuju simptome u usnoj duplji(5).

Namirnice sadrže proteine, ugljene hidrate i lipide. Glavni alergeni hrane su u vodi rastvorni glikoproteini molekulske mase od 10 - 70 kDa(94). Ne postoje jedinstvene biohemijske ili imuno-hemijske karakteristike nutritivnih alergena.

Alergeni hrane su solubilni u vodi (albumini) ili slanom rastvoru (globulini)(94). Mada je nivo ekspozicije specifičnim proteinima, neophodan da se individua senzibilize, nepoznat i ekstremno niski nivoi hrane mogu započeti alergijsku reakciju (95). Mikrogram do miligram kikirikija bi mogao da započne nepoželjnu reakciju kod provokacije hranom u odabranih pacijenata (95).

Najuobičajeniji i najčešće potvrđeni uzročnici, u 90% slučajeva, IgE posredovanih reakcija u detinjstvu su: kravlje mleko, jaja, kikiriki, soja, pšenično brašno, riba i koštunjavo voće(15).

U odraslih najčešći nutritivni alergeni su kikiriki, orah, riba i ljuskari(rakovi, školjke)(96).Širom sveta postoje razlike u ishrani što predstavlja problem sistematizacije nutritivnih alergena i u dečjoj i u adultnoj populaciji.

Unakrsna alergija je veoma čest fenomen kod pacijenata sa alergijom na hranu, a predstavlja alergijsku reakciju na alergene bez predhodne senzibilizacije (97). Dobro definisan sindrom unakrsne reaktivnosti je polen-hrana sindrom, podeljen u tri grupe u odnosu na senzibilizaciju na polen: u prvoj grupi su pacijenti senzibilisani samo na brezu - breza-*Apiaceae* sindrom i tipična klinička slika je OAS kada se pojede sveža hrana(98). U drugoj grupi su pacijenti senzibilisani na *Artemisiu*: celer-*Artemisia* sindrom, uzrok alergijske reakcije je homologni protein Art v molekulske mase od 60 kDa(99). U treću grupu spadaju pacijenti senzibilisani na brezu i *Artemisiu*: celer-breza-*Artemisia* sindrom u kome je klinički profil mešoviti, sa homologim Bet v 1 i profilinima unakrsno reaguju karbohidrantne determinante, a alergeni su molekulske mase od 40-60 kDa (100). Učestalost hipersenzitivnih reakcija na brojne namirnice je u porastu zbog homologije proteina koje poseduju (101). Unutar srodnih grupa namirnica je češća unakrsna reaktivnost, češća među namirnicama biljnog porekla, a neophodno je da postoji preko 70% podudarnosti u primarnim sekvencama proteina tj. aminokiselina da bi se unakrsna reaktivnost ispoljila(102). Unakrsna reaktivnost životinjskih namirnica se deli u sledeće grupe: unakrsna reaktivnost proteina mleka različitih sisara, unakrsna reaktivnost kravljeg mleka i proteina surutke, unakrsna reaktivnost jaja različitih vrsta ptica(ptica-jaje sindrom), unakrsna reaktivnost između različitih vrsta riba, unakrsna reaktivnost između različitih vrsta ljuskara i mekušaca i unakrsna reaktivnost na različite vrste mesa(meso različitih sisara i/ili živine, unakrsna reaktivnost mesa i drugih životinjskih proizvoda-mleko i jaja, ili meso i životinjsko krzno)(103, 104,105). Nutritivni alergeni životinjskih vrsta potiču iz sledećih familija: tropomiozini, parvalbumini i kazeini(106).

1.4.1. Proteini kravljeg mleka

Prevalenca alergije na proteine kravljeg mleka u novorođenčadi i dece širom sveta je od 2,0%-3,0%(107). Alergijski simptomi uslovljeni kravljim mlekom, često počinju u ranom detinjstvu, ali deca stiču oralnu toleranciju u prve tri godine života (108). Kravlje mleko se sastoji od različitih proteina tradicionalno podeljenih u: kazein, koji čini 80% ukupnih proteina i proteine surutke koji čine 20% ukupnih proteina (109). Većina pacijenata alergična na kravlje mleko ima specifična IgE At na više od jednog proteina iz mleka (110). Kazeini su definisani kao fosfoproteini koji precipitiraju iz nekuvanog obranog mleka; proteini surutke su oni koji ostaju u mleku nakon precipitacije kazeina (111).

Kazein i β -laktoglobulin su major alergeni u kravljem mleku (112). Kazeini su familija proteina (α, β, κ) koji su hemijski slični (113). Glavni α i β kazeini imaju molekularnu masu u proseku 23 kDa. Postoji nekoliko genetskih varijanti svakog od ovih kazeina (114).

β -laktoglobulin (17 kDa), najrasprostranjeniji protein surutke takođe ima nekoliko genetskih varijanti(102,103). α -laktalbumin (14 kDa) i bovin serumski albumin (67 kDa ili 69 kDa), oba proteina surutke su minor alergeni kravljeg mleka(104). Ovaj protein je prirodno heterogen i ima molekularnu masu od 67 kDa , te u proseku čini 1% od ukupne količine proteina mleka (115,116).

Homologi proteini uzrokuju unakrsnu reakciju na meso i mleko sisara. U studiji oralne provokacije pokazano je da 9,7% dece od 62-oje, alergičnih na kravlje mleko, reaguje i na goveđe meso(117). *In vitro* studije su pokazale ekstenzivnu unakrsnu reaktivnost (92%) između kravljeg, ovčjeg i kozjeg mleka(118). Oralnim provokacijama

pokazano je da je kozje mleko najmanje bezbedno jer je 92% od 26 pacijenata sa CMA reagovalo i na kozje mleko(119). Zbog visoke unakrsne reaktivnosti između mleka domaćih sisara uglavnom se preporučuje izbegavanje svakog mleka kod nutritivne alergije na kravlje mleko. Kamilje mleko slabo unakrsno reaguje sa mlekom domaćih sisara i predstavlja izuzetak napred navedenog (120). Ispitivanjem kobiljeg mleka dobijeni su podaci da bi se kravlje mleko moglo zameniti kobiljim mlekom kod dece koja imaju mlekom uzrokovanu nutritivnu alergiju. Po sastavu kobilje mleko je mnogo sličnije humanom mleku nego kravlje mleko, a samo 4% dece sa alergijom na kravlje mleko pokazalo je unakrsnu reaktivnost sa kobiljim mlekom(121).

1.4.2. Jaja

Alergija na jaja je jedna od najčešćih alergija na hranu u SAD i u Evropi (122). Kokošja jaja su u širokoj upotrebi. Mada postoji prilična unakrsna reaktivnost među različitim pticama, kokošja jaja su nešto alergogenija od jaja drugih pernatih životinja (123). Izuzetno se javlja alergija na jaja guske i patke, bez osetljivosti na kokošja jaja(124). Ako se jednom postavi dijagnoza alergije na jaja od jedne živine treba izbegavati sva jaja i druge živine sve dok se eventualno postignuta tolerancija ne testira pod jasno propisanim uslovima. Opisan je živina-jaja sindrom, a predstavlja vezu između respiratorne alergije na antigene ptica i nutritivnu alergiju na žumance i ponekad na meso različitih vrsta ptica(125). Glavna molekularna osnova ovog sindroma je alergija na α -livetin ili ptičji serumski albumin kao što je Gal d 1 iz kokošaka. Gal d 1 je delimično termolabilan(126). Unakrsna reaktivnost između ovotransferina i njegovog serumskog homologa transferina nije retka u ovom sindromu.

1.4.2.1. Belance

Belance (albumin) je alergeni od žumanca. Glavni protein belanca je ovalbumin (Gal d 2), sa ostalim proteinima, uključujući ovotransferin (Gal d 3), ovomukoid (Gal d 1) i lizozim (Gal d 4)(127). Ovomukoid (Gal d 1), glikoprotein molekulske mase od 28 kDa i kiselinom izoelektričnom tačkom je glavni alergen jajeta. U jednoj studiji je dokazano kožnim alergo testom i RAST-om da je prečišćeni ovomukoid mnogo jači alergen od prečišćenog ovalbumina u grupi dece sa pozitivnom alergijom na jaja(128,129). Ranijim studijama je pokazano da je ovalbumin bio glavni (major) alergen jajeta, ali poslednji radovi demonstrirali su kontaminaciju ovomukoidom kod prethodno izolovanih ovalbumina (129).Ovalbumin (Gal d 2) je monomerni fosfoglikoprotein sa molekularnom masom od 43–45 kDa kao i s kiselinom izoelektričnom tačkom. Prečišćeni ovalbumin ima tri primarne varijante A1,A2,A3. Zbog prethodne kontaminacije ovalbumina ovomukoidom teško je razlučiti tačnu ulogu ovih alergena (129).

1.4.2.2. Žumance

Žumance može biti razdvojeno ultracentrifugiranjem u dve frakcije. Rezultat je granularna frakcija, koja sadrži primarno proteine i supernatant frakcije, koji sadrži primarno lipide. Granularna frakcija sadrži lipovitelin, fosfitin i LDL (129,130,131).

Ovotransferin (Gal d3; konalbumin) ima molekularnu masu 77 kDa i kiselinu izoelektričnu tačku. On ima antimikrobnu aktivnost i osobinu da vezuje gvožđe. Lizozim (Gal d 4) je alergen niže molekulske mase (14 kDa), koji je po nekim studijama i major alergen. Drugi minor alergeni u jajetu obuhvataju apovitelin, ovomucin i fosvitin (130,131).

1.4.3. Kikiriki

Kikiriki je jednogodišnja biljka iz porodice leguminoza. Alergijska reakcija na kikiriki je često veoma brza i ozbiljna, što dokumentuju mnogi slučajevi anafilakse, indukovane hranom (132,133).

Proteini kikirikija su obično klasifikovani kao albumini (u vodi rastvorljivi) i globulini (rastvorljivi u slanom rastvoru). Globulinski proteini sastoje se od dve majorne frakcije, arahina i konarahina (takođe poznati kao legumin i vicilin). Arahin u prirodnom obliku je molekul od 60 kDa i spremno disocira na dimer od 34 - 36 kDa i na monomer od 17-18 kDa(97). Konarahin može biti podeljen ultracentrifugiranjem u dve frakcije, jedna je 2S i druga je 8,4 S.

Do sada je izolovano 11 alergena kikirikija: Ara h 1- vicilin, Ara h2 - konglutin, Ara h3 - glicinin (sva tri alergena su majorni alergeni kikirikija), Ara h 4 - glicinin, Ara h 5 - profilin, Ara h 6 i Ara h 7 su slični alergenu Ara h 2, Ara h 8 - PR 10 protein, Ara h 9 - lipid transfer protein-LTP, Ara h 10 i Ara h 11 su oleozini. Ara h 2 alergen je najvažniji alergen kikirikija i pozitivnost na ovaj alergen predstavlja pravu alergiju na kikiriki(40b)

Među prvima su opisani kikiriki-1 i konkavalin A-reaktivni glikoprotein. Ara h1 je glikoprotein od 63 kDa, označen kao majorni alergen kikirikija(134). Molekularne studije su identifikovale multipla IgE vezujuća mesta u aminokiselinskim sekvencama Ara h 1, ovaj alergen kikirikija ima 23 specifična IgE vezujuća epitopa duž aminokiselinske sekvence(135). Ara h1 je identifikovan kao član vicilinske porodice proteina semena (136). Ara h 2 ima 17 kDa, alergen sa kiselinom izoelektričnom tačkom(137). Ovaj alergen ima 10 specifičnih IgE vezujućih epitopa duž aminokiselinske sekvence (138). Ara h 2 je član konglutin porodice proteina semenih biljaka (139). Ara h 3 je alergen kikirikija od 56 kDa i član glicinske porodice proteina semenih kultura (140).

Drugi alergeni kikirikija pokazuju izrazitu IgE unakrsnu reaktivnost sa homologim alergenima različitih vrsta. Ara h 8 je homolog sa glavnim proteinskim alergenom breze Bet v 1 i značajan je u unakrsnoj breza-kikiriki reaktivnosti (141). Profilini, kao što je Ara h 5, često učestvuju u opsežnoj IgE unakrsnoj reaktivnosti između različitih polena i namirnica biljnog porekla (142,143). Postoji i unakrsna reaktivnost između polena trava i kikirikija, a na osnovu unakrsne reaktivnosti karbohidratnih determinanti(144). Takođe, postoji i unakrsna reaktivnost između lipid transfer proteina (LTP) u hrani biljnog porekla (Ara h 9 u kikirikiju i Pru p 3 u breskvi)(145).

Već je dokazana opsežna unakrsna reaktivnost u porodici leguminoza, kao što je kikiriki, soja, grašak, leblebija (146).

1.4.4. Soja

Soja je jedan od 5 čestih uzročnika alergijske reakcije kod dece. Globulini soje su major proteini i mogu se razdvojiti u ultracentrifugne komponente identifikovane kao 2s, 7s, 11s, 15s frakcije (147). α -konglucinin je primarni protein 2s frakcije dok je β -konglucinin primarna frakcija 7s komponente (148).

Soja je, kao i kikiriki, leguminoza, koja ima multiple alergene (149). Gly m1 je 30 kDa alergen koji je komponenta 7s frakcije (150), a ima i sekvencionu homologiju sa semenom soje 34 kDa (nazvan soja-vakuolarni protein P-34)(151).

Major alergen soje je Gly m 4, a ostali alergeni su Gly m 5 i Gly m 6(152).

1.4.5. Pšenično brašno

Pšenično brašno i druge cerealije su česti alergeni hrane, posebno kod dece(153). Proteini pšeničnog brašna obuhvataju u vodi rastvorljive albumine, u slanom rastvoru rastvorljive globuline, etanol rastvorljive prolamine i gluten (154). Nije neuobičajeno za decu da imaju pozitivnu kožnu reakciju na različite cerealije, a da pri tom imaju kliničku reakciju samo na jednu namirnicu (155). Ekstenzivna unakrsna reaktivnost je verovatno uzrokovana nespecifičnim IgE vezivanjem za frakciju lecitina u cerealijama (156). Pšenični α -amilaza inhibitor (15 kDa) je major alergen pšenice i pojavljuje se u tri oblika: monomer, dimer i tetramer (157). Osim njega, major alergeni su α - β glijadin i Ω 5 glijadin (158,159).

1.4.6. Riba

Konзумiranje ili inhalacija alergena ribe je uobičajeni uzrok IgE posredovane reakcije na hranu (160). Incidenca alergije na ribu je mnogo veća u zemljama gde se riba češće koristi u ishrani (161). Npr.alergija na bakalar je ekstremno česta u Skandinaviji (162). Gad c 1(originalno obeležen alergen M) pripada grupi mišićnih proteina poznat kao parvalbumin(163). Parvalbumini kontrolišu protok kalcijuma u, i iz ćelije i nađeni su samo u mišićima amfibija i riba(164). Alergen ima izoelektričnu tačku i molekularnu masu 12 kDa (165). Tercijarna struktura Gad c 1 prikazuje se u tri domena (166). Postoji 5 IgE vezujućih mesta na alergenu i karbohidratni motiv izgleda nije važan u ovoj alergenosti (167). Ovaj protein je označen kao Ca-vezujući protein koji ima neobičnu stabilnost i kapacitet preklapanja (boranja) (167). Više od 95% pacijenata

alergičnih na ribu ima specifični IgE na ovaj protein. Sve ribe se dele na rečne i morske ribe prema staništu, a morske ribe se dele na morske plodove i ribe(losos, bakalar, tuna).

Unakrsna alergija na različite vrste riba je opisana u literaturi (168).U jednoj studiji ispitivano je šezdeset i jedno dete sa prethodno utvrđenom senzibilizacijom na ribu. Ispitivanje je vršeno s dve, ali i sa osam vrsta riba i dokazano da je 56% dece odreagovalo na sve vrste riba, a 44% je tolerisalo neke vrste (169).

1.4.7. Koštunjavo voće

Ovo je čest uzrok nutritivne alergije kod dece i odraslih, a klinička reakcija može biti ozbiljna i životno ugrožavajuća (170). Isto kao kod alergije na ribu i kikiriki, reakcija na koštunjavo voće perzistira tokom čitavog života, a većina alergena koštunjavog voća je međusobno homologa što i uzrokuje češću unakrsnu reaktivnost (171), ali postoje i alergeni koji su homologni, a retko se javljaju unakrsne reakcije (proteini kokosa i oraha (172). Alergeni oraha su: Jug r 5 (profilin), Jug r 3 (NsLTP), Jug r 1 (2s albumin), Jug r 2 (vicilinu sličan protein), Jug r 4 (leguminu sličan protein), a major alergeni su Jug r 1 i Jug r 2(173,174,175). Alergeni lešnika su: Cor a1, Cor a 2, Cor a 3, Cor a 8, Cor a 9 (176,177).

Značajno je da se često javlja alergija na koštunjavo voće i kikiriki kod iste osobe(178). Osim međusobne unakrsne reaktivnosti, postoji i reaktivnost s drugim voćem, npr.unakrsna reaktivnost breskve i lešnika, zbog homologog nsLTP u alergenu Cor a 8 lešnika i nsLTP u alergenu breskve Pru p 3(179).

I drugo koštunjavo voće može biti uzrok nutritivne alergije: badem, indijski orah, brazilski orah, pistaći, makadamija(australijski orah), pinjoli(semenke šišarki bora roda Pinus)(180).

1.4.8. Morski plodovi - ljuskari

Alergija na ljuskare, mekušce i drugu hranu koja je poreklom iz mora je u porastu i sve je češći uzročnik anafilaktičke reakcije (181). Prevalenca je veća u onim područjima gde se ova vrsta hrane više konzumira (182).

Rakovi su najproučavaniji alergeni ljuskara. Prvi major alergen određen u ljuskarima je mišićni protein tropomiozin(183). To je protein od 37 kDa, a nalazi se u aktinskim filamentima mišićnih ćelija, kao i u drugim nekontraktilnim vrstama ćelija (184). Sledeće izoforme ovog major alergena postoje u većem broju vrsta račića: Pen a 1, Pen i 1, Pen m 1, Met e 1, Lit v 1(185). Imunološki odnos između ljuskara, bubašvaba i grinja je već ustanovljen i ukazuje da je tropomiozin važan unakrsno senzibilizirajući pan-alergen (186).

Pacijenti koji imaju pozitivni kožni alergo test ili RAST na ljuskare teže da pozitivno reaguju na veći broj članova ove familije, a sve zbog panalergena tropomiozina koji pokazuje izvanrednu homologiju (187). Posebno oni koji su alergični na rakove imaju pozitivan kožni test i RAST na ostale ljuskare (188). Račići, plave krabe, rakovi i bodljikavi jastozi su unakrsno reaktivni sa ostrigama (189).

1.4.9. Kivi

Kivi je bitan uzročnik nutritivne alergije(190). Najčešće upotrebljavane vrste kivija u ishrani su *Actinidia deliciosa* i *Actinidia chinensis* koje imaju zelenu i žutu pulpu(191). Alergijska reakcija na kivi se razvije u roku od nekoliko minuta, a simptomi su oralno-alergijski sindrom(kod 65-72% subjekata alergičnih na kivi), urtikarija, abdominalni bol,

nekad dispnea, rinitis ili anafilaksa(192). Identifikovano je 13 alergena-proteina kivija sa molekularnom masom od 10-50 kDa(193). Među njima Act d 1, aktinidin, protein mase 30 kDa pripada proteinskoj porodici cisteinil proteaza je najvažniji i dijagnostikovano je kod najvećeg broja pacijenata koji su monosenzibilisani na kivi(194). Act d 1 predstavlja više od 50% ukupnih rastvorljivih proteina koje sadrži zeleni kivi. Act d 2 molekulske mase 24 kDa, taumatinu sličan protein je drugi po učestalosti alergen kivija; on unakrsno reaguje sa proteinima voća iz iste porodice kao što je Mal d 2 iz jabuke, Pru av 2 iz višnje(195) a ima i antifungalno dejstvo(199). Pored toga ima i fungicidno dejstvo(195a) Act d 2 i Act d 5(kivelin) takođe su glavni alergenski proteini kivija, pokazuju stopu senzibilizacije od 8-88%(196). Act d 6, inhibitor pektin metil esteraze ranije je opisivan kao minor alergen, ali u studiji Ubertia F.i sar. predstavlja major alergen(70%) i s pacijentima čiji su spec IgE u klasi 5 i klasi 6(193). Act d 8 je alergen homolog sa glavnim alergenom breze Bet v 1 i jedan je od najbitnijih alergena kivija. Act 4, Act 9(profilin) i Act 10 pokazuju najnižu stopu senzibilizacije (10-20%),kao i novi 17-kDa protein, nazvan kirola ili Act d 11(193,197). Obrada kivija kuvanjem ne eliminiše reaktivnost na kivi, ali industrijsko procesuiranje (tri stepena zagrevanja i presovanje) su dovoljni da modifikuju antigene osobine kivija i da smanje kliničku ekspresiju alergijske reakcije(198,199).

1.5 Dijagnoza nutritivne alergije

Za dokazivanje alergije na hranu rade se klinička i laboratorijska ispitivanja koja podrazumevaju kožne probe, imunološke testove i testove provokacije. Klinička evaluacija bi trebalo da obuhvati nutritivni status i rast, kao i povezane alergijske bolesti.

Dijagnoza nutritivne alergije je sinteza dobro uzete anamneze, pregleda, određivanja serum-specifičnog IgE, SPT-a i provokacionih testova, kao i eliminacionih dijeta (200). Provokacioni testovi su zlatni standard za dijagnozu nutritivne alergije

(201). Ipak, oni iziskuju mnogo vremena za izvođenje, a nose i potencijalni rizik po pacijenta (202).

Korektna dijagnoza je neophodna da bi se dokazala nutritivna alergija. Lažno pozitivna dijagnoza uzrokuje nepotrebno isključivanje namirnica iz ishrane, što može dovesti do malnutricije, dok lažno negativna dijagnoza uzrokuje loše napredovanje (203).

Kod postojanja sumnje na alergiju na hranu izvode se *in vivo* kožni testovi, a testiranje se vrši nutritivnim standardizovanim alergenima poznate koncentracije koji se aplikuju na kožu. Selektivniji test je kožni test sa upotrebom sveže namirnice. Kožni testovi se rade kod sumnje na ranu reakciju preosetljivosti. Interpretacija testa se zasniva na proceni veličine prečnika papule, uz neophodnu negativnu i pozitivnu kontrolu (0,9% rastvor NaCl i rastvor histamina)(204).

1.5.1 Anamneza

Cilj anamneze nije samo da se ispita na koju hranu pacijent reaguje već i da li se radi o nutritivnoj hipersenzibilizaciji ili o nekom drugom problemu. Ako se utvrdi da se radi o hipersenzitivnosti, sledeći korak je dokazivanje da li je to IgE ili ne-IgE posredovana nutritivna hipersenzitivnost (205). Ponekad je u pitanju više namirnica. U slučaju pojave veoma ozbiljne reakcije nakon uzimanja samo jedne namirnice jasno je šta je uzrok reakcije, ali i tada su moguće greške u slučaju da pacijent pogrešno identifikuje hranu koja je uzrokovala hipersenzitivnu reakciju(206). Veoma je važno imati podatke o svim atopijskim stanjima pacijenta, jer je retko da dete ima samo nutritivnu alergiju, već se paralelno javlja i neki drugi atopijski problem (207).

1.5.2 Inspekcija

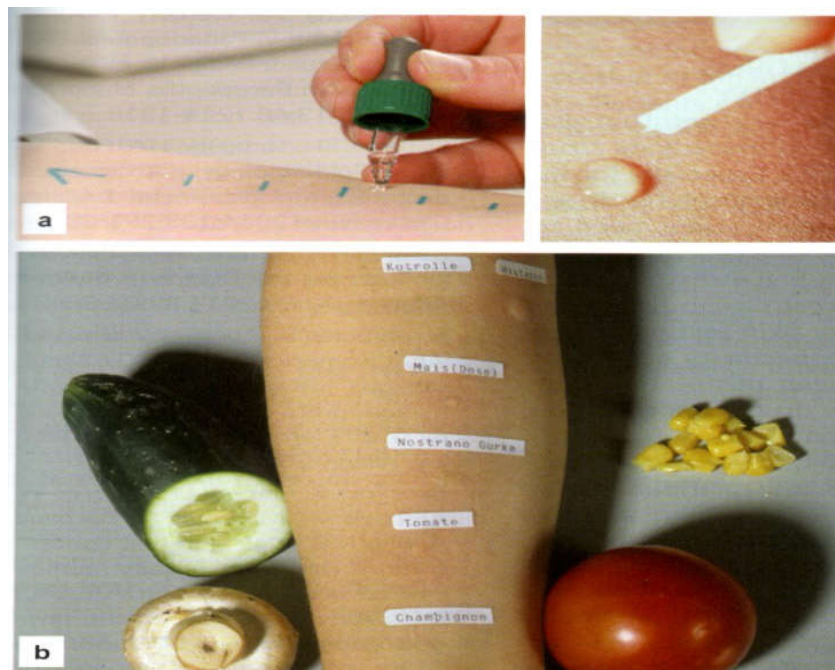
Atopijska stanja, kao što je AD, astma i rinokonjuktivitis treba da se sagledaju i u smislu nutricionog statusa, tj. posebnu pažnju treba obratiti na kožu, respiratorni i digestivni trakt(208).

In vivo testovi

1.5.3. Kožni prick test

Kožni prik test je jedan od najuobičajenijih testova u evaluaciji IgE-posredovane nutritivne alergije i koristi se da bi dokazali ili isključili senzibilizaciju na hranu (209). Kožni prik test može biti pozitivan i kod osoba koje tolerišu ispitivanu hranu i nije apsolutni znak nutritivne alergije (210). Kada se izvodi kožni prik test, male količine alergena se unose u površinski sloj kože, antitela na površini mastocita prepoznaju antigen, što je praćeno oslobađanjem histamina i drugih medijatora(proteaze, hemotaktički faktori, supstanca P, heparin, tripsin, prostaglandini, leukotrieni, tromboksan A, faktor aktivacije trombocita), a to uslovljava stvaranje papule(histamin), eritema i svraba(svrab je rezultat aksonske reakcije-supstancaP), tj pozitivnog kožnog testa (211,212). Hill i saradnici su ispitivali vrednost pozitivnosti kožnog testa tj.veličinu prečnika papule kod pacijenata sa nutritivnom alergijom i kod kontrolne grupe za kravlje mleko, kokošje jaje, pšenicu, soju i kikiriki i dobili su veće vrednosti papula kod osoba koje imaju alergiju(213). Kod dece ispod dve godine ove vrednosti su niže (213). Australijska studija je pokazala veću senzitivnost SPT u odnosu na određivanje specifičnog IgE (213). Kožno testiranje se kao metoda koristi u različitim populacijama pacijenata, otuda potiču i razlike u vrednostima kožnih testova(214). Vrednosti za kožni

test treba razmatrati za svaki alergen ponaosob, ali u globalu test je pozitivan ako je veličina papule u dijametru preko 3 mm (214).



Slika br.9 : Skin prick test i prick to prick test

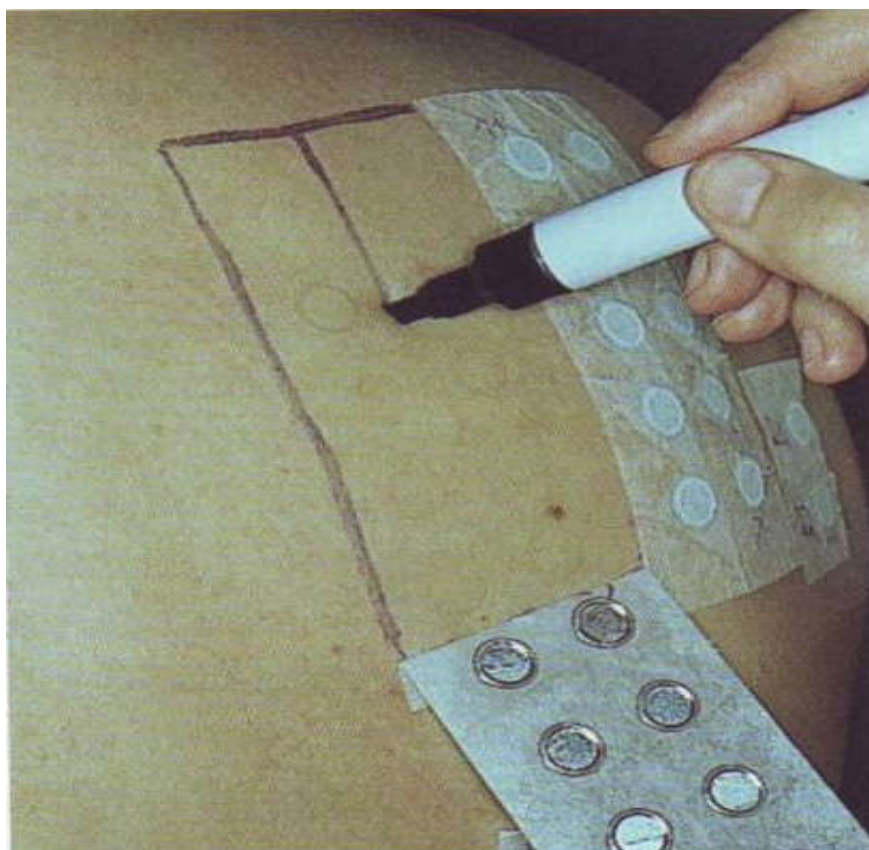
Preuzeto i modifikovano iz: Global atlas of allergy, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014, str.151.

1.5.4. Kožni prick- prick test

Kvalitet ekstrakta alergena utiče na rezultat kožnog testa(215). Pojedini nutritivni alergeni brzo gube antigene osobine i nemaju alergenu aktivnost(216). Promenljivost antigenosti nutritivnih alergena čini standardizaciju veoma komplikovanom(217). Zato se često u praksi koristi tzv. prick-prick test ili kožni prik test sa svežom hranom, koji podrazumeva ubod lancete u ispitivanu namirnicu, a potom odmah ubod tom lancetom u kožu, a rezultat se čeka, čita i komentariše na isti način kao i kod kožnog testiranja standardnim alergenima (218).

1.5.5. Kožni atopi pač test

Atopi pač test ili test flasterom se izvodi u cilju evaluacije ne IgE posredovane alergije ili mešovite IgE i ne IgE posredovane alergije, kao na primer kod pacijenata sa ekcemom(219). To je procedura epikutane aplikacije alergena na kožu leđa, a reakcija se očitava nakon 48 - 72 sata (220). Za bolju standardizaciju APT se radi na koži koja je neledirana, ne abrazivna i na kojoj nije bilo terapijskog tretmana (221).



Slika br.10 : Atopi pach test

Preuzeto iz: Global atlas of allergy, European Academy of Allergy and Clinical

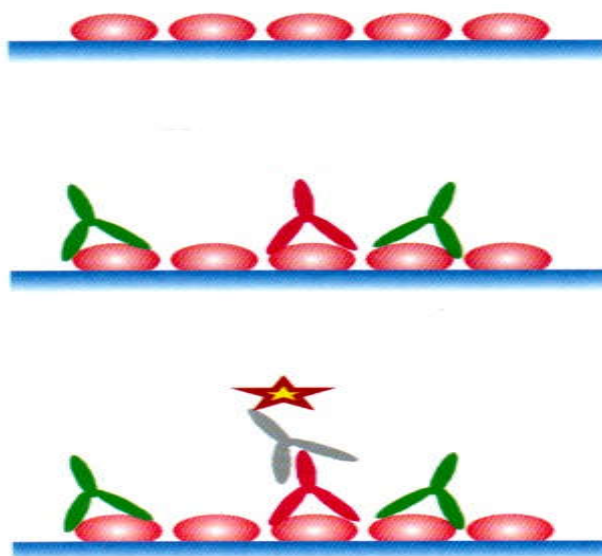
Immunology 2014. str. 216.

***In vitro* testovi**

1.5.6. Ukupne vrednosti IgE

Vrednosti ukupnog IgE testa slabo koreliraju s kliničkom ekspresijom bolesti, pa mogu biti i u fiziološkom opsegu dok je spec IgE visok (218). Vrednosti totalnog IgE su povišene samo kod atopičara i imaju akademski značaj. Analiziraju se prema uzrastu, tj. prema referentnim vrednostima za uzrast: novorođenčad <1,5 IU/ml; do 1.god.života<15 IU/ml; 1-5.godine <90 IU/ml; 10-15.godine<200 IU/ml; stariji od 15.godine <100 IU/ml.

1.5.7. Vrednosti spec IgE



Slika br. 11: Imunoesej za detekciju alergen specifičnih IgE

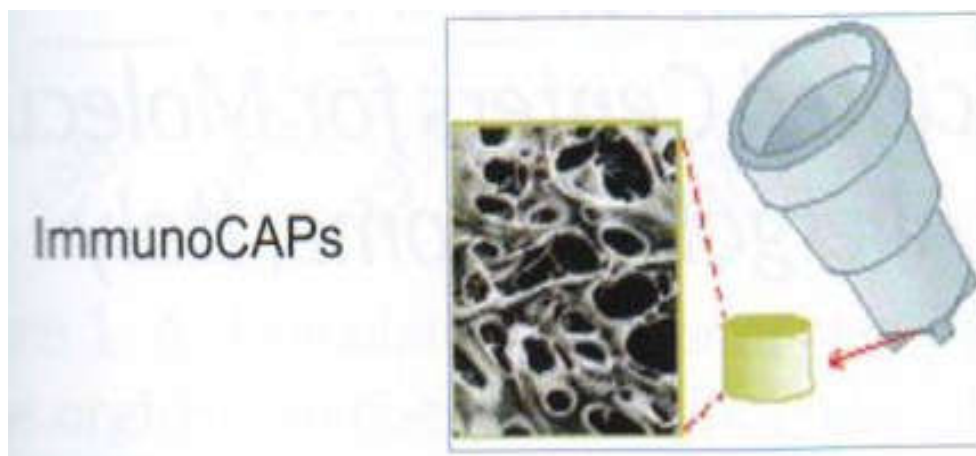
Preuzeto iz: Global atlas of allergy, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. str.166.

Od imunoloških, *in vitro*, testova najveći dijagnostički značaj ima određivanje nivoa serumskih specifičnih IgE. Tehnika kojom se izvode ovi testovi je tzv. RAST (Radioallergosorbent test) ili CAP RAST (Compared to RAST) ili CAP FEIA (Fluorescein-enzyme immunoassay)(222).

U RAST testu se alergeni kovalentno vezuju na čvrstoj podlozi (papirnatom disku) koji je inkubiran sa serumom pacijenta, tako se registruju vezana IgE antitela sa alergenom. Druga generacija RAST eseja omogućava kvantitativnije, senzitivnije, preciznije rezultate, kada se detektuju i niske vrednosti specifičnih IgE At(223).

CAP RAST: radioalergosorbentni test na hidrofilnom polimernom nosaču(224).

CAP FEIA može biti iskorišćen i za radioimunološki esej i za imunoenzimski esej. Alergeni koji se ispituju kovalentno se vezuju za hidrofilne polimerne nosioce, spakovane u kapsulu, koji "uhvate" sve alergen-specifične IgE u uzorku. Alergen-specifični IgE detektuje se direktno sa kombinacijom poliklonalnih i monoklonalnih anti IgE-antitela označenih sa β -galaktozidazom stvarajući fluorescencu. Mada trenutno ne postoji zlatni standard što se tiče *in vitro* određivanja specifičnog IgE, FEIA-CAP sistem se može smatrati "zlatnim" zbog široke primene, analitičke pouzdanosti i podudarnosti s rezultatima kožnog alergo-testa(225).



Slika br.12 : Tehnika za detekciju specifičnih IgE - ImmunoCAPs

Preuzeto iz: *Global Atlas of Allergy, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014, str. 167.*

ImunoCAP metodologija predstavlja kvantitativne testove za merenje spec IgE, a ova tehnologija koristi granične vrednosti ili "cut off" od 0,35 kU/l(225).

U novije vreme pojavila se metoda IMMULITE 2000 koja koristi alergene u tečnim fazama, hemiluminiscentna je, a za obradu podataka potrebno je oko sat vremena. U IMMULITE 2000 testu postoji nulti kalibrator 0,0 kU/l, detekcijski limit je 0,1 kU/l(226).

Rezultati se prikazuju kao skor ili kategorija reaktivnosti i pozitivan nalaz je znak da je pacijent senzibilisan na određeni alergen

Vrednosti specifičnog IgE u serumu imaju glavnu ulogu u IgE posredovanoj nutritivnoj alergiji (227). Najniža vrednost je 0,35 kU/l odnosno 0,10kU/l, a najviša vrednost je >100 (228). Klasifikacija vrednosti specifičnog IgE u kU/L je sledeća: < 0,35 spec IgE nisu detektovani (0 klasa), 0,35 - 0,7 veoma niska koncentracija spec IgE (I klasa), 0,7 - 3,5 nizak nivo spec IgE (II klasa), 3,5 - 17,5 jasna prisutnost spec IgE (III klasa), 17,5 - 50 snažno prisutna spec IgE (IV klasa), 50 -100 vrlo snažna prisutnost spec IgE (V klasa) (229).

Po protokolu, kad se kombinuje više testova krv se uzima istog dana kad se radi i oralna provokacija, zbog što realnijeg rezultata (229). Testovi specifičnog IgE su skuplji i komplikovaniji od kožnih prik testova. Serumske vrednosti specifičnog IgE mere cirkulišuća antitela (230). Vrednosti specifičnog IgE nemaju značaj za ne IgE posredovane nutritivne reakcije, ali za IgE posredovane reakcije pozitivna prediktivna tačnost je preko 95%, kada je oralna provokacija hranom suvišna (231).

1.5.10. BAT- test bazofilne aktivacije

Bazofili se koriste kao ćelije za *in vitro* eseje, a u cilju otkrivanja IgE posredovane senzibilizacije na račun markera CD 63 koji je eksprimovan na površini aktiviranih bazofila(232). Glikoprotein CD 63, koji je prezentovan na membrani citoplazmatskih granula, ispoljen je na spoljašnjoj membrani manje od 5%, ali je lokalizacija ovog proteina izrazito povećana na spoljnim membranama aktiviranih

bazofila(233). Flou citometrijom se otkrivaju aktivirani bazofili putem ekspresije CD 63 u trenutno nastaloj alergijskoj reakciji, na različite alergene hrane(234).

1.5.8. Provokacioni testovi

Provokacioni testovi su zlatni standard za dijagnozu nutritivne alergije(235). Razlog za to je što se pomoću ostalih dijagnostičkih procedura ne može sa sigurnošću predvideti klinička reakcija nakon izlaganja pacijenta određenom nutritientu (236). Provokacije se rade iz više razloga:

1. da se razjasni koje namirnice uzrokuju alergijsku reakciju.
2. da se procene ne-IgE posredovane reakcije kada ima malo raspoloživih laboratorijskih testova.
3. da se odbaci anamneza o mogućoj alergiji, ali nema anamnestičkih podataka o ingestiji analiziranih namirnica ili su podaci veoma šturi.
4. da se proceni reakcija na druge sastojke u ishrani, tipa aditiva, zaslađivača, boja itd (237).

Provokacije hranom treba sprovoditi u bolničkim uslovima zbog eventualnih reakcija, a pogotovo anafilakse (238). Tipovi provokacije su: otvorena provokacija, jednostruko-slepa provokacija i duplo slepa provokacija (239).

Otvorena provokacija je pogodna u slučajevima kada je malo verovatno da će pacijent reagovati na ispitivanu hranu. Često se radi o deci koja su tokom kožnog prik

testa, osim osetljivosti na jaja i mleko, pokazala i osetljivost na kikiriki, a nikad ga ranije nisu konzumirala. Ponekad se dobije podatak da se više namirnica istovremeno konzumiralo i treba utvrditi šta je tačno izazvalo nepovoljnu reakciju. U tom slučaju se primenjuje otvorena provokacija koja predstavlja najjednostavniji način oralne provokacije. Roditelji, dete i doktor znaju koja će hrana biti data(240). Sveže pripremljena hrana se da pacijentu, a onda se on opservira izvesno vreme. Glavna negativna strana ove metode je mogući subjektivni uticaj pacijenta, roditelja ili lekara(240).

Jednostruko-slepa provokacija je korisna u svakodnevnoj praksi, ne zahteva mnogo vremena kao dvostruko slepa provokacija, a daje odlične rezultate u dokazivanju ili odbacivanju dijagnoze nutritivne alergije. Sestra priprema materijal za provokaciju (hrana na koju se sumnja ili placebo). Ispitivana namirnica se daje pacijentu svaki put u većoj količini u periodu od 1-2 sata, a onda se posmatra i nadgleda još 2-4 sata u zavisnosti od okolnosti i simptoma(241).

Dvostruko-slepa provokacija uz placebo kontrolu je zlatni standard za otkrivanje nepovoljnih reakcija na hranu. Postoji više protokola koji su u upotrebi: jedan pristup podrazumeva poseban dan za hranu koja se ispituje, a poseban dan za provokaciju placebo. Ovo zahteva puno vremena i čini metodu manje praktičnom. Zato se često pribegava modifikovanoj metodi: jedna provokacija (aktivna hrana) radi se ujutro, a par sati posle toga radi se druga provokacija(placebo). Tako se troši manje vremena, a i obe provokacije se rade istog dana. Loša strana ovog pristupa je što se mogu prevideti ili loše interpretirati spore ili odložene neželjene reakcije(242).

Osoblje koje učestvuje u provokacionim procedurama mora biti posebno obučeno, a u prostoriji mora postojati sve što je neophodno za brzu intervenciju životno ugrožavajuće akutne alergijske reakcije (adrenalin, kiseonik, antihistaminici, beta 2 agonisti, kortikosteroidi), a kod pacijenata sa prethodnom ozbiljnom alergijskom reakcijom u toku provokacije treba otvoriti venski put(239). Svaku provokaciju treba pažljivo razmotriti i isplanirati, sa pedantno uzetom anamnezom(upotreba lekova, fizička aktivnost, komorbiditeti)(243,244). Mora da postoji provokacioni protokol po kome se određuje koja je početna doza provokacionog testa, a početna doza kao i raspored

povećavanja doza je deo sveukupne bezbednosti tokom testa (245). Bolje je provokaciju započeti dozom manjom od one koja će izazvati alergijsku reakciju (246). Ne mora da postoji podudarnost između veličine papule dobijene tokom kožnog testa ili nivoa specifičnog IgE i kliničke osetljivosti u toku provokacionog testa (247). Simptomi alergijske reakcije se javljaju u toku 3-15 minuta nakon uzimanja ispitivane hrane, izuzev životno ugrožavajućih reakcija koje nastupaju trenutno (248,249,250,251). U toku provokacije doza ispitivana namirnica se povećava na 20-30 minuta, sve do maksimalne doze, koja predstavlja onu količinu koju pacijent normalno unese za jedan dan (252). Aktivna i placebo namirnica ne bi trebalo da se razlikuju po ukusu, izgledu, mirisu, gustini, sastavu, strukturi i količini (253). Čvrsta i tečna hrana se različito maskira (254). Najbitnije je sačuvati alergenost hrane, što nije problem za čvrstu hranu (kikiriki, riba), ali jeste kad je pitanju voće i povrće, zbog niske stabilnosti alergenosti ovih namirnica(255).

Uzrast i komorbiditeti (atopijski dermatitis, alergijski rinitis, astma, kardiovaskularne bolesti) su takođe bitni i treba ih uzeti u obzir kada se provokacija hranom planira i izvodi(256). Način provokacije i raspored aplikacije hrane - protokol - se razlikuje u različitim provokacijama, ali generalno se sastoji iz sledećih celina: 1) početna ili startna doza 2) rastuća skala 3) vreme između dve doze i 4) poslednja - najveća završna doza(257).

Mora da se napravi razlika između protokola i doziranja za studije koje određuju: najniži vidljivi nivo nepovoljnog događaja (LOAELs) i vidljivo nepostojanje nepovoljnog događaja (NOAELs) i ostale studije sa drugim ciljevima(258). Mada su protokoli za provokaciju unekoliko slični ipak postoji razlika koja se bazira na proračunu odnosa sadržane količine proteina u datoj težini hrane, kako u suvoj tako i u prirodnoj formi, posebno kada su proteini u hrani u visokom (riba) ili niskom (celer) procentu(259). Zbog toga se mora tačno proračunati i startna doza, a i sve ostale doze za provokacioni protokol. Doziranje se računa ili kao apsolutna količina ili kao procenat svake pojedinačne doze ili kumulativnih doza(260). Zato startne doze variraju od nekoliko mikrograma tj.nekoliko miligrama(u NOAEL/LOAEL studijama) do nekoliko hiljada miligrama u drugim studijama(261). Povećavanje doze može biti petostruko,

desetostruko, semilogaritamsko (1, 3, 10, 30, 100 i 300 itd), dupliranje doze, ili čak i smanjivanje doze sa kasnijim dodavanjem kumulativne doze. Kod pomenute provokacije sa dupliranjem doze i sa kumulativnom dozom, startne doze su više, a interval između pojedinačnih doza je kraći (15 minuta)(262). Jedna od zamki, kada se koriste niže startne doze i duži intervali između njih, jeste veća verovatnoća za delimičnu desenzibilizaciju i lažno negativni rezultati(263).

Generalno prihvaćen provokacioni protokol je sledeći: 3, 10, 30, 100, 300, 1000 i 3000 mg proteina u ispitivanoj hrani u intervalima od najviše 20 minuta (256).

Tabela 1. Ekvivalentne količine hrane u miligramima(i mililitrima) za glavne alergene u različitim formama najčešće korišćenim u provokacijama(256).

Proteini hrane	Pasterizovno kravlje mleko sa 3,3% proteina	Obrano mleko u prahu sa 36% proteina	Pasterizovana umućena jaja sa 12,8% proteina	Jaja u prahu sa 47% proteina
3 mg	91 mg = 0,1 mL	8,3 mg	23,4 mg	6,4 mg
10 mg	303 mg = 0,3 mL	27,8 mg	78,1 mg	21,3 mg
30 mg	909 mg = 0,9 mL	83,3 mg	234,4 mg	63,8 mg
100 mg	3.030 mg = 3,0 mL	277,8 mg	781,3 mg	212,8 mg
300 mg	9.091 mg = 9,1 mL	833,3 mg	2.343,8 mg	638,3 mg
1000 mg	30.303 mg = 30,3 mL	2.777,8 mg	7.812,5 mg	2.127,7 mg
3000 mg	90.909 mg = 90,9 mL	8.333,3 mg	23.437,5 mg	6.383 mg

Nastavak tabele 1

Puter od kikirikija sa 24% proteina	Brašno od kikirikija sa 50% proteina	Gluten u prahu sa 80% proteina	Soja u tečnom stanju sa 3,3% proteina	Soja u prahu sa 50% proteina
12,5 mg	6,0 mg	3,8 mg	91 mg = 0,1 mL	6,0 mg
41,7 mg	20,0 mg	12,5 mg	303 mg = 0,3 mL	20,0 mg
125,0 mg	60 mg	37,5 mg	909 mg = 0,9 mL	60 mg
416,7 mg	200 mg	125 mg	3.030 mg = 3,0 mL	200 mg
1.250 mg	600 mg	375 mg	9.091 mg = 9,1 mL	600 mg
4.166,7 mg	2.000 mg	1.250 mg	30.303 mg = 30,3 mL	2.000 mg
12.500 mg	6.000 mg	3.750 mg	90.909 mg = 90,9 mL	6.000 mg

1.5.9. Eliminacione dijete

Sve vrste eliminacionih dijeta moraju biti izvedene pod nadzorom iskusnog lekara, da bi se izbegao rizik malnutricije. Provokacije su neophodne pre uvođenja eliminacione dijete, jer je empirijska eliminaciona dijeta bez adekvatne dijagnostike nutritivne alergije malo značajna(264). Potrebno je započeti kompletno isključivanje namirnica iz ishrane, a strategije za to su različite: 1. isključivanje jedne ili više namirnica uz uvođenje zamene za iste (substituciona eliminaciona dijeta). 2. isključivanje veoma malog broja namirnica iz ishrane (oligo-antigena dijeta). 3. Isključivanje svih potencijalnih alergena korišćenjem elementarne dijete (265).

Ako dođe do poboljšanja simptoma tokom eliminacione dijete, često je neophodno uraditi još jednu provokacionu probu da bi se potvrdila dijagnoza; ako simptomi brzo nastanu nakon provokacije nema mesta za sumnju, ali nekad je reakcija odložena, a simptomi se javljaju prolongirano, kao što je slučaj kod atopijskog dermatitisa (266).

1.5.10. Terapija i imunoterapija

Eliminaciona dijeta je još uvek najsigurnija terapija nutritivne alergije, a obuhvata edukaciju pacijenata, roditelja, dece i prosvetnih radnika (267). Neophodna je obuka o prepoznavanju simptoma alergije i anafilakse i edukacija o primeni adrenalina za samodavanje - Epipen(268). Na većinu namirnica se vremenom postiže tolerancija i zato je potrebna reevaluacija kliničkih simptoma i testiranja svake 1-2 godine(269). Ređe se postiže tolerancija na koštunjavo voće i plodove mora, a na kikiriki je alergija najčešće doživotna(270). Kikiriki može biti i skriven u drugim namirnicama, zato se teži ka terapijskim intervencijama koje bi eventualno dovele do podsticanja tolerancije na kikiriki ili takozvane oralne imunoterapije (OIT). Ova terapija podrazumeva primenu

malih doza alergena (namirnice), koje se zatim povećavaju u tačno propisanom vremenskom periodu(271). Postoje podaci u literaturi da je delimično povećan prag tolerancije kod nekih pacijenata, ali ovo se mora potvrditi na većem broju ispitanika(272).

Cilj oralne imunoterapije je postizanje oralne tolerancije, a to je aktivna inhibicija ćelijskog i humoralnog imunog odgovora na antigene hrane. Ova inhibicija se ogleda kroz nekoliko mehanizama uključujući i produkciju regulatornih T ćelija i deleciju antigen-specifičnih T ćelija (273). Razvoj tolerancije je povezan sa opadanjem hrana-specifičnih IgE antitela i sledstvenim porastom IgG4 antitela koji su deo fiziološkog odgovora nakon prolongiranog izlaganja antigenu(274). Deca koja tolerišu hranu tj. nemaju alergiju na hranu ispoljavaju predominantno Th1 citokinski odgovor, imaju niska ili uopšte nemaju IgE antitela i nemaju kliničku reakciju na alergene(275). Alergen specifična imunoterapija ima za cilj da indukuje oralnu toleranciju koja se može meriti imunomodulatornim odgovorom, kao što je redukcija IgE antitela i porast IgG4 i regulatornih T ćelija, koje suprimiraju alergijski odgovor(276). Smatra se da je odnos IgG4/IgE antitela bolji biomarker za toleranciju nego koncentracija IgG4 antitela sama za sebe(277)

Antihistaminici su terapija izbora kod blažih kliničkih manifestacija nutritivne alergije(278). Kada postoji hronična alergijska reakcija kod IgE i ne IgE posredovanih poremećaja, opravdana je upotreba sistemskih kortikosteroida u ograničenom vremenskom periodu(278).

Novije terapijske metode obuhvataju humanizovana anti IgE antitela, peptidnu imunoterapiju imunostimulacijskim CpG- sekvencama, antileukotrienima, anti IL-5 antitelima i probioticima, ali su neophodna dodatna istraživanja(276).

2. CILJEVI ISPITIVANJA

1. Poređenje rezultata dobijenih izvođenjem kožnog prik testa, s komercijalnim ekstraktima i "prick to prick" testa svežim namirnicama.
2. Poređenje rezultata dobijenih određivanjem vrednosti specifičnog IgE i kožnog prik testa izvedenog komercijalnim ekstraktima.
3. Poređenje rezultata dobijenih određivanjem specifičnog IgE i "prick to prick" testa izvedenog svežom hranom.
4. Analiza učestalosti drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Metodi istraživanja

Studija je sprovedena u period od januara 2004.godine do decembra 2009.godine u Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu i u Specijalnoj bolnici "Sokobanja" u Sokobanji i obuhvatila je 571 dete uzrasta od 2 meseca do 6 godina sa anamnezom o IgE posredovanoj alergiji na jednu od sledećih namirnica: kravlje mleko, jaje (belance), kikiriki, soja, pšenično brašno i kivi, u stabilnoj fazi bolesti uz ispunjene kriterijume za uključivanje i isključivanje u studiju.

Korišćeni su podaci iz medicinske dokumentacije: istorije bolesti, medicinski protokoli ambulantnih pregleda.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odobrenje 29/I-16) i od strane Etičkog komiteta Univerzitetske dečje klinike u Beogradu (odobrenje 017-2571/1).

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje:

1. Postavljena sumnja ili započeta dijagnostika IgE posredovane nutritivne alergije na osnovu anamneze i kliničkih manifestacija na jedan od sledećih alergena: kravlje mleko, jaje(belance), kikiriki, pšenično brašno, soja i kivi.
2. Uzrast ispitanika od 2 meseca do 6 godina.
3. Stabilna faza bolesti bez egzacerbacije, bez promena na koži i bez korišćenja antihistaminika u trajanju od najmanje 7 dana.
4. Potpisan informisanini pristanak od strane roditelja ili staratelja.

Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz istraživanja:

1. Primena antihistaminika u poslednjih nedelju dana i duže.
2. Postojanje kožnih promena kao manifestacije nutritivne alergije u dužem trajanju.
3. Polisenzibilizacija na sve alergene koje smo ispitivali u studiji (mleko, jaja, pšenično brašno, soja, kikiriki, kivi)
4. Prisustvo akutne infekcije (respiratornog trakta ili nekog drugog organskog sistema).
5. Ako su sva tri testa bila negativna (skin prick test, prick prick test i spec IgE) postojala je indikacija za provokaciju.
6. Odbijanje učešća u studiji.

Kod svih ispitanika su učinjene sledeće procedure:

1. Anamneza i klinički pregled
2. Prikupljanje demografskih i kliničkih podataka:
 - uzrast
 - pol
 - ishrana
 - vreme uvođenja solidne hrane i redosled uvođenja namirnica
 - dužina trajanja simptoma od momenta javljanja
 - postojanje sledećih komorbiditeta (atopijski dermatitis, astma, alergijski rinitis) .

3. Kožni prik test s komercijalnim ekstraktima - SPT

Kožni prik test rađen je u mirnoj fazi bolesti, kada su pacijenti bili bez simptoma, bez kožnih promena i nisu koristili terapiju koja bi uticala na rezultate testa. Svaki kožni prik test na nutritivne alergene sproveden je u prepodnevnim satima, u trajanju od 30-40 minuta (priprema, bockanje lancetom i nanošenje komercijalnih kapi na kožu i očitavanje testa nakon 15 minuta od nanošenja kapi). Kao pozitivna kontrola korišćen je rastvor histamina, koji je kao i komercijalni ekstrakti, proizveden u Institutu za virusologiju, vakcine i serume "Torlak" u Beogradu. U jednom mililitru rastvora histamina nalazio se jedan miligram histamin-hlorida (1mg/ml). Kao negativna kontrola korišćen je Natrijum hlorid 0,9% (NaCl 0,9%)(213).

Pratili smo reakcije kod dece koja su imala anamnezu o IgE posredovanoj reakciji na samo jedan alergen od glavnih alergena: kravlje mleko ili belance ili kikiriki ili pšenično brašno ili soju ili kivi. Ova deca su često bila alergična i na još neku namirnicu iz šire palete koja je rađena paralelno sa osnovnom paletom praćenih alergena (grašak, jabuka, riba, čokolada, orah, pasulj, lešnik, spanać, meso-mešavina, jagode, kakao, šargarepa, breskva, banana, krompir, pomorandža, kruška, paradajz, med, tikva, pečurke, malina, limun, paprika), ali samo ako je postojala sumnja da će se razviti alergijska reakcija na određeni alergen-hranu(213).

Kožni prik test komercijalnim ekstraktima rađen je na volarnoj strani podlaktice, 5 cm iznad zgloba ručja i 3 cm ispod zgloba lakta. Koža se prvo dezinfikuje alkoholom i nakon sušenja se stavljaju kapi na prethodno obeležena mesta, pre alergena se stavlja negativna, a nakon svih alergena pozitivna proba. Kroz kap rastvora alergena se na koži napravi ubod lancetom sa vrhom od 1mm, u trajanju od jedne sekunde, pri čemu ne sme doći do krvavljenja na mestu uboda(214).

Meri se veličina prečnika papule svakog alergena posebno. Papula sa histaminom je kontrolna i prema njoj se određuje pozitivnost testa(214).

Pozitivni rezultat je stvaranje papule na mestu uboda veličine dijametra 3 mm i odsustvo reakcije na negativnu kontrolu (0.9% rastvor Natrii chloridi)(214).

4. Kožni prick test svežim namirnicama - PPT

Kožni test je rađen "prick to prick" tehnikom. Lancetom se prvo ubode namirnica koju ispitujeemo, a onda se probode koža kao kod kožnog testa sa komercijalnim ekstraktima. Namirnice čvrste konzistencije smrvljene su i rastvorene u 0.9% NaCl. Rezultat prik testa sa svežim namirnicama su analizirani na isti način kao i kožni test sa komercijalnim ekstraktima(217,218).

5. Laboratorijske analize: određivanje vrednosti specifičnog IgE

Specifični IgE je meren metodom UniCAP Pharmacia Upsala, rađen je za sve pacijente u Institutu za virusologiju, serume i vakcine "Torlak". Vrednosti specifičnih IgE antitela prikazuju se kao kategorija ili klasa, a određuje ih nivo spec.IgE. Ima ukupno 6 klasa:

I klasa: 0,35 - 0,7 kU/l

II klasa: 0,7 - 3,5 kU/l

III klasa 3,5 - 17,5 kU/l

IV klasa 17,5 -50 kU/l

V klasa 50 -100 kU/l

VI klasa > 100 kU/l.

3.2. Ispitani bolesnici

U ukupnom broju ispitanika suspektu alergiju na mleko imalo je 142 deteta, na jaja (belance) 137 deteta, na kikiriki 98, na soju 76, na pšenično brašno 74 i na kivi 44 deteta.

Najčešće kliničke manifestacije nutritivne alergije bile su: urtikarija, angioedem, urtikarija sa respiratornim simptomima, urtikarija sa gastrointestinalnim simptomima, urtikarija sa angioedemom .

Kontrolnu grupu je činilo 50 zdrave dece koji nisu imali nikakve alergijske tegobe, ali su se javljali zbog lakših respiratornih infekcija u ambulante, urađeni su im kožni prik testovi na nutritivne alergene koji su bili negativni. Laboratorijsko određivanje vrednosti spec IgE je učinjeno kod malog broja dece iz kontrolne grupe zbog tehničkih razloga.

3.3 Statistička analiza

Podaci su prikazani kao broj (%), aritmetička sredina (X) sa standardnom devijacijom (SD) ili kao medijana sa interkvartilnim opsegom za kontinuirana obeležja, tj. kao apsolutne učestalosti i procenti za kategorijalna obeležja.

Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

Značajnost razlika ispitivana je primenom Studentovog t testa za kontinuirane parametarske varijable sa normalnom distribucijom i Mann-Whitney U testa za varijable koje nisu pokazivale normalnu distribuciju. Za kategorijske varijable upotrebljen je Xi-kvadrat test.

Za određivanje povezanosti među varijablama korišćen je Spearman-ov test korelacije za neparametarske i Pearson-ov test korelacije za parametarske podatke.

U svim analizama vrednost $p < 0,05$ je smatrana statistički značajnom.

Statistička analiza je sprovedena upotrebom softverskog paketa SPSS, verzija 17 (SPSS for Windows software package, version 17.0; SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA).

4. REZULTATI

Ispitane su dijagnostičke procedure i njihova povezanost kod 571 deteta u sledećim grupama:

- na proteine kravljeg mleka testirano je 142 deteta
- na belance jajeta testirano je 137 deteta
- na kikiriki testirano je 98 deteta
- na soju testirano je 76 deteta
- na pšenično brašno testirano je 74 deteta
- na kivi testirano je 44 deteta.

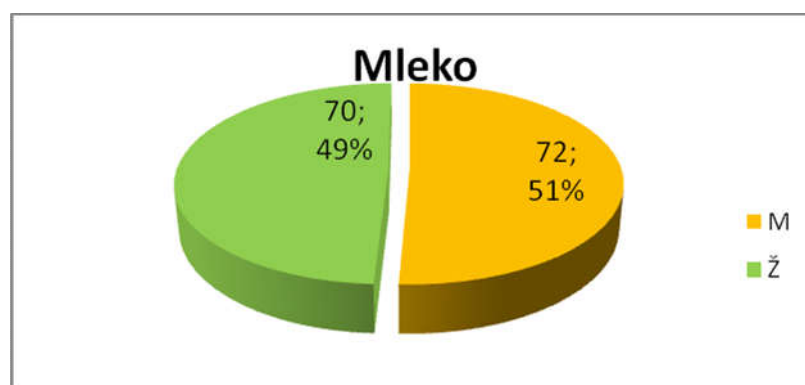
Rezultati odabranih parametara analizirani su za svaki alergen posebno u odnosu na pol i kliničku ekspresiju, a okosnicu rada predstavlja poređenje i povezanost dijagnostičkih testova. Sve je prikazano u sledećim celinama i za svaki alergen ponaosob:

1. Analizirani parametri u radu prema kliničkoj ekspresiji i polu.
2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu
3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova: SPT, PPT, vrednosti spec IgE.
4. Analiza učestalosti drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata.

4.1. MLEKO

4.1.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen proteina kravljeg mleka ispitivano je 142 deteta. U pogledu polne strukture distribucija je skoro ravnomerna: bilo je 70 devojčica i 72 dečaka.



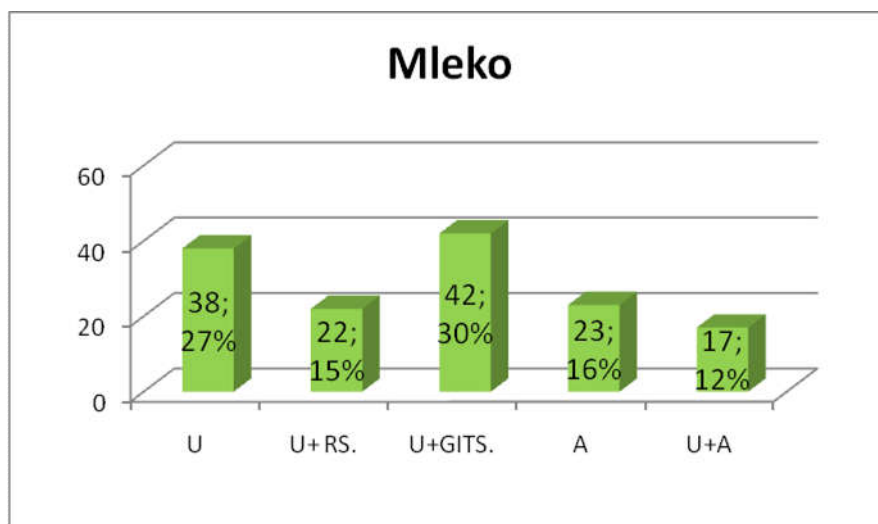
Grafikon 1. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na mleko prema polu

Tabela 1. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na mleko

Klinički simptom	Mleko	%
U	38	26,76
U+ RS.	22	15,49
U+GITS.	42	29,58
A	23	16,20
U+A	17	11,97
Ukupno	142	100

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na mleko prikazana je u tabeli 1 i grafikonu 2. Najveći broj dece imao je urtikariju sa pridruženim gastrointestinalnim simptomima 42 deteta (29,58%), a zatim urtikariju kao jedini simptom 38 deteta(26,76%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Grafikon 2. Grafički prikaz distribucije učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na mleko

4.1.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 2. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec. IgE za alergen mleka

		SPT			PPT			IgE		
Alergen	N	X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
Mleko	142	3,31±	1,26	3	4,69±	1,88 ^{***}	5	4,06±	11,07	0,9

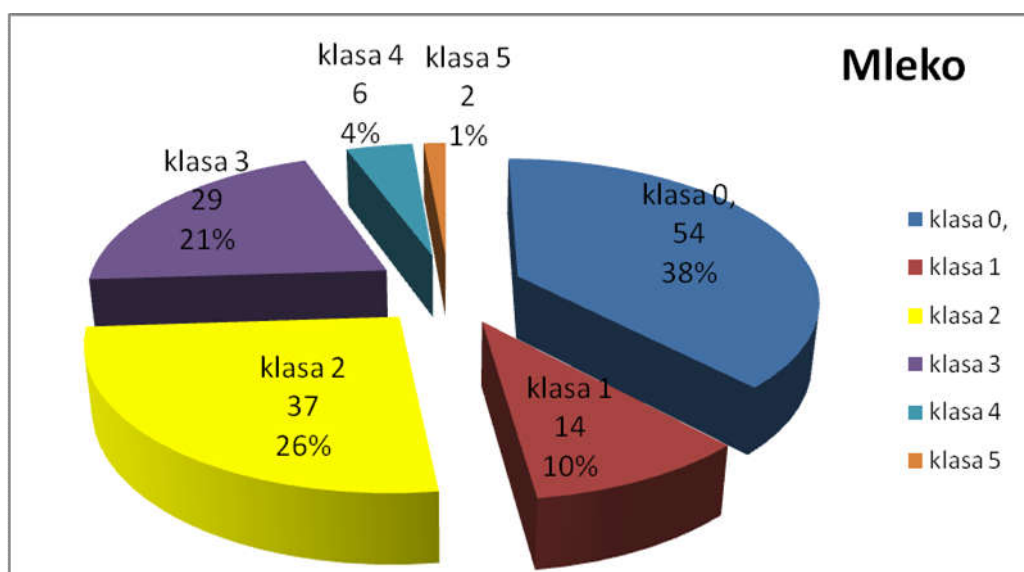
SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$).

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 3 i grafikonu 3. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 61,97% ispitanika, a najveći broj dece imao je rezultat klase 2 i 3 ispitivanih na alergiju na mleko.

Tabela 3. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na mleko

klase	Mleko	%
klasa 0	54	38,03
klasa 1	14	9,86
klasa 2	37	26,06
klasa 3	29	20,42
klasa 4	6	4,23
klasa 5	2	1,41
Ukupno	142	100



Grafikon 3. Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na mleko

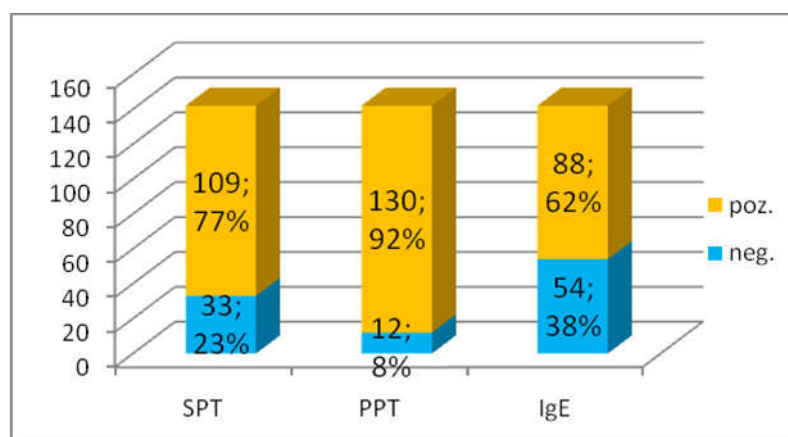
4.1.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE

Tabela 4. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na mleko

Mleko	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	33	23,24	12	8,45	54	38,03
POZITIVNI	109	76,76	130	91,55	88	61,97
	142	100	142	100	142	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iimunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za alergen mleka prikazani su u tabeli 4 i grafikonu 4. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i PPT ($p < 0,001$). Kada se analiziraju rezultati specifičnog IgE jasno je da su zastupljenije pozitivne vrednosti spec. IgE za alergen mleka ($p < 0,001$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iimunoglobulina E

Grafikon 4. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na mleko

Tabela 5. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na mleko

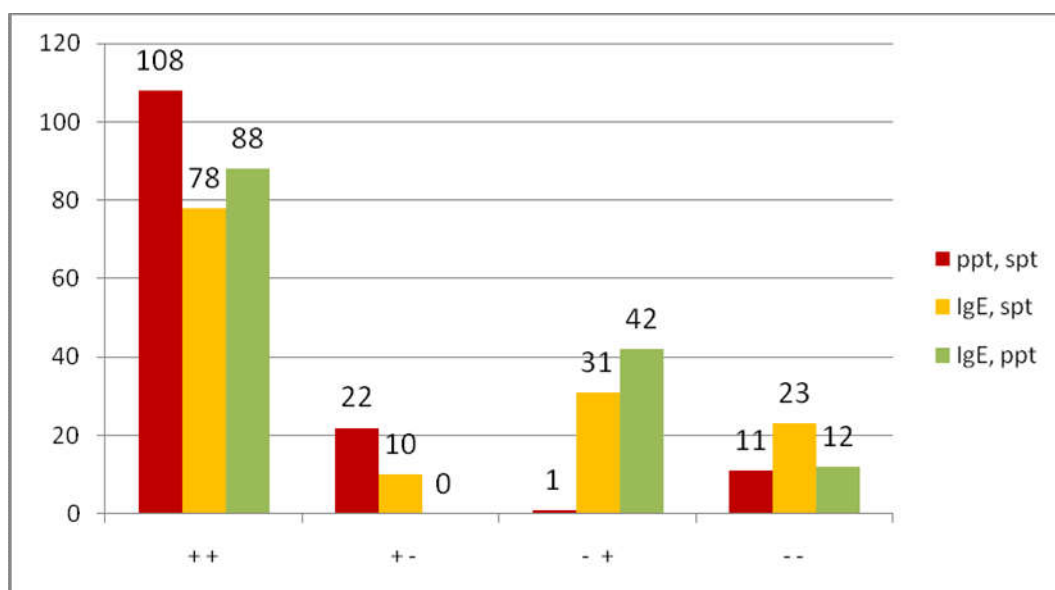
MLEKO	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT, SPT	108	76,06	22	15,49	1	0,70	11	7,75	142	100,00
IgE, SPT	78	54,93	10	7,04	31	21,83	23	16,20	142	100,00
IgE, PPT	88	61,97	0	0,00	42	29,58	12	8,45	142	100,00

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna.

U tabeli 5 i grafikonu 5 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 108 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT desio se kod 22 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT samo u jednom ispitaniku, a podudarnost negativnih odgovora bila je kod 11 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i SPT bila je kod 78 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 10 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 31 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 23 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i PPT bila je u 88 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen u nijednom slučaju, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 42 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 12 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; -- oba testa su negativna

Grafikon 5. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na mleko

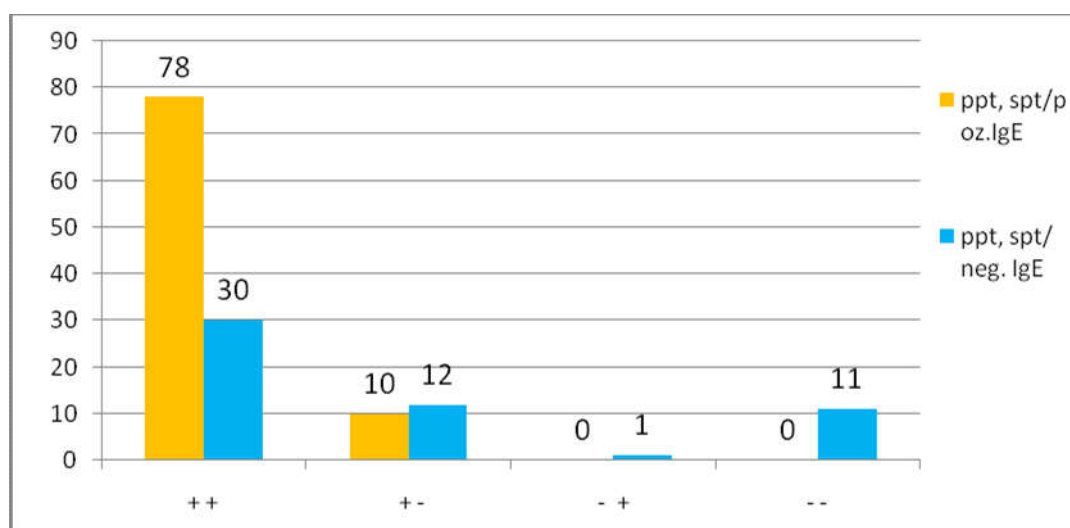
Tabela 6. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

MLEKO	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT/poz.IgE	78	88,64	10	11,36	0	0,00	0	0,00	88	100,00
PPT,SPT/ neg. IgE	30	55,56	12	22,22	1	1,85	11	20,37	54	100,00
UKUPNO	108		22		1		11		142	

PPT prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE- vrednost specifičnog Iminoglobulina E; ++ oba navedena testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi test je negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi jr pozitivan; -- oba testa su negativna

U tabeli 6 i grafikonu 6 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni spec IgE zabeležene su u 78 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 10 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 30 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 12 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT imao je jedan ispitanik i podudarnost negativnih rezultata bila je kod 11 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivna; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 6. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 7. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Mleko	0,77	0,21	0,85	0,55-1,32	0,92	0,06	0,67	0,34-1,34	0,62	0,41	1,11	0,76-1,62

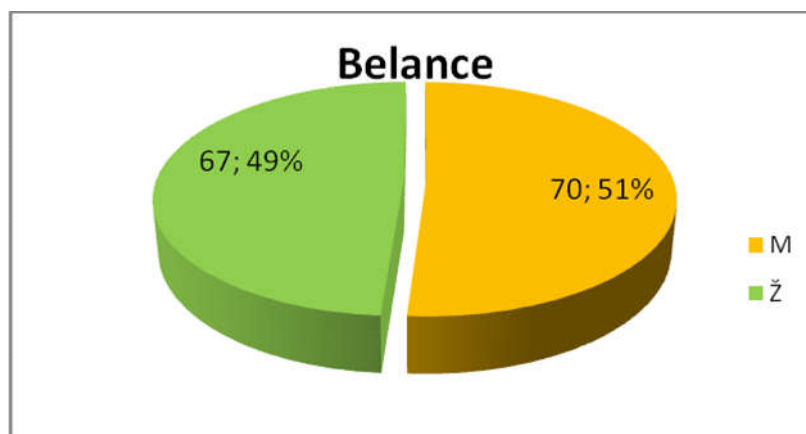
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec IgE-specifični imunoglobulin E, senz.-senzitivnost, spec.-specifičnost, OR-odd ratio, IP-interval poverenja

U tabeli 7 prikazani su rezultati senzitivnosti i specifičnosti, OR i IP za ispitivani alergen mleka. **SPT** je pokazao višu senzitivnost (0,77) nego specifičnost (0,21), a OR je 0,85 ili šansa da alergija i postoji kada je test pozitivan uz interval poverenja od 0,55 - 1,32. U **PPT** senzitivnost je veoma visoka (0,92), a specifičnost je niska (0,06), dok je OR 0,67 ili šansa za postojanje alergije kada je test pozitivan uz interval poverenja od 0,34 - 1,34. **Spec IgE** je imao nešto višu senzitivnost (0,62), od specifičnosti (0,41) uz OR 1,11 ili šansu da alergija zaista postoji uz interval poverenja od 0,76 - 1,62.

4.2. BELANCE

4.2.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen belanca ispitivano je 137 deteta. U pogledu polne strukture distribucija je skoro ravnomerna, neznatno veći broj dečaka -70 nego devojčica 67.



Grafikon 7. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na belance prema polu

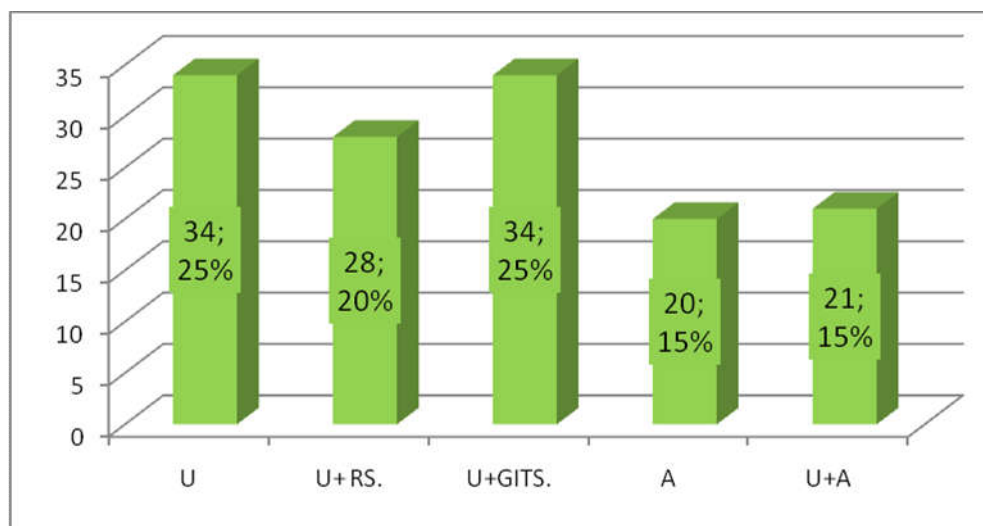
U grafikonu 7 prikazana je polna struktura dece koja su ispitivana na alergiju na belance.

Tabela 8. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na belance

Klinički simptom	Belance	%
U	34	24,82
U+RS.	28	20,44
U+GITS.	34	24,82
A	20	14,60
U+A	21	15,33
Ukupno	137	100

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na belance prikazana je u tabeli 8 i grafikonu 8. Podjednak broj dece 34 (24,82%) imao je urtikariju kao jedini simptom i urtikariju sa pridruženim gastrointestinalnim simptomima. Drugi odnosno treći po učestalosti je urtikarija sa respiratornim simptomima koja se javila kod 28 deteta (20,44%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Grafikon 8. Grafički prikaz distribucije učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na belance

4.2.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 9. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec IgE za alergen belance

		SPT			PPT			IgE		
Alergen	N	X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
Belanac	137	3,72±	1,04	4	4,85±	1,83	5	6,76±	18,05	1,1

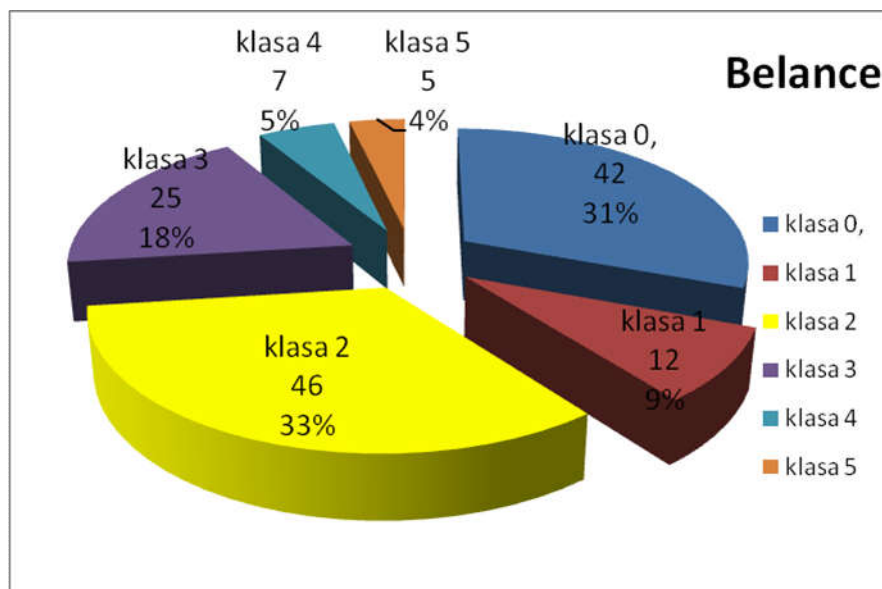
SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$) za alergen belance.

Tabela 10. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na belance

klase	Belance	%
klasa 0,	42	30,66
klasa 1	12	8,76
klasa 2	46	33,58
klasa 3	25	18,25
klasa 4	7	5,11
klasa 5	5	3,65
UKUPNO	137	100

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 10 i grafikonu 9. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 69,34% ispitanika, a najveći broj dece imao je rezultat klase 2 i 3 ispitivanih na alergiju na belance.



Grafikon 9. Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na belance

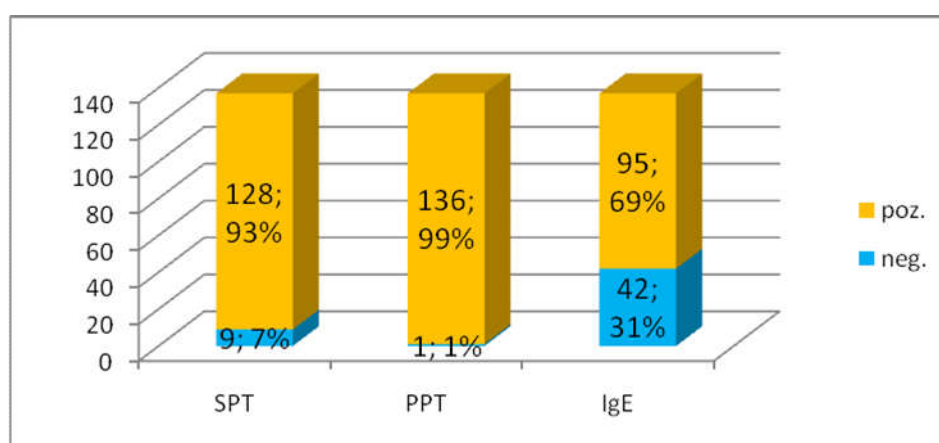
4.2.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE

Tabela 11. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na belance

BELANCE	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	9	6,57	1	0,73	42	30,66
POZITIVNI	128	93,43	136	99,27	95	69,34
UKUPNO	137	100	137	100	137	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za alergen mleka prikazani su u tabeli 11 i grafikonu 10. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i naročito u PPT ($p < 0,001$). Kada se analiziraju rezultati specifičnog IgE jasno je da su zastupljenije pozitivne vrednosti spec. IgE za alergen belance ($p < 0,001$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iminoglobulina E

Grafikon 10. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na belance

Tabela 12. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na belance

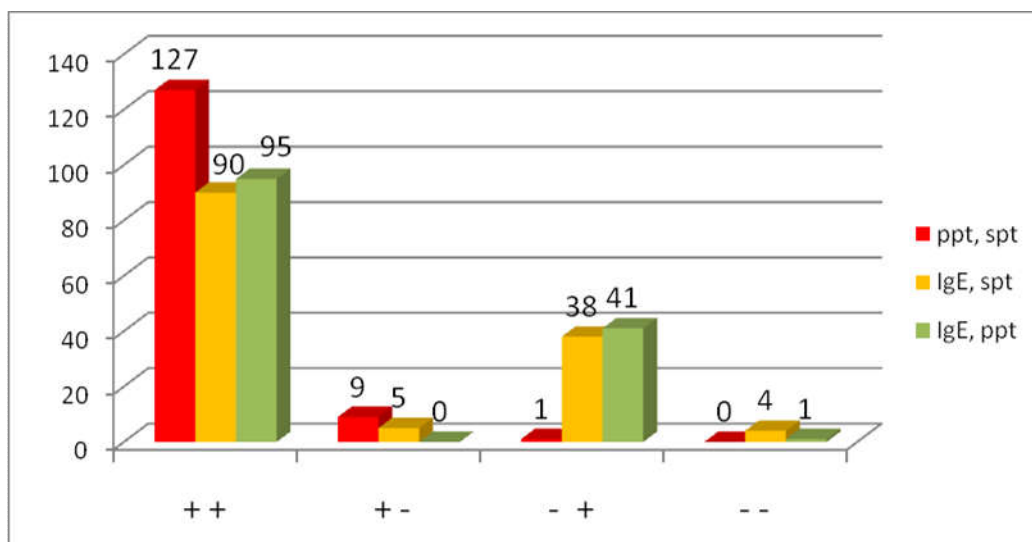
BELANCE	++	%	+-	%	-+	%	--	%	Ukupno	%
PPT, SPT	127	92,70	9	6,57	1	0,73	0	0,00	137	100,00
IgE, SPT	90	65,69	5	3,65	38	27,74	4	2,92	137	100,00
IgE, PPT	95	69,34	0	0,00	41	29,93	1	0,73	137	100,00

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna.

U tabeli 12 i grafikonu 11 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 127 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT bio je kod 9 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT samo u jednom ispitaniku, a podudarnost negativnih odgovora nije zabeležena kod ispitivane dece.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i SPT bila je kod 90 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 5 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 38 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 4 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i PPT bila je u 95 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen kod ispitivane dece, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 41 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je samo kod jednog ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; -- oba testa su negativna

Grafikon 11. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na belance

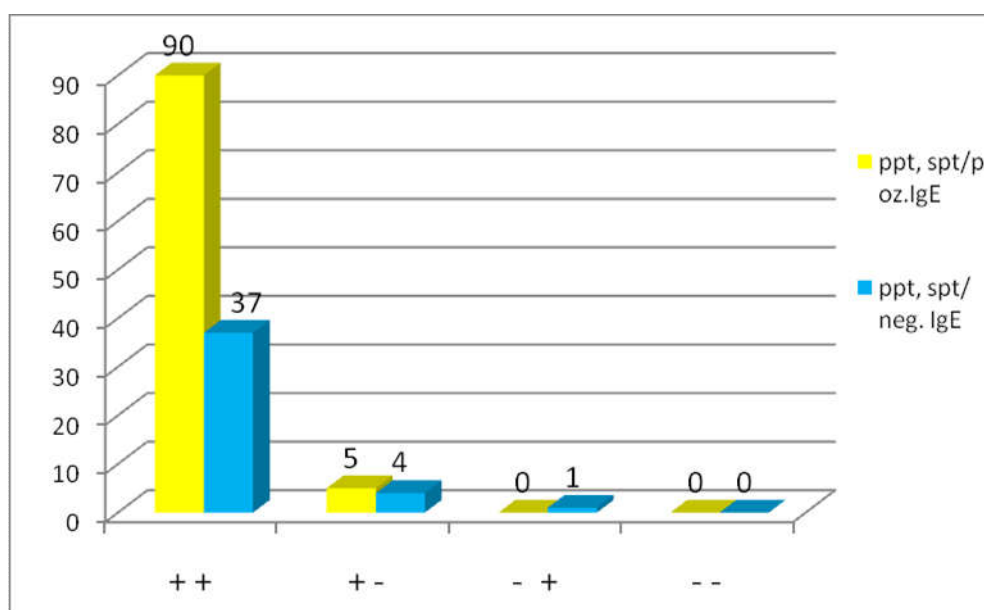
Tabela 13. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

BELANCE	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT /poz.IgE	90	94,74	5	5,26	0	0,00	0	0,00	95	100,00
PPT,SPT /neg. IgE	37	88,10	4	9,52	1	2,38	0	0,00	42	100,00
UKUPNO	127		9		1		0		137	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; -- oba testa su negativna

U tabeli 13 i grafikonu 12 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni spec IgE zabeležene su u 90 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 5 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 37 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 4 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT imao je jedan ispitanik i podudarnost negativnih rezultata nije zabeležena kod ispitivane dece.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 12. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 14. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Jaja balance	0,93	0,25	4,62	2,29-9,32	0,99	0,08	11,36	1,55-83,15	0,69	0,42	1,65	1,11-2,46

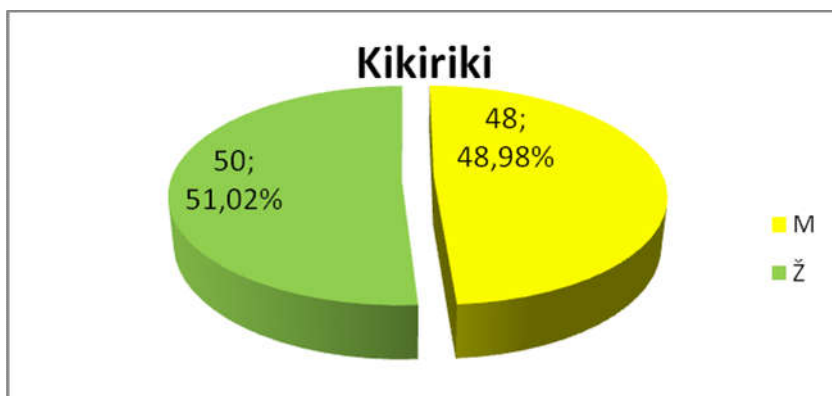
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec IgE-specifični imunoglobulin E, senz.-senzitivnost, spec.-specifičnost, OR-odd ratio, IP-interval poverenja

U tabeli 14 prikazani su senzitivnost i specifičnost uz OR i IP za sva tri testa za balance. U **SPT** senzitivnost je visoka (0,93) uz nižu specifičnost (0,25), dok je OR 4,62 ili šansa da alergija i postoji ako je SPT pozitivan uz interval poverenja od 2,29 - 9,32. U **PPT** senzitivnost je skoro bliska jedinici (0,99), ali je specifičnost izrazito niska (0,08), a OR je 11.36 ili šansa za stvarno postojanje alergije pri pozitivnom rezultatu testa uz veliki interval poverenja od 1,55 - 83,15). **Spec IgE** je imao višu senzitivnost (0,69) od specifičnosti (0,42), a OR je 1,65 ili šansa za postojanje alergije uz pozitivnu vrednost testa i uz interval poverenja od 1,11 - 2,46.

4.3. KIKIRIKI

4.3.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen kikirikija ispitivano je 98 deteta. U pogledu polne strukture distribucija je ravnomerna: bilo je 50 devojčica i 48 dečaka, što je prikazano na grafikonu 13.



Grafikon 13. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na kikiriki prema polu

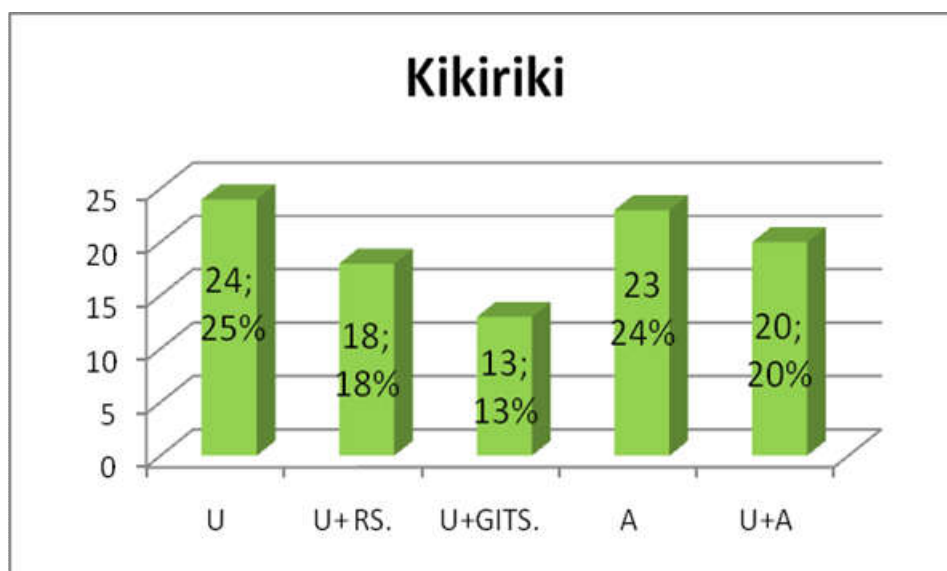
Tabela 15. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na kikiriki

Klinički simptom	Kikiriki	%
U	24	24,49%
U+RS	18	18,37%
U+GITS.	13	13,27%
A	23	23,47%
U+A	20	20,41%
Ukupno	98	100,00%

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na kikiriki prikazana je u tabeli 15 i grafikonu 14. Najveći broj dece imao je urtikariju kao jedini simptom 24 deteta(24,49%), a zatim angioedem kod 23 deteta (23,47%). Urtikarija

udružena sa angioedemom zabeležena je kod 20-oro dece(20,41%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem
Grafikon 14. Grafički prikaz distribucije učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na kikiriki

4.3.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 16. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec IgE za alergen kikiriki

		SPT			PPT			IgE		
Alergen	N	X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
Kikiriki	98	3,72±	2,52	3	4,87±	3,13 ^{***}	4,5	2,66±	5,72	0,3

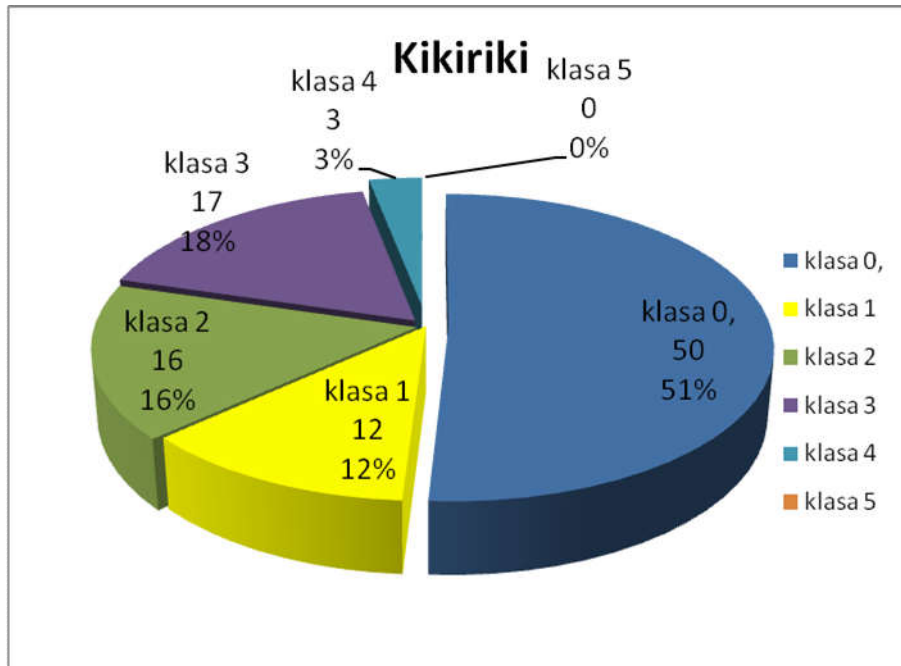
SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$).

Tabela 17. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki

klase	Kikiriki	%
klasa 0,	50	51,02
klasa 1	12	12,25
klasa 2	16	16,33
klasa 3	17	17,34
klasa 4	3	3,06
klasa 5	0	0
ukupno	98	100

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 17 i grafikonu 15. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 49% ispitanika, a najveći broj dece imao je rezultat klase 0, ali od pozitivnih vrednosti najviše je bilo onih sa klasom 2 i 3 ispitivanih na alergiju na kikiriki.



Grafikon 15. Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki

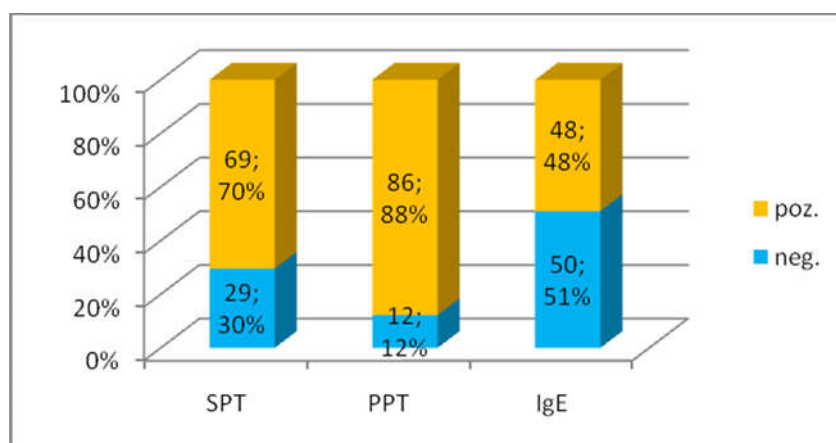
4.3.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE

Tabela 18. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na kikiriki

Kikiriki	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	29	29,592	12	12,245	50	51,02
POZITIVNI	69	70,408	86	87,755	48	48,98
Ukupno	98	100	98	100	98	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iimunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za alergen kikirikija prikazani su u tabeli 18 i grafikonu 16. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i PPT ($p < 0,001$). Kada se analiziraju rezultati specifičnog IgE zastupljenije su negativne vrednosti spec. IgE za alergen kikirikija ($p < 0,01$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iimunoglobulina E

Grafikon 16. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki

Tabela 19. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki

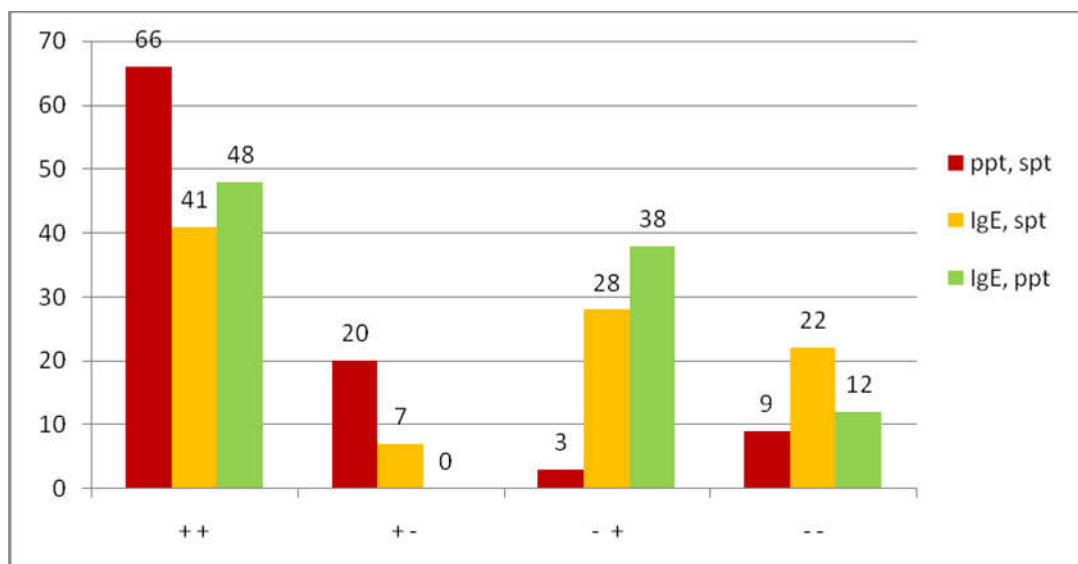
KIKIRIKI	++	%	+-	%	-+	%	--	%	Ukupno	%
PPT, SPT	66	67,35	20	20,41	3	3,06	9	9,18	98	100,00
IgE, SPT	41	41,84	7	7,14	28	28,57	22	22,45	98	100,00
IgE, PPT	48	48,98	0	0,00	38	38,78	12	12,24	98	100,00
UKUPNO	155		27		69		43		294	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna.

U tabeli 19 i grafikonu 17 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 66 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT desio se kod 20 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT kod 3 ispitanika, a podudarnost negativnih odgovora bila je kod 9 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i SPT bila je kod 41 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 7 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 28 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 22 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i PPT bila je u 48 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen u nijednom slučaju, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 38 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 12 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 17. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki

Tabela 20. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

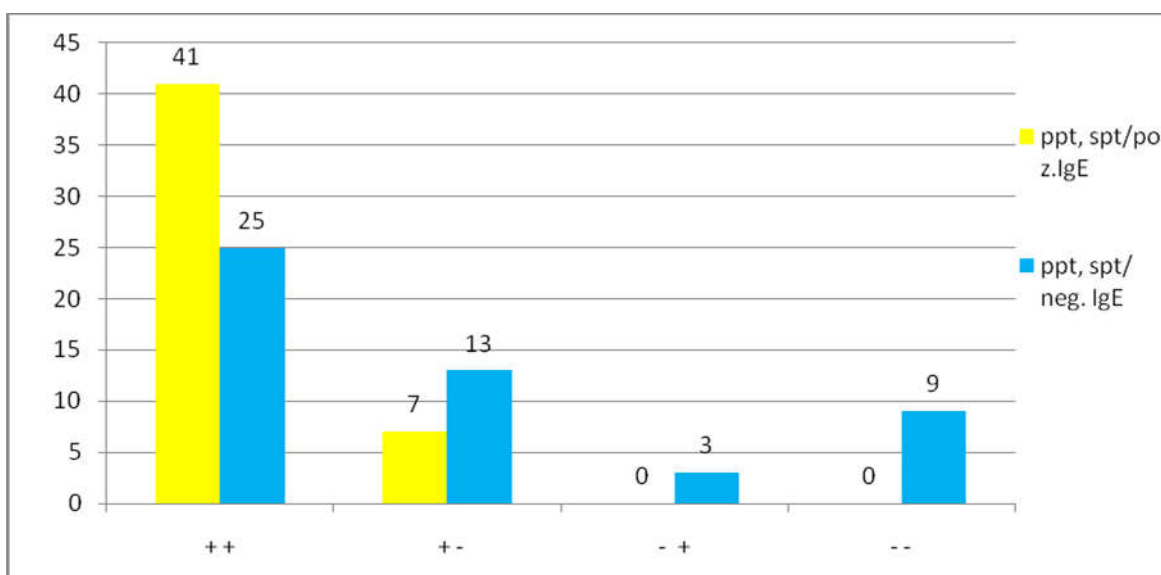
KIKIRIKI	++	%	+ -	%	- +	%	- -	%	Ukupno	%
PPT,SPT /poz.IgE	41	85,42	7	14,58	0	0,00	0	0,00	48	100,00
PPT,SPT / neg. IgE	25	50,00	13	26,00	3	6,00	9	18,00	50	100,00
UKUPNO	66		20		3		9		98	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

U tabeli 20 i grafikonu 18 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni

spec IgE zabeležene su u 41 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 7 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 25 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 13 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT imala su 3 ispitanika i podudarnost negativnih rezultata bila je kod 9 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 18. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 21. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Kikiriki	0,70	0,20	0,58	0,36-0,94	0,88	0,05	0,41	0,20-0,82	0,49	0,38	0,59	0,39-0,91

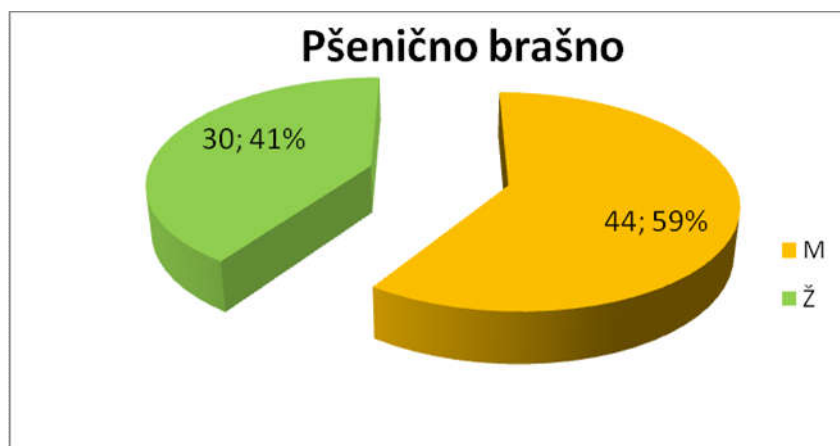
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec IgE-specifični imunoglobulin E, senz.-senzitivnost, spec-specifičnost, OR-odd ratio, IP-interval poverenja

U tabeli 21 prikazane su vrednosti za senzitivnost, specifičnost, OR i IP za kikiriki. U **SPT** senzitivnost je viša (0,70) od specifičnosti (0,20), OR je 0,58 ili šansa da alergija zaista postoji kada je rezultat testa pozitivan, uz interval poverenja od 0,36 - 0,94. U **PPT** senzitivnost je visoka (0,88), a specifičnost jako niska (0,05), dok je OR 0,41 što je šansa da alergija i postoji kada je test pozitivan uz interval poverenja od 0,20 - 0,82. **Spec IgE** je imao višu senzitivnost (0,49), sa nižom specifičnošću (0,38), a OR bio je 0,59 ili šansa da alergija zaista postoji kada je test pozitivan uz interval poverenja od 0,39 - 0,91.

4.4. PŠENIČNO BRAŠNO

4.4.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen pšeničnog brašna ispitivano je 74 deteta. U pogledu polne strukture bilo je 30 devojčica i 44 dečaka, što je prikazano na grafikonu 19. Više je bilo dečaka za 31,82%.



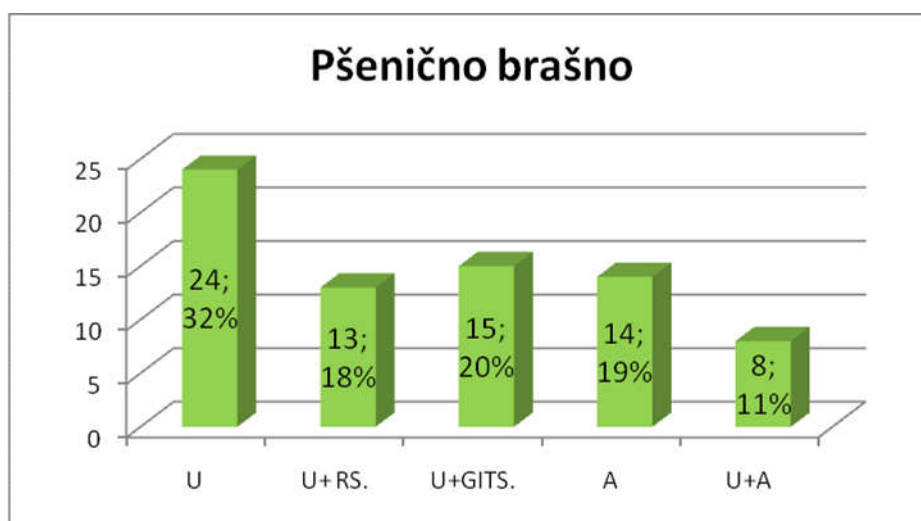
Grafikon 19. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na pšenično brašno prema polu

Tabela 22. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na pšenično brašno

Klinički simptomi	Pšenično brašno	%
U	24	32,43
U+RS	13	17,57
U+GITS.	15	20,27
A	14	18,92
U+A	8	10,81
Ukupno	74	100

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na pšenično brašno prikazana je u tabeli 22 i grafikonu 20. Najveći broj dece imao je urtikariju kao jedini simptom - 24 deteta (32,43%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Grafikon 20. Grafički prikaz distribucije učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na pšenično brašno

4.4.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 23. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec. IgE za alergen pšenično brašno

Alergen	N	SPT			PPT			IgE		
		X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
Pšenično brašno	74	3,18±	1,19	3	4,91±	2,23	5	4,02±	13,62	0,9

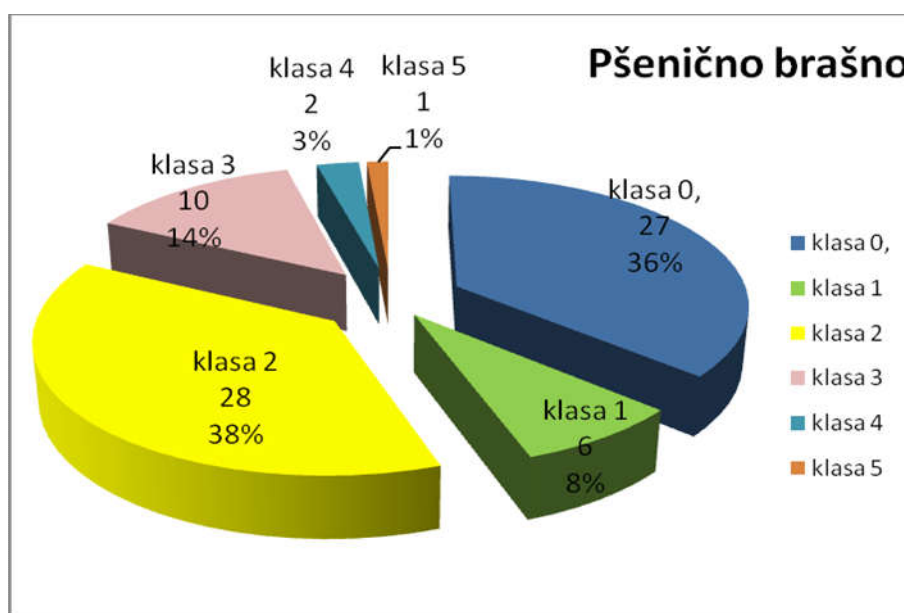
SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$).

Tabela 24. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno

klase	Pšenično brašno	%
klasa 0,	27	36,49
klasa 1	6	8,11
klasa 2	28	37,84
klasa 3	10	13,51
klasa 4	2	2,70
klasa 5	1	1,35
Ukupno	74	100

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 24 i grafikonu 21. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 63,51% ispitanika, a najveći broj dece imao je rezultat klase 2 ispitivanih na alergiju na pšenično brašno.



Grafikon 21. Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno

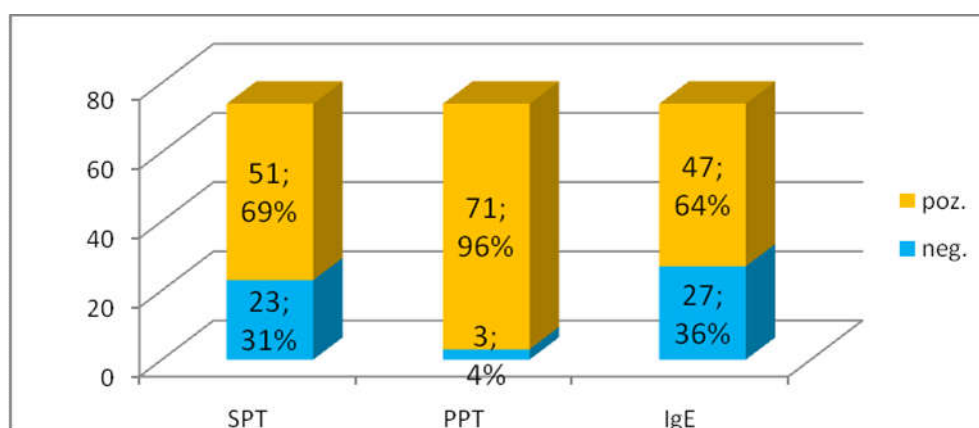
4.4.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec. IgE

Tabela 25. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na pšenično brašno

PŠENIČNO BRAŠNO	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	23	31,08	3	4,05	27	36,49
POZITIVNI	51	68,92	71	95,95	47	63,51
Ukupno	74	100	74	100	74	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za pšenično brašno prikazani su u tabeli 25 i grafikonu 22. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i PPT ($p < 0,001$). Kada se analiziraju rezultati specifičnog IgE jasno je da su zastupljenije pozitivne vrednosti spec IgE za pšenično brašno ($p < 0,001$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iminoglobulina E

Grafikon 22. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno

Tabela 26. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno

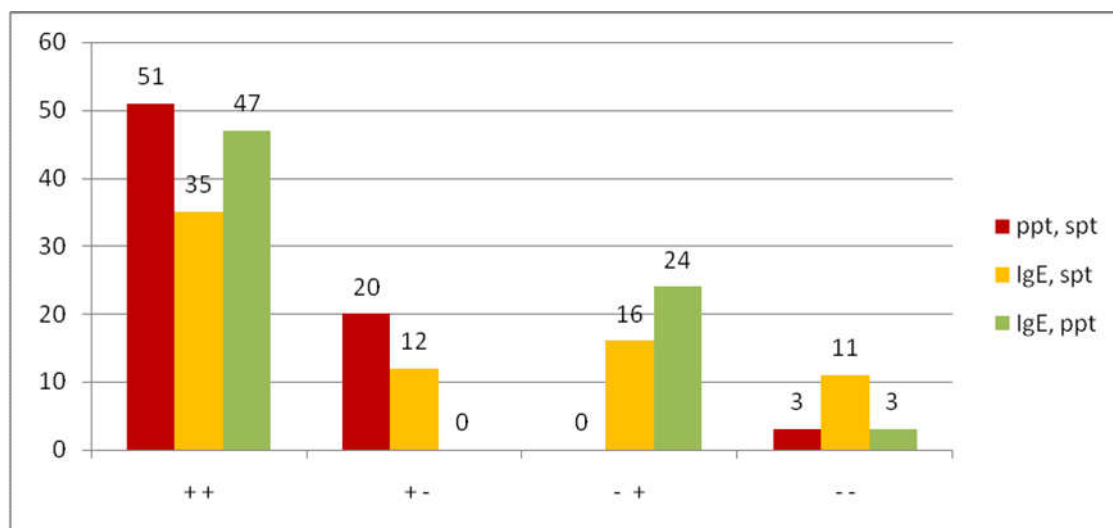
PŠENIČNO BRAŠNO	++	%	+-	%	-+	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT	51	68,92	20	27,03	0	0,00	3	4,05	74	100,00
IgE,SPT	35	47,30	12	16,22	16	21,62	11	14,86	74	100,00
IgE,PPT	47	63,51	0	0,00	24	32,43	3	4,05	74	100,00

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna.

U tabeli 26 i grafikonu 23 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 51 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT desio se kod 20 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT nije zabeležen, a podudarnost negativnih odgovora bila je kod 3 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i SPT bila je kod 35 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 12 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 16 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 11 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec IgE i PPT bila je u 47 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen u nijednom slučaju, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 24 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 3 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 23. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno

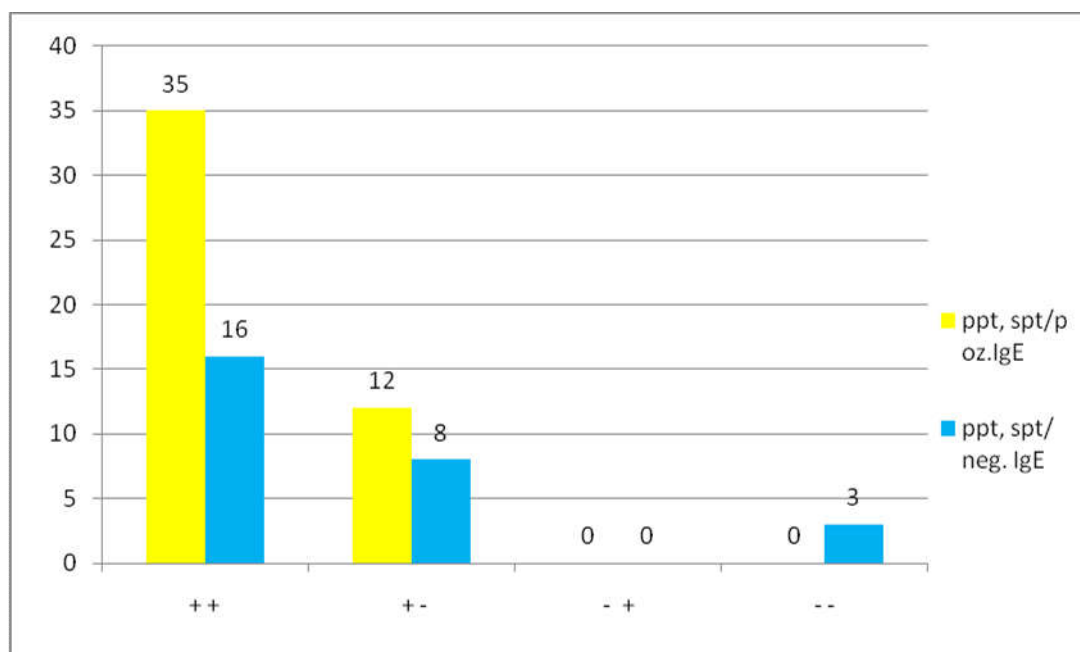
Tabela 27. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

PŠENIČNO BRAŠNO	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT /poz.IgE	35	74,47	12	25,53	0	0,00	0	0,00	47	100,00
PPT,SPT /neg. IgE	16	59,26	8	29,63	0	0,00	3	11,11	27	100,00
UKUPNO	51		20		0		3		74	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

U tabeli 27 i grafikonu 24 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni spec IgE zabeležene su u 35 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 12 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 16 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 8 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT nije zabeležen, i podudarnost negativnih rezultata bila je kod 3 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 24. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 28. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Pšenično brašno	0,69	0,20	0,55	0,32-0,93	0,96	0,07	1,68	0,51-5,56	0,64	0,40	1,18	0,72-1,94

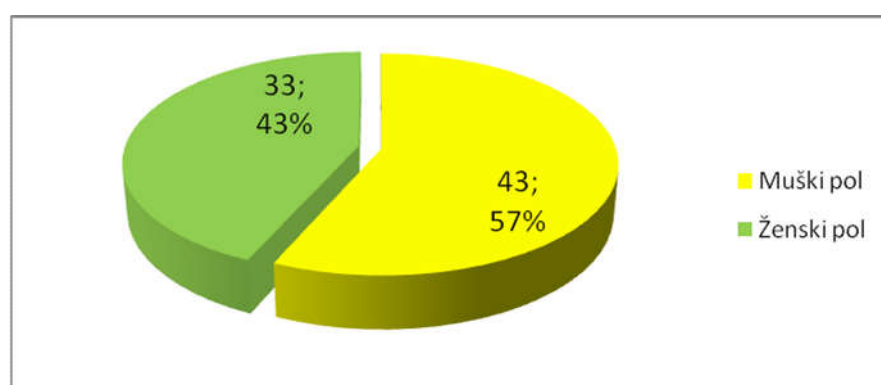
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec. IgE-specifični imunoglobilin E, senz.-senzitivnost, spec.-specifičnost, OR-odd ratio, IP-interval poverenja

U tabeli 28 vidi se da je u **SPT** senzitivnost viša (0,69), dok je specifičnost niža (0,20) uz OR 0,55 ili šansu da alergija zaista postoji kada je rezultat testa pozitivan i uz interval poverenja od 0,32-0,93. U **PPT** senzitivnost je prilično visoka (0,96), ali je specifičnost izrazito niska (0,07), uz OR 1,68 ili šansu da alergija zaista postoji kada je rezultat testa pozitivan i interval poverenja od 0,51-5,56. U okviru vrednosti **spec IgE** senzitivnost je viša (0,64) od specifičnosti (0,40), uz OR 1,18 ili šansu da alergija zaista postoji ako je test pozitivan i uz interval poverenja od 0,72-1,94.

4.5. SOJA

4.5.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen soje ispitivano je 76 deteta. U pogledu polne strukture distribucija je neravnomerna: bilo je 43 devojčice i 33 dečaka, što je prikazano na grafikonu 25.



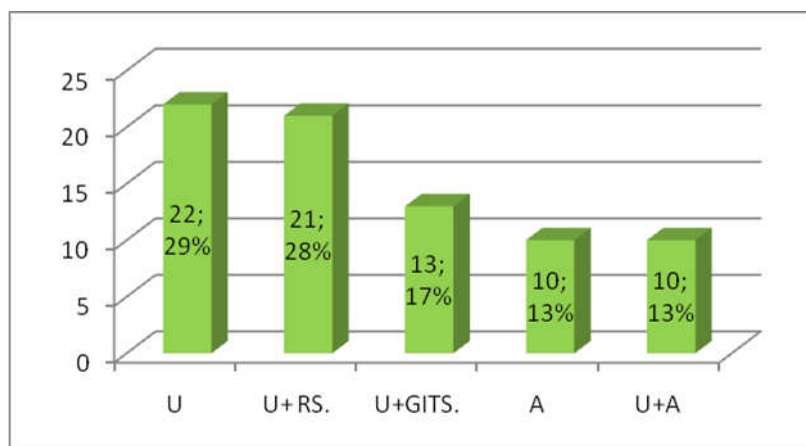
Grafikon 25. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na soju prema polu

Tabela 29. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na soju

Klinički simptom	br.	%
U	22	28,95
U+RS.	21	27,62
U+GITS.	13	17,11
A	10	13,16
U+A	10	13,16
Ukupno	76	100

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na soju prikazana je u tabeli 29 i grafikonu 26. Najveći broj dece imao je urtikariju kao jedini simptom 22 deteta (28,95%). Zatim sledi urtikarija sa respiratornim simptomima 21 dete (27,62%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Grafikon 26. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na soju

4.5.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 30. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec IgE za alergen soje

		SPT			PPT			IgE		
Alergen	N	X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
SOJA	76	3,33±	1,4	3	4,70±	1,79	5	1,40±	2,97	0,3

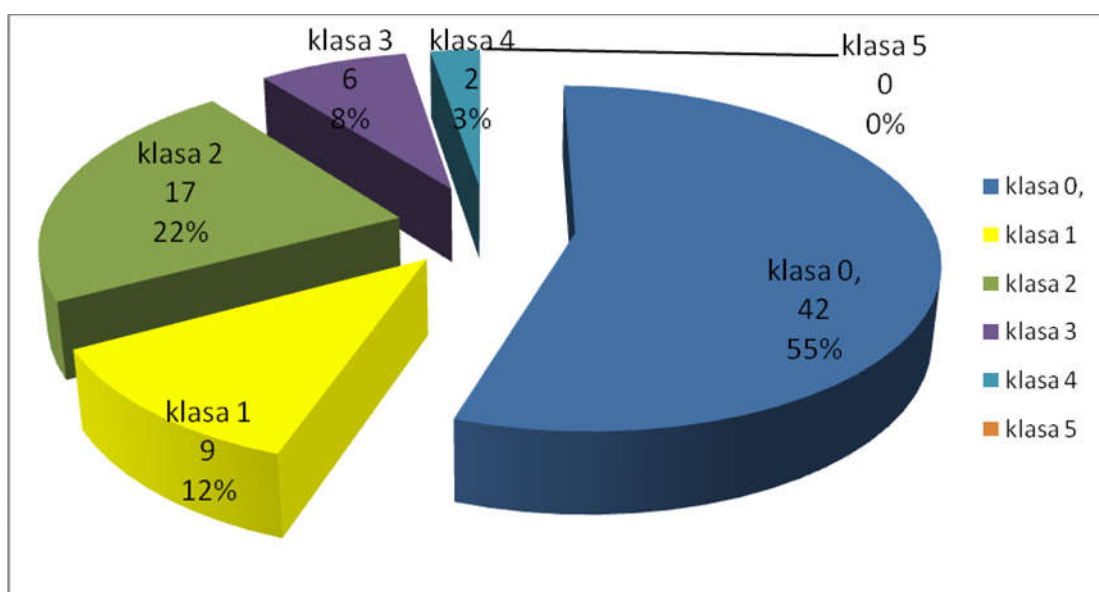
SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$).

Tabela 31. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na soju

SOJA		
klase	broj dece	%
klasa 0,	42	55,26
klasa 1	9	11,84
klasa 2	17	22,37
klasa 3	6	7,89
klasa 4	2	2,64
klasa 5	0	0,00
Ukupno	76	100

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 31 i grafikonu 27. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 45% ispitanika, a najveći broj dece imao je rezultat klase 0 ispitivanih na alergiju na soju. Od pozitivnih vrednosti specifičnog IgE najveći broj ispitanika na soju je u klasi 2.



Grafikon 27 . Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na soju

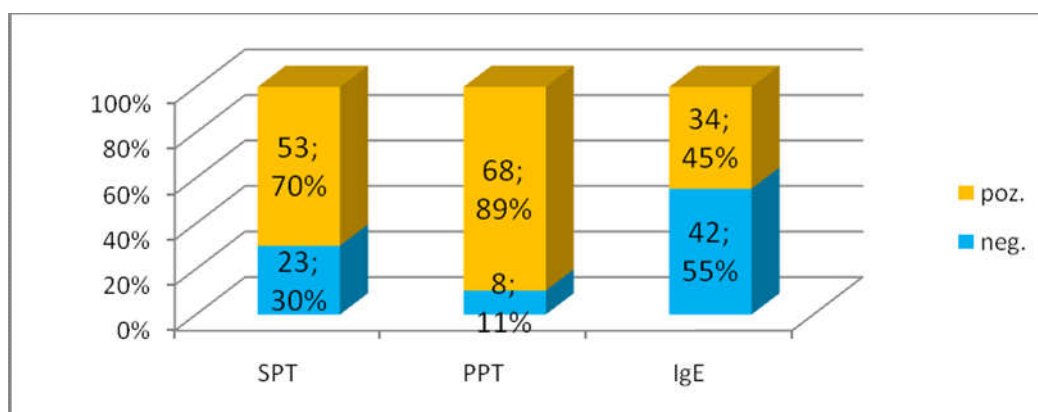
4.5.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE

Tabela 32. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na soju

SOJA	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	23	30,26	8	10,53	42	55,26
POZITIVNI	53	69,74	68	89,47	34	44,74
Ukupno	76	100	76	100	76	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za soju prikazani su u tabeli 32 i grafikonu 28. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i PPT ($p < 0,001$). Analizom rezultata specifičnog IgE za soju češće su negativne vrednosti spec. IgE ($p < 0,001$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iminoglobulina E

Grafikon 28. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na soju

Tabela 33. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na soju

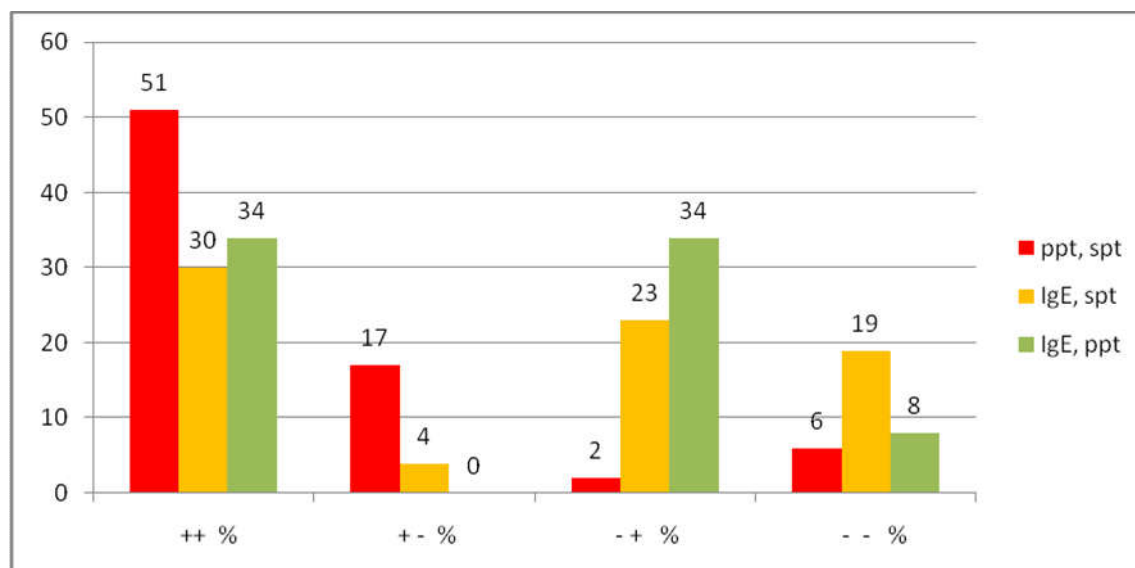
SOJA	++	%	+-	%	-+	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT	51	67,11	17	22,37	2	2,63	6	7,89	76	100,00
IgE,SPT	30	39,47	4	5,26	23	30,26	19	25,00	76	100,00
IgE, PPT	34	44,74	0	0,00	34	44,74	8	10,53	76	100,00

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna

U tabeli 33 i grafikonu 29 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 51 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT desio se kod 17 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT u dva ispitanika, a podudarnost negativnih odgovora bila je kod 6 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec. IgE i SPT bila je kod 30 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 4 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 23 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 19 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec. IgE i PPT bila je u 34 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen u nijednom slučaju, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 34 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 8 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 29. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na soju

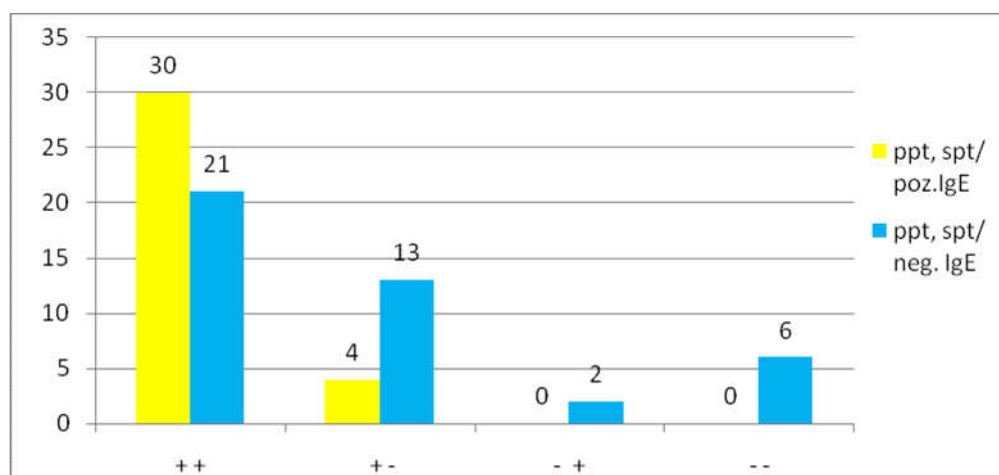
Tabela 34. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

SOJA	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT /poz.IgE	30	88,24	4	11,76	0	0,00	0	0,00	34	100,00
PPT,SPT / neg. IgE	21	50,00	13	30,95	2	4,76	6	14,29	42	100,00
UKUPNO	51		17		2		6		76	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

U tabeli 34 i grafikonu 30 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni spec IgE zabeležene su u 30 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 4 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 21 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 13 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT zabeležen je kod dva ispitanika i podudarnost negativnih rezultata bila je kod 6 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 30. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 35. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Soja	0,70	0,20	0,57	0,34-0,97	0,86	0,06	0,53	0,24-1,18	0,45	0,38	0,50	0,31-0,81

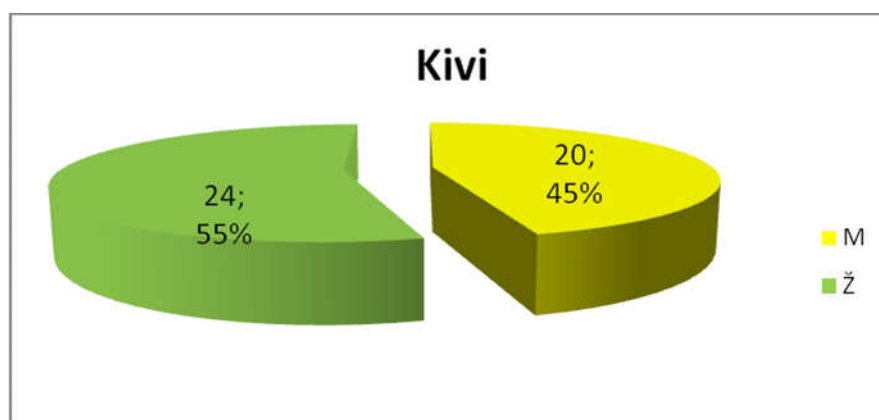
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec IgE-specifični imunoglobulin E, senz.-senzitivnost, spec.-specifičnost, OR-odd ratio, IP- interval poverenja

U tabeli 35 prikazana je senzitivnost **SPT** za alergen soje (0,70), specifičnost je niža (0,20), OR ili šansa da alergija zaista postoji pri pozitivnom rezultatu testa je 0,57 uz interval poverenja 0,34 -0,97. U **PPT** senzitivnost je visoka (0,86), ali je specifičnost izrazito niska (0,06), OR ili šansa da alergija zaista postoji kada je rezultat ovog testa pozitivan je 0,53, uz interval poverenja od 0,24-1,18. **Spec IgE** je pokazao nižu senzitivnost od SPT i PPT (0,45), ali višu specifičnost (0,38), uz OR ili šansu da alergija zaista postoji uz pozitivan rezultat spec IgE 0,50 i uz interval poverenja od 0,31-0,81.

4.6. KIVI

4.6.1. Analizirani parametri prema kliničkoj ekspresiji i polu

Od ukupnog broja dece na alergen kivi je ispitivano je 44 deteta. U pogledu polne strukture distribucija je ravnomerna: bilo je 24 devojčice i 20 dečaka, što je prikazano na grafikonu 31.



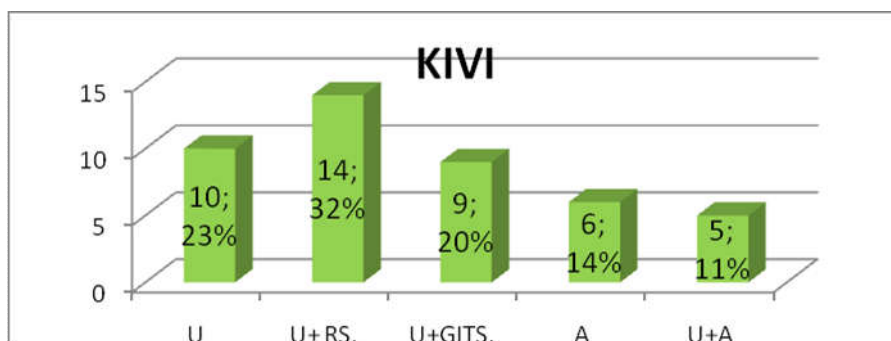
Grafikon 31. Distribucija pacijenata ispitivanih na alergiju na kivi prema polu

Tabela 36. Distribucija učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na kivi

Klinički simptomi	KIVI	%
U	10	22,73
U+RS.	14	31,82
U+GITS.	9	20,45
A	6	13,63
U+A	5	11,37
Ukupno	44	100

U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Učestalost i distribucija kliničkih simptoma ispitivanih za alergiju na kivi prikazana je u tabeli 39 i grafikonu 32. Najveći broj dece imao je urtikariju sa pridruženim respiratornim simptomima 14-oro dece (32%), a zatim urtikariju kao jedini simptom 10 deteta(23%). Svi ostali klinički simptomi su ređe bili zastupljeni.



U-urtikarija; RS-respiratorni simptomi; GITS-gastrointestinalni simptomi; A-angioedem

Grafikon 32. Grafički prikaz distribucije učestalosti kliničkih simptoma u grupi pacijenata ispitivanih na alergiju na kivi

4.6.2. Analiza dijagnostičkih procedura koje su korišćene u radu

Tabela 37. Vrednosti prečnika papule u SPT i PPT ; vrednosti Spec IgE za alergen kivi

		SPT			PPT			IgE		
Alergen	N	X±	SD	Md	X±	SD	Md	X±	SD	Md
KIVI	44	3,32±	1,55	3	4,66±	1,46	5	3,11±	5,79	0,6

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; SD-standardna devijacija; Md-medijana

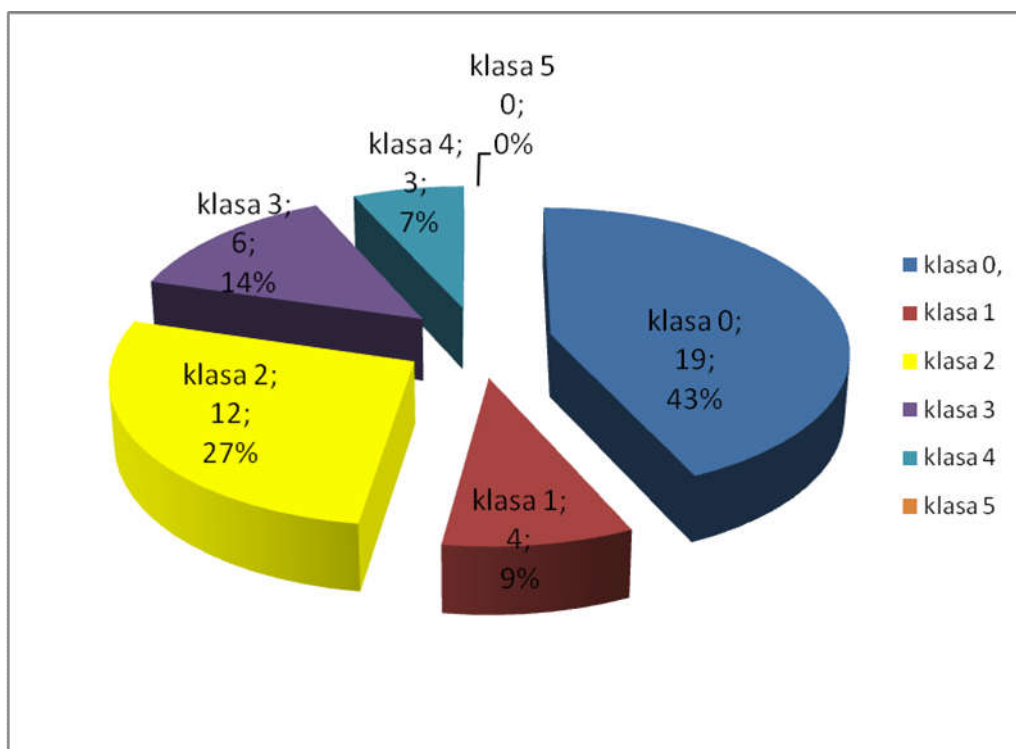
Mann-Whitney-evim testom utvrđeno je da su dobijene statistički značajno veće vrednosti prečnika papule u PPT nego u SPT ($p < 0,001$).

Tabela 38. Distribucija klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na kivi

Povezanost in vivo I in vitro testova na nutritivne alergene kod dece

klase	broj dece	%
klasa 0,	19	43,18
klasa 1	4	9,10
klasa 2	12	27,27
klasa 3	6	13,63
klasa 4	3	6,82
klasa 5	0	0
Ukupno	44	100

Rezultati vrednosti distribucije klasa specifičnog IgE prikazani su u tabeli 38 i grafikonu 33. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 57% ispitanika, a najveći broj dece imao je negativan rezultat, a od pozitivnih rezultata najčešće su klase 2 i 3 ispitivanih na alergiju na kivi .



Grafikon 33. Prikaz klasa specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na kivi

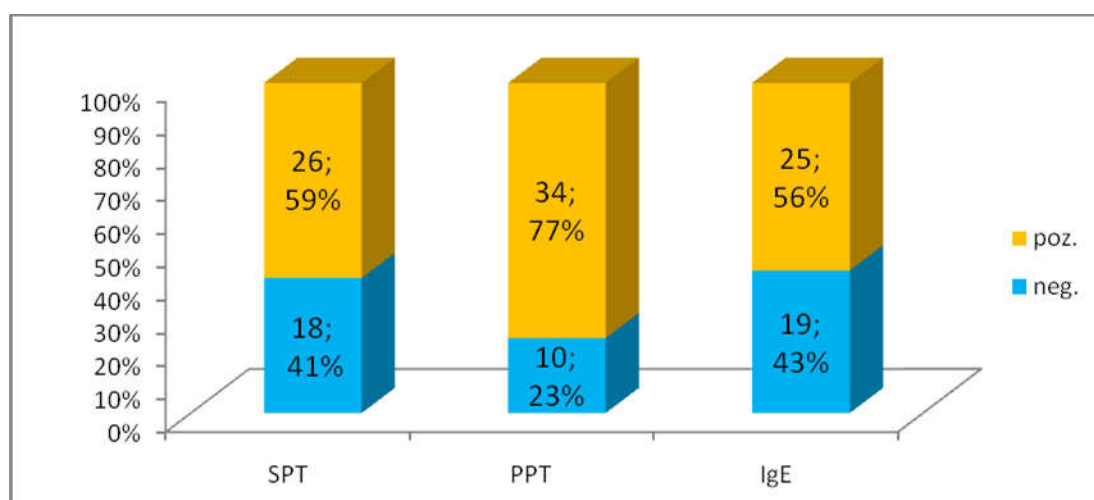
4.6.3. Analiza rezultata dobijena poređenjem testova : SPT, PPT i spec IgE

Tabela 39. Poređenje pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na kivi

KIVI	SPT	%	PPT	%	IgE	%
NEGATIVNI	18	40,91	10	22,73	19	43,18
POZITIVNI	26	59,09	34	77,27	25	56,82
Ukupno	44	100	44	100	44	100

SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E

Rezultati SPT, PPT i spec IgE za alergen kivija prikazani su u tabeli 39 i grafikonu 34. Statistički su značajno zastupljeniji pozitivni rezultati u SPT i PPT ($p < 0,001$). Kada se analiziraju rezultati specifičnog IgE jasno je da su zastupljenije pozitivne vrednosti spec IgE za alergen kivija ($p < 0,001$).



SPT-skin prik test; PPT-prik-prik test; IgE-vrednost specifičnog Iminoglobulina E

Grafikon 34. Grafički prikaz poređenja pozitivnih i negativnih rezultata sva tri testa kod dece ispitivane na alergiju na kivi

Tabela 40. Unakrsno poređenje pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na kivi

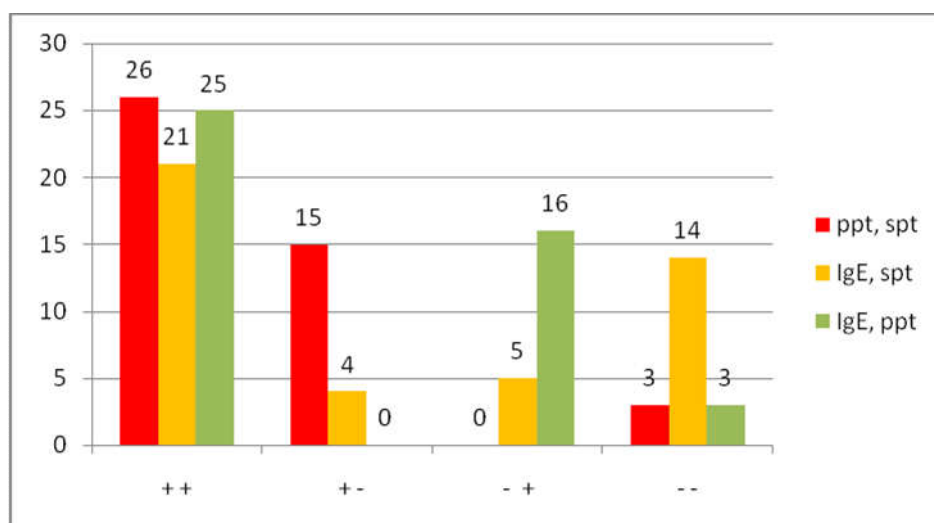
KIVI	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT	26	59,09	15	34,09	0	0,00	3	6,82	44	100,00
IgE, SPT	21	47,73	4	9,09	5	11,36	14	31,82	44	100,00
IgE,PPT	25	56,82	0	0,00	16	36,36	3	6,82	44	100,00

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++oba testa su pozitivna; +- prvi naveden test je pozitivan, a drugi negativan; -+ prvi naveden test je negativan, a drugi pozitivan; -- oba testa su negativna.

U tabeli 40 i grafikonu 35 unakrsno su upoređeni rezultati svaka dva testa. Podudarnost pozitivnih odgovora PPT i SPT bila je kod 26 ispitanika, pozitivan PPT, a negativan SPT desio se kod 15 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT nije zabeležen, a podudarnost negativnih odgovora bila je kod 3 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec. IgE i SPT bila je kod 21 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan SPT bio je kod 4 ispitanika, negativne vrednosti spec IgE, a pozitivan SPT desio se kod 5 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 14 ispitanika.

Podudarnost pozitivnih odgovora spec. IgE i PPT bila je u 25 ispitanika, pozitivne vrednosti spec IgE, a negativan PPT nije zabeležen u nijednom slučaju, negativne vrednosti spec IgE, a pri tom pozitivan PPT bio je kod 16 ispitanika. Podudarnost negativnih odgovora bila je kod 3 ispitanika.



Grafikon 35. Prikaz unakrsnog poređenja pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na kivi

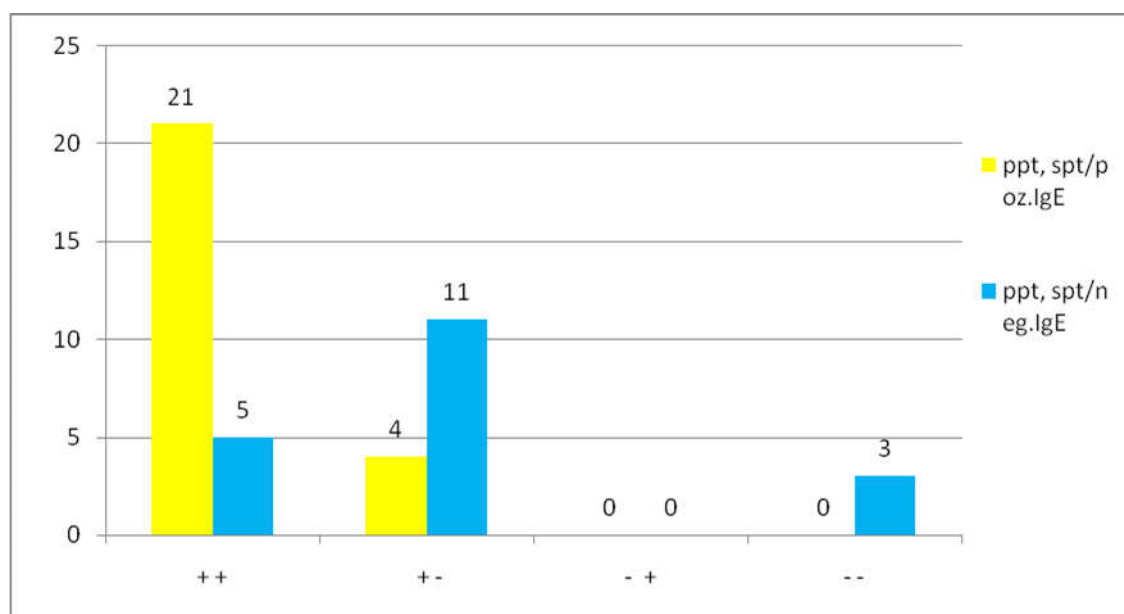
Tabela 41. Poređenje vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

KIVI	++	%	+ -	%	- +	%	--	%	Ukupno	%
PPT,SPT /poz.IgE	21	84,00	4	16,00	0	0,00	0	0,00	25	100,00
PPT,SPT /neg.IgE	5	26,32	11	57,89	0	0,00	3	15,79	19	100,00
UKUPNO	26		15		0		3		44	

PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; -- oba testa su negativna

U tabeli 41 i grafikonu 36 prikazano je poređenje vrednosti PPT i SPT uz pozitivan odnosno negativan specifični IgE. Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz pozitivni spec IgE zabeležene su u 21 ispitanika. Pozitivne vrednosti PPT, a negativne vrednosti SPT desile su se u 4 ispitanika. Nije bilo ispitanika kod kojih je negativna vrednost PPT, a pozitivna vrednost SPT, i pri tom pozitivna vrednost spec IgE, kao što nije bilo ni zajedničkih negativnih rezultata PPT i SPT kod ujedno pozitivnih vrednosti spec IgE.

Pozitivne vrednosti PPT i SPT uz negativni spec IgE, zabeležene su kod 5 ispitanika. Pozitivni PPT, a negativni SPT uz negativne vrednosti spec IgE desio se kod 11 ispitanika, negativan PPT, a pozitivan SPT nije imao nijedan ispitanik, i podudarnost negativnih rezultata bila je kod 3 ispitanika.



PPT-prik-prik test; SPT-skin prik test; IgE-vrednost specifičnog Imunoglobulina E; ++ oba testa su pozitivne; +- prvi navedeni test je pozitivan, a drugi je negativan; -+ prvi navedeni test je negativan, a drugi je pozitivan; - - oba testa su negativna

Grafikon 36. Prikaz poređenja vrednosti PPT i SPT pri pozitivnim odnosno negativnim vrednostima specifičnog IgE

Tabela 42. Prikaz rezultata senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih testova za alergen kivija: SPT, PPT i spec IgE

Alergen	SPT				PPT				IgE			
	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP	senz	spec	OR	95% IP
Kivi	0,59	0,20	0,36	0,19-0,67	0,93	0,06	0,92	0,27-3,11	0,57	0,40	0,87	0,47-1,61

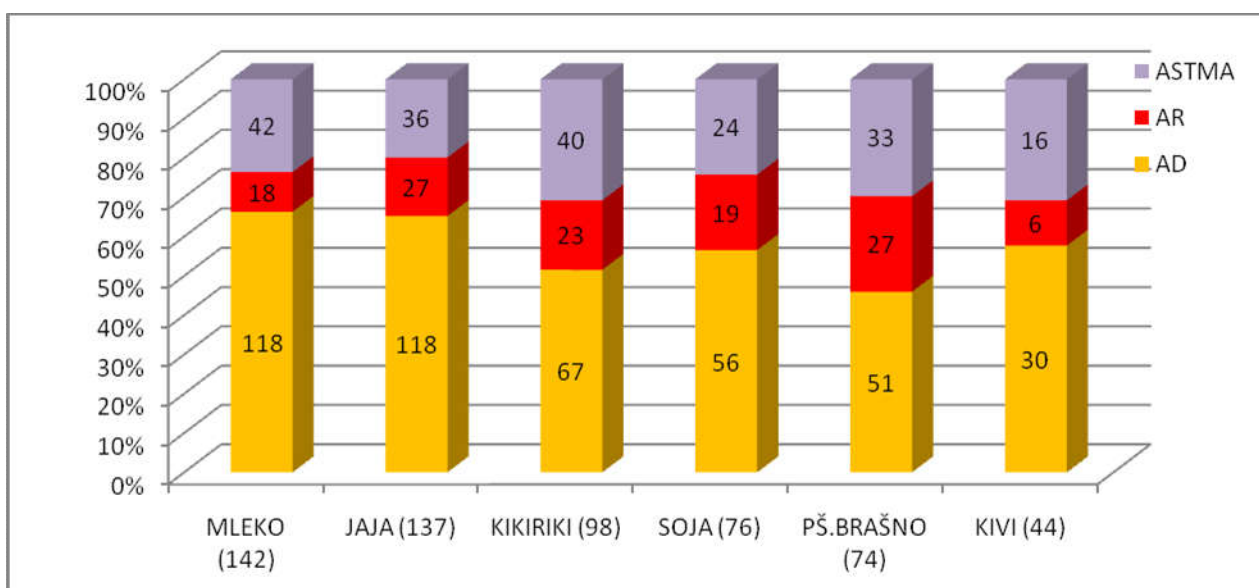
SPT-skin prik test, PPT-prik-prik test, spec IgE-specifični imunoglobulin E, senz.-senzitivnost, spec.-specifičnost, OR-odd ratio, IP-interval poverenja

Na osnovu vrednosti u tabeli 42 jasno je da SPT ima višu senzitivnost (0,59), ali nisku specifičnost (0,20), te je OR ili šansa da alergija zaista postoji u slučaju pozitivnog rezultata 0,36 uz interval poverenja od 0,19-0,67. PPT ima visoku senzitivnost (0,93), ali nisku specifičnost (0,06), OR ili šansa da alergija postoji u slučaju pozitivnog rezultata je 0,92 uz interval poverenja od 0,27-3,11. Spec IgE je pokazao sličnu senzitivnost kao i SPT (0,57), ali višu specifičnost (0,40) od oba kožna testa - SPT i PPT.

4.7 Analiza učestalosti drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata

Tabela 43. Analiza učestalosti drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata

	AD	%	AR	%	ASTMA	%
Mleko (142)	118	83,10	18	12,68	42	29,58
Jaja (137)	118	86,13	27	19,71	36	26,28
Kikiriki (98)	67	68,37	23	23,47	40	40,82
Soja (76)	56	73,68	19	25,00	24	31,58
Pš.brašno (74)	51	68,92	27	36,49	33	44,59
Kivi (44)	30	68,18	6	13,64	16	36,36
Ukupno	440	77,06	120	21,02	191	33,45



Grafikon 37. Grafički prikaz drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata

U tabeli 43 i grafikonu 37 prikazana je učestalost drugih alergijskih bolesti kod pacijenata ispitivanih na postojanje nutritivne alergije.

Pacijenti koji su ispitivani na alergiju na mleko u 83,10% slučajeva imali su i atopijski dermatitis, njih 12,68% imali su i alergijski rinitis, a 29,58% su imali i astmu.

Pacijenti ispitivani na alergiju na belance imali su u 86,13% slučajeva i atopijski dermatitis, 19,71% imalo je i alergijski rinitis, a 26,28% dece imalo je i astmu.

Pacijenti koji su ispitivani na alergiju na kikiriki u 68,37% slučajeva imali su i atopijski dermatitis, njih 23,47% imalo je i alergijski rinitis, a 40,82% dece imalo je i astmu.

Pacijenti koji su ispitivani u pravcu alergije na soju imali su u 73,68% slučajeva i atopijski dermatitis, njih 25% imalo je i alergijski rinitis, a 31,58% dece imalo je i astmu.

Pacijenti koji su ispitivani na alergiju na pšenično brašno u 68,92% slučajeva imali su i atopijski dermatitis, 36,49% ispitanika imalo je i alergijski rinitis, a 44,59% dece imalo je i astmu.

Pacijenti koji su ispitivani u pravcu alergije na kivi imali su u 68,18% slučajeva i atopijski dermatitis, 21,02% dece imalo je i alergijski rinitis, a 33,45% dece imalo je i astmu.

5. D I S K U S I J A

Na osnovu naših saznanja, ovo je prvo istraživanje u Srbiji u kome je ispitivana povezanost dijagnostičkih testova kod dece sa sumnjom na nutritivnu alergiju. Istraživanje je obuhvatilo 571 dete sa sumnjom na alergiju na hranu.

Glavno ograničenje našeg istraživanja predstavlja to što nismo radili testove provokacije iz etičkih razloga, a oni su zlatni standard za postavljanje dijagnoze nutritivne alergije. S druge strane, naša težnja je da se ostali testovi, bilo zajedno ili svaki ponaosob mogu koristiti sa većom sigurnošću za postavljanje dijagnoze nutritivne alergije. Tako bi se izbegla potreba za provokacionim testovima i smanjila eventualna opasnost od ozbiljnih i životno-ugrožavajućih reakcija na hranu tokom provokacije.

Prvi deo istraživanja se odnosi na alergiju na proteine kravljeg mleka. Testovima smo pokušali da dokažemo postojanje nutritivne alergije na mleko kod 142 deteta. U ispitivanoj grupi bilo je neznatno više dečaka 72 (51%), nego devojčica 70 (49%). U Danskoj studiji - DARC (The Danish Allergy Research Centre) ispitivano je 562 deteta na više nutritivnih alergena kao i na mleko i bilo je 50,7% dečaka(279).

U studiji Calvani Mauro, koja je upoređivala razlike između rezultata dobijenih upotrebom komercijalnih ekstrakata i sveže hrane, učestvovalo je 104 deteta: 33 devojčice i 71 dečak(280).

U studiji Davida M. Fleischera i saradnika ispitivano je 512 deteta sa dokumentovanom ili sumnjivom alergijom na mleko, jaja i kikiriki a od toga je bilo u ukupnom uzorku 74,2% dečaka, a ispitivanih na mleko 45,8% dečaka(281).

Paolo Meglio je u studiji IgE posredovane alergije na kravlje mleko obuhvatio 21 dete i od toga 15 dečaka i 6 devojčica(282).

U našoj studiji najveći broj dece imao je urtikariju uz gastrointestinalne simptome 42 ispitanika (29,58%). Urtikarija kao jedini simptom nutritivne alergije na mleko javila se u 38 ispitanika (26,76%). Angioedem je bio prisutan u 23 ispitanika (16,20%). Urtikarija sa respiratornim simptomima javila se kod 22 ispitanika (15,49%). Urtikarija udružena sa angioedemom bila je simptom kod 17 ispitanika (11,97%).

Studije Walker-Smitha i Carla Caffarelija i saradnika ističu značajnost gastrointestinalnih tegoba - dijareja i povraćanje kod dece sa alergijom na mleko (283,284)

U studiji Oranje AP i saradnika iz 1994.godine opisan je IgE posredovan kontakt urtikarija sindrom kao manifestacija nutritivne alergije kod dece sa atopijskim dermatitisom(285). U prošlosti je alergijska kontaktna urtikarija na proteine kravljeg mleka (ali i na jaja i koštunjavo voće) istraživana samo kod dece sa atopijskim dermatitisom, a pozitivna kožna reakcija je objašnjena prodorom alergena kroz oštećenu kožu. Međutim, Vered Schichter-Konfino i saradnici su, u već pomenutoj studiji, ispitivali decu alergičnu na proteine kravljeg mleka sa i bez dijagnoze atopijskog dermatitisa i dokazali da je urtikarija najuobičajeniji simptom nutritivne alergije na kravlje mleko bez obzira na postojanje atopijskog dermatitisa kao komorbiditeta(286).

Studija Kate Maslin i saradnika u Velikoj Britaniji ispitivala je šta se dešava nakon uvođenja mleka u ishranu u kasnijem uzrastu, oni su kao najčešći simptom prijavili povraćanje kod 59,4% ispitanika, a uzrast dece bio je od 7-13 godina (287).

Meglio i saradnici su radili na protokolu za desenzibilizaciju dece sa IgE posredovanom alergijom na proteine kravljeg mleka i, bez obzira na mali broj ispitanika 15 - prijavili su sledeće prisutne simptome: pruritus, eritem, angioedem, perioralni dermatitis, atopijski dermatitis, povraćanje, abdominalni bol, dijareju, konjuktivitis, rinitis, astmu i anafilaksu(282).

U istraživanju Sheka i saradnika pacijenti sa IgE posredovanom alergijom na proteine kravljeg mleka su imali čitav spektar tegoba: urtikariju, pogoršanje atopijskog dermatitisa, povraćanje, dijareju, otežano disanje, otok larinksa i/ili hipotenziju i kardiovaskularni kolaps (288).

Širok spektar simptoma nutritivne alergije na proteine kravljeg mleka kod dece često se komentariše i u odnosu na uzrast. U najranijem dobu simptomi su najčešće lokalizovani u gastrointestinalnom traktu (tzv.gastrointestinalna alergija) u oko 60% pacijenata, ali je prisutna i urtikarija u oko 50-60% pacijenata i simptomi od strane respiratornog trakta u oko 20-30% pacijenata(289).

Mauro i saradnici su uradili studiju poređenja između kožnog testa sa komercijalnim ekstraktima mleka i kožnog testa sa svežim mlekom i provokacije i objavili sledeće kliničke simptome: kožne promene 77,8%, gastrointestinalni simptomi 46,1%, respiratorni simptomi 13,4% i anafilaksa 0,9%(280).

Analizirajući dijagnostičke procedure koje su korišćene u dokazivanju alergije na proteine kravljeg mleka za pozitivan rezultat u skin prik i prik-prik testu uzeta je veličina papule od 3 mm, što je u skladu sa literaturom(290,291,292,293,294). U našoj studiji srednja vrednost prečnika papule u SPT bila je 3,31, sa SD(standardna devijacija) 1,26 i medijanom 3. Srednja vrednost prečnika papule u PPT bila je 4,69 sa SD 1,88 i medijanom 5. Statistički su značajno veće vrednosti prečnika u PPT nego u SPT($p < 0,001$), a to je u skladu sa podacima u studiji Rance i saradnika(295). U mnogim studijama određivana je cut-off ili granična vrednost koja se uzima kao verovatna alergija na komercijalni ekstrakt hrane ili svežu ispitivanu hranu. Garcia-Ara i saradnici su takođe uzeli 3mm za cut-off vrednost u dokazivanju alergije na mleko, dok su Eingmann i Sampson koristeći komercijalne ekstrakte uzeli da je cut-off vrednost veća od 5 mm(296,297). Sporik i saradnici su ispitivali osetljivost komercijalnim ekstraktom kravljeg mleka i dali rezultate da dijametar papule u SPT treba da bude veći od 8 mm za decu stariju od dve godine tj. veći od 6 mm za decu mlađu od 2 godine(298). Naravno, mora se naglasiti da su sve vrednosti papula u kožnom testu, tj njihova veličina, analizirane i evaluirane na osnovu otvorene provokacije hranom.

Srednja vrednost specifičnog IgE u dece ispitivane na alergiju na proteine kravljeg mleka bila je 4,06 kU/l, sa SD 11,07 i Md 0,9. Što se tiče distribucije klasa vrednosti su sledeće: vrednost ispod 0,35 kU/l imalo je 54 deteta ili 38,03%, klasu 1 imalo je 14 deteta ili 9,86%, klasu 2 imalo je 37 deteta ili 26,06%, klasu 3 imalo je 29 deteta ili 20,42%, klasu 4 imalo je 6 deteta ili 4,23% i klasu 5 imalo je dvoje dece ili

1,41%. Najviše dece ispitivane na alergiju na mleko imalo je klasu 2 i klasu 3 specifičnog IgE. U literaturi se pominju vrednosti koje su približne 95% PPV za mleko: više ili jednako 15 kU/l za decu stariju od dve godine i 5 kU/l za decu mlađu od dve godine (299). U Brazilskoj studiji ispitivano je 123 deteta na alergiju na mleko i cut-off vrednost je bila 3,06 kU/l. U studiji Perry TT određivan je najniži nivo vrednosti za spec IgE - 2 kU/l pri kojoj bi provokacija hranom bila negativna(300).

U brojnim radovima određivana je vrednost specifičnog IgE uz PPV (pozitivnu prediktivnu vrednost). Sampson je 1997. godine analizirao 109 pacijenata uzrasta od 6 meseci do 18 godina i vrednost spec.IgE bila je 32 kU/l sa 95% PPV, a 2001 godine radio je studiju sa 62 pacijenta uzrasta od 3 meseca do 14 godina, a vrednost spec. IgE bila je 15 kU/l sa 95%PPV (301,302). U Španskoj studiji Garsia-Ara i saradnika iz 2001.godine analizirano je 170-oro dece uzrasta do godinu dana i dobijena je vrednost od 2,5 kU/l za spec.IgE sa PPV od 90% tj. 5 kU/l za spec. IgE sa PPV od 95% (303). Ista grupa autora je 2004. godine ispitivala 66 deteta različitih uzrasta: deca od 13-18 meseci imala su srednju vrednost spec. IgE 1,5 kU/l, deca od 19-24 meseca imala su srednju vrednost spec.IgE 6 kU/l, dok su deca od 25-36 mneseci imali srednju vrednost spec.IgE 14 kU/l, sa PPV od 90% za sve pomenute uzraste (304). Jasno je da uzrast bitno utiče na vrednost specifičnog IgE. Roehr i saradnici su u Nemačkoj 2001.godine ispitivali 98 deteta uzrasta od 2 meseca do 11,2 godine i dobili vrednost od 0,35 kU/l za spec.IgE uz PPV 100% (305). Celik-Bilgli i saradnici su u Nemačkoj 2005.godine analizirali vrednosti spec.IgE kod 397 deteta i za decu mlađu od godinu dana dobili vrednost 25,8 kU/l, a za decu od godinu dana do 16 godina vrednost je bila 88,8 kU/l uz PPV od 90% PPV (306). Komata i saradnici su ispitivali 2007.godine 861 dete u Japanu i dobili sledeće vrednosti za spec.IgE: za decu uzrasta do godinu dana 5,8 kU/l, za decu uzrasta godinu dana 38,6 kU/l, a za decu stariju od 2 godine 57,3 kU/l uz 95% PPV (307). Kim i saradnici su u Koreji 2015.godine uradili studiju sa 225 deteta i dobili vrednosti spec.IgE za decu do 2 godine 31,4 kU/l, a za stariju decu od 2 godine 10,1 kU/l uz PPV 90% (308). Iz navedenih podataka se može zaključiti da se vrednosti specifičnog IgE veoma razlikuju od studije do studije.

Analizirajući rezultate dobijene poređenjem sva tri testa u ispitivanju alergije na mleko SPT je dao 109 (76,76%) pozitivnih i 33 (23,24%) negativna rezultata; PPT je dao 130 (91,55%) pozitivnih i 12 (8,45%) negativnih rezultata. Specifični IgE je dao 88 (61,97%) pozitivnih i 54 (38,03%) negativna rezultata.

Unakrsnim poređenjem pozitivnih i negativnih rezultata svaka dva testa kod dece ispitivane na alergiju na mleko dobili smo sledeće rezultate: PPT i SPT su imali pozitivne rezultate u 108 (76,06%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT je bio negativan u 22 (15,49%) deteta, PPT je bio negativan, a SPT pozitivan u jednom (0,70%) slučaju, dok su u 11 (7,75%) deteta oba testa bila negativna. Specifični IgE i SPT su imali pozitivne rezultate kod 78 (54,93%) deteta, pozitivan spec. IgE, a negativan SPT bio je u 10 (7,04%) deteta, kod 31 (21,83%) deteta spec IgE bio je negativan, a SPT pozitivan i kod 23 (16,20%) deteta oba testa su bila negativna. Specifični IgE i PPT su bili pozitivni u 88 (61,97%) deteta, nije bilo slučajeva da je specifični IgE pozitivan, a PPT negativan, kod 42 (29,58%) deteta spec.IgE je bio negativan, a PPT pozitivan i u 12 (8,45%) deteta oba testa su bila negativna.

Upoređivali smo vrednosti PPT i SPT kada je i spec IgE pozitivan: kod 78 (88,64%) deteta sva tri testa su bila pozitivna. Kod 10 (11,36%) deteta PPT je bio pozitivan, a SPT negativan uz istovremeno pozitivne vrednosti spec. IgE. Nije bilo pacijenata kod kojih je PPT bio negativan, a SPT pozitivan, kao i spec IgE i nije bilo pacijenata kod kojih su oba testa, SPT i PPT bili negativni uz pozitivnu vrednost spec IgE. Poredili smo vrednosti PPT i SPT i pri negativnom spec.IgE: oba testa i PPT i SPT su bili pozitivni kod 30 (55,56%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 12-oro (22,22%) dece. Bilo je samo jedno dete (1,85%) kod koga je PPT bio negativan, a SPT pozitivan uz negativan spec.IgE i kod 11 deteta (20,37%) su sva tri testa bila negativna, što iziskuje test provokacije u ovim slučajevima.

Kod 78 pacijenata kod kojih su sva tri testa bila pozitivna možemo zaključiti da se radi o nutritivnoj alergiji na proteine kravljeg mleka i mogli bismo izbeći provokaciju hranom. Cut-off vrednosti mogu pomoći u odlučivanju da li je neophodno uraditi provokaciju hranom, ali u studijama se nisu tako često podudarali rezultati za cut-off vrednosti sa rezultatima provokacije (280,309).

U pogledu senzitivnosti i specifičnosti svakog posebno od ispitivanih testova na alergiju na mleko: za SPT senzitivnost je bila 0,77, a specifičnost 0,21 uz šansu za postojanje alergije na mleko od 0,85 uz IP(0,55-1,32). Za PPT senzitivnost je bila visoka 0,92 sa niskom specifičnošću 0,06 i šansom za postojanje alergije od 0,67 uz IP(0,34-1,34). Specifični IgE je imao najnižu senzitivnost 0,62, ali najvišu specifičnost 0,41 od sva tri testa i najveću šansu da alergija postoji 1,11 uz IP(0,76-1,62). Meglio je 1989.g. određivao senzitivnoast i specifičnost testova za alergiju na kravlje mleko: za SPT senzitivnost je bila 0,88, a specifičnost 0,30. Za spec IgE senzitivnost je bila 0,44, a specifičnost 0,66 (310).

Drugi deo istraživanja se odnosi na alergiju na proteine belanca - jaja. Analizirali smo 137 deteta sa sumnjom na nutritivnu alergiju na belance. U ispitivanoj grupi bilo je 70(51%) dečaka i 67(49%) devojčica.

U pomenutoj studiji Fleischera i saradnika od 512 deteta koji su ispitivani, 29,9% je bilo dečaka, 31,1% je bilo devojčica(281).

Studija Osterballe i saradnika analizirala je hipersenzitivnost na uobičajene alergene hrane, učestvovalo je 898 deteta: 486 deteta uzrasta tri godine - 245 dečaka; 111 deteta mlađih od 3 godine - 56 dečaka; 301 dete starije od 3 godine - 153 dečaka(311).

Perackis i saradnici su ispitivali validnost skin prik testa na jaje, da li celo ili samo belance, i od 45 deteta koji su učestvovali bilo je 27 dečaka i 18 devojčica(312)

U 90% slučajeva dece alergične na jaja javlja se urtikarija, pogoršanje ekcema, gastrointestinalne tegobe u smislu povraćanja i loših stolica u 40-50%, a anafilaktička reakcija nije tako česta(313,314). Ozbiljnost alergijske reakcije je često povezana sa astmom. U retkim slučajevima jaje može biti uzrok fatalne reakcije po tipu anafilakse. Jaje je jedan od najčešćih alergena koji izaziva ne IgE posredovane alergijske reakcije(315,316).

Naši podaci pokazuju da je urtikarija najčešća klinička ekspresija nutritivne alergije na jaja (34 ili 24,82% dece). Međutim, isti broj dece imao je i udruženu urtikariju

sa gastrointestinalnim tegobama (34 ili 24,82%). Urtikariju sa udruženim respiratornim simptomima imalo je 28 ili 20,44% dece. Urtikariju sa angioedemom imalo je 21 dete tj. 15,33%. Angioedem, kao izolovan simptom, javio se kod 20 ili 14,60% dece.

Kao i za proteine kravljeg mleka i za belance je uzeta pozitivna vrednost od 3 mm u skin prik i u prik-prik testu(290,291,292,293,294). Srednja vrednost prečnika papule u SPT u našim rezultatima bila je 3,72 mm sa SD 1,04 i medijanom 4. U PPT srednja vrednost papule bila je 4,85mm sa SD 1,83 i medijanom 5. Postoji statistički značajna razlika u korist vrednosti papule u PPT ($p < 0,001$), kao i u radu Rance i saradnika(295). Kao što smo pomenuli za mleko, i za jaja je u radovima određivana granična vrednost koja je verovatna u pogledu pozitivne provokacije hranom. Alvaro i saradnici su analizirali 154 deteta u Španiji, senzibilisanih na belance i dobili rezultat da papula od 8 mm ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 94% da će i provokacija hranom(belancetom) biti pozitivna(317). Sporik je, zajedno sa saradnicima, ispitivao i osetljivost komercijalnim ekstraktom belanca i dobio sledeće rezultate: dijametar papule u SPT treba da bude veći ili jednak 5 mm za decu mlađu od 2 godine i veći ili jednak 7 mm za decu stariju od 2 godine kada se očekuje pozitivan test provokacije(318).

Srednja vrednost specifičnog IgE kod dece ispitivane na nutritivnu alergiju na belance iznosila je 6,76 kU/l sa standardnom devijacijom 18,05 i medijanom 1,1. U pogledu distribucije klasa rezultati su sledeći: manje od 0,35 IU/l imalo je 42 deteta ili 30,66%, klasa 1 određena je kod 12 deteta ili 8,76%, klasa 2 bila je kod 46 deteta ili 33,58%, klasu 3 imalo je 25 deteta ili 18,25%, klasu 4 imalo je 7 deteta ili 5,11% i klasu 5 imalo je petoro dece ili 3,65%. Pozitivnu vrednost određivanog specifičnog IgE imalo je 69,34% dece, a najviše njih imalo je klasu 2.

Podaci iz literature pokazuju da je vrednost spec. IgE od 7 kU/l predstavljena kao dijagnostička tačka odluke u smislu poklapanja sa testom provokacije(319). Međutim pozitivne prediktivne vrednosti za specifični IgE se veoma razlikuju od studije do studije kao i od perioda i uzrasta dece koja su ispitivana: Sampson je ispitivao 1997.g. 126 deteta uzrasta od 6 meseci do 18 godina i odredio najnižu vrednost za spec IgE od 6 kU/l za 95% PPV(pozitivna prediktivna vrednost)(301), 2001 ispitivao je 75 deteta uzrasta od 3 meseca do 14 godina: spec IgE 7 kU/l za 95% PPV (302).

Boyano-Martinez je 2001 godine ispitivao 81 dete u Španiji mlađe od 2 godine i odredio vrednost od 0,35 kU/l za 94% PPV (320). Roehr je u Nemačkoj analizirao 98 deteta sa alergijom na belance uzrasta od 2 meseca do 11,2 godine i dao rezultat od 17,5 kU/l (305). Boyano-Martinez je 2002 godine analizirao decu uzrasta od 11-24 meseca, njih 58 i dobio vrednost 1,98 kU/l (321). U Danskoj studiji ispitivano je 56 deteta, Osterballe je 2003.godine, za decu mlađu od 2 godine dobio vrednost 1,5, a za stariju od 2 godine 1,3 kU/l za 95% PPV (322). U Nemačkoj studiji Celik-Bilgili 2005.godine analizirano je 227 deteta sa alergijom na belance uz 95% PPV i dobijeni rezultati su: kod dece mlađe od 1 godine 10,9 kU/l, a za dece stariju od godinu dana 13,2 kU/l (306). Komata je 2007. godine u studiju uključio 764 deteta iz Japana i određivao vrednosti za 95% PPV: mlađi od godinu dana 13,0 kU/l, uzrast godinu dana 23,0 kU/l, stariji od 2 godine 30,0 kU/l (307). Ando je u Japanu 2008. godine analizirao 108 deteta uzrasta od 14 meseci do 13 godina i dao vrednost 7,4 kU/l za 95% PPV (323). Kim je 2015. u Koreji studirao grupu dece, njih 273, za 95% PPV i dobio je vrednosti za decu mlađu od 2 godine 22,9%, a za stariju decu od 2 godine 28,1% (308). Ova šarenolikost vrednosti jasno ukazuje da brojni parametri (uzrast, podneblje, vreme uzorkovanja) imaju uticaj na vrednost specifičnog IgE.

Poređenjem rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na belance SPT je dao 128 (93,43%) pozitivnih i 9 (6,57%) negativnih rezultata; PPT je dao 136 (99,27%) pozitivnih i samo 1 (0,73%) negativan rezultat. Određivanje specifičnog IgE dalo je 95 (69,34%) pozitivnih i 42 (30,66%) negativna rezultata.

Unakrsno smo upoređivali svaka dva testa u ispitivanoj alergiji na belance: PPT i SPT su bili pozitivni u 127 (92,70%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan u 9 (6,57%) deteta, kod samo jednog deteta (0,73%) je PPT bio negativan uz pozitivan SPT; nije bilo dece kod kojih je postojala podudarnost negativnih rezultata. Kod 90-oro dece (65,69%) postoji podudarnost pozitivnih rezultata specifičnog IgE i SPT; pozitivan spec.IgE, a negativan SPT bio je kod 5 (3,65%) deteta, negativan IgE, pozitivan SPT imalo je 38-oro dece (27,74%); podudarnost negativnih rezultata bila je u 4 (2,92%) deteta. Specifični IgE i PPT su bili pozitivni u 95 (69,34%) deteta, nije bilo slučajeva da

je spec. IgE pozitivan, a PPT negativan; 41 dete (29,93%) je imalo pozitivan PPT, a negativan spec. IgE; kod samo jednog deteta (0,73%) su oba testa bila negativna.

Poređenje vrednosti PPT i SPT pri ujedno pozitivnoj vrednosti spec IgE pokazalo je da su 90 (94,74%) deteta imali sva tri testa pozitivna. Kod petoro dece (5,26%) PPT je bio pozitivan, a SPT negativan uz istovremeno pozitivan spec.IgE. Nije bilo pacijenata sa negativnim PPT, a pozitivnim SPT i vrednostima spec.IgE, kao što nije bilo ni dece sa negativnim testovima SPT i PPT, a pozitivnim IgE. PPT i SPT su bili pozitivni, a spec. IgE negativan kod 37(88,10%), 4 deteta (9,52%) imalo je pozitivan PPT, a negativan SPT, kod jednog (2,38%) deteta PPT je bio negativan, a SPT pozitivan i nije bilo dece kod kojih su sva tri testa bila negativna.

Kod 90 pacijenata podudaraju se pozitivni rezultati u sva tri testa i to su deca koja ne bi morala da se podvrgnu provokaciji.

U pogledu senzitivnosti i specifičnosti svakog testa ponaosob za ispitivanje nutritivne alergije na belance: SPT je imao senzitivnost 0,93, a specifičnost 0,25 uz šansu za postojanje alergije ili OR 4,62 uz IP(2,29-9,32). PPT je imao visoku senzitivnost 0,99, a nisku specifičnost 0,06 i šansu za postojanje alergije 11,36 uz veći interval poverenja IP(1,55-83,15), što ukazuje na oprez prilikom korišćenja samo ovog testa za donošenje odluke o postojanju alergije. Spec.IgE je imao senzitivnost 0,69, a specifičnost 0,42 uz šansu za alergiju ili OR 1,65 uz IP(1,11-2,46).

Treći deo istraživanja odnosi se na alergiju na kikiriki. Od ukupnog broja dece alergija na kikiriki ispitivana je kod 98 deteta. Bilo je 50 (51,02%) dečaka i 48 (48,98%) devojčica.

U studiji Agabriela i saradnika ispitivano je 181 dete na alergiju na kikiriki u kojoj je bilo 124 dečaka(324). U studiji Wilma J van Veen i saradnika učestvovalo je 280 deteta, a od toga 183 dečaka(325). U Danskoj studiji (The Danish Allergy Research Centre - DARC), koja je ispitivala senzibilizaciju na mleko, jaja i kikiriki, inicijalno je bilo 562 deteta, od toga 285 dečaka(279). U studiji Hye-Young Kima i saradnika ispitivana je dijagnostička vrednost specifičnog IgE za kikiriki, učestvovalo je 22 dečaka i 26 devojčica(326).

Alergijske reakcije na kikiriki su raznovrsne, a neretko fatalne tj. životno ugrožavajuće(327). Svi ostali aspekti kliničke ekspresije nutritivne alergije na kikiriki su prisutni (kožni, gastrointestinalni, respiratorni) (328).

U našim podacima je pojava urtikarije (24 ili 24,49% dece) i angioedema (23 ili 23,47% dece) gotovo ujednačena, kako kao posebna tako i kao udružena klinička ekspresija (20 ili 20,41% dece). Urtikarija sa respiratornim simptomima se javila u 18 ili 18,37% dece i urtikarija udružena sa gastrointestinalnim simptomima bila je prisutna u 13 ili 13,27% dece.

U studiji Hye-Young Kima i saradnika analizirano je 48 dece sa suspektom alergijom na kikiriki od kojih je 22 bilo pozitivno na provokaciju. Kod njih je najčešći klinički simptom bio urtikarija i raš po koži u 100% slučajeva, nakon toga slede respiratorni simptomi u 27,3% dece, zatim gastrointestinalni simptomi u 13,6% dece i kardiovaskularni u 4,5% dece. Sveukupno, 31,8% dece je imalo reakcije dva ili više sistema organa (326).

U DARC (The Danish Allergy Research Centre) studiji koja je obuhvatila decu rođenu u Danskoj Univerzitetnoj bolnici u Odensi od 1998-1999.godine praćena je između ostalog i hipersenzitivnost na mleko, jaje i kikiriki i klinička ekspresija je bila pruritus u 100% slučajeva, urtikarija u 25% slučajeva, gastrointestinalne tegobe u 75% slučajeva, a disajne tegobe u 25% slučajeva(279).

U pomenutoj studiji Agabriela i saradnika klinička ekspresija nutritivne alergije bila je lokalna i sistemska urtikarija, angioedem, otok larinksa, povraćanje, nosna sekrecija, kašalj, sviranje u grudima ili anafilaksa (324).

U studiji Kinga i saradnika, u kojoj je ispitivano 46 deteta sa alergijom na kikiriki najčešći simptom bio je angioedem 43%, zatim otežano disanje 39%, urtikarija 37% i mučnina i povraćanje u 24% slučajeva(329).

U analiziranju rezultata kožnih testova uzeta je pozitivna vrednost od 3 mm. Srednja vrednost prečnika papule u SPT bila je 3,72 mm sa SD 2,52 i medijanom 3, dok je u PPT srednja vrednost bila 4,87 mm sa SD 3,13 i medijanom 4,5. Kao i za mleko i

balance statistički je značajno veća papula u PPT nego u SPT ($p < 0,001$). Već pomenuta studija Sporika i saradnika demonstrirala je da test provokacije ne može biti negativan ako je veličina papule u kožnom testu za kikiriki 8 mm kod dece starije od 2 godine ili 4 mm kod dece mlađe od 2 godine(318). Rance i saradnici su dali cut-off ili graničnu vrednost za SPT veću ili jednaku 16 mm koja je 100% specifična u studiji 363 deteta koji su bili alergični između ostalog i na kikiriki(330). Kagan i saradnici su ispitivali 47 deteta sa pozitivnim SPT na kikiriki i našli da rezultat od 13 mm za SPT ima specifičnost od 100%. (331). Sve vrednosti kožnih testova i njihova sigurna pozitivnost u pomenutim studijama poređeni su na osnovu testova provokacije.

Srednja vrednost specifičnog IgE kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki bila je 2,66 kU/l sa standardnom devijacijom 5,72 i medijanom 0,3. U pogledu distribucije klasa vrednost ispod 0,35 kU/l imalo je 50-oro dece ili 51,02%, klasu 1 imalo je 12 deteta ili 12,25%, klasu 2 imalo je 16 deteta ili 16,33%, klasu 3 imalo je 17 deteta ili 17,34%, klasu 4 imalo je 3 deteta ili 3,06% i nije bilo dece sa klasom 5 među ispitanicima. Najveći broj dece imao je vrednost spec.IgE ispod 0,35 kU/l. Pozitivne vrednosti spec IgE zabeležene su u 49%, a najviše je bilo onih sa klasom 2 i 3. U studiji Wanga i Sampsona iz 2015. godine preporučene su prediktivne vrednosti spec IgE za decu stariju od dve godine-14 kU/l(332). U studiji Rachel Petersa i saradnika, koji su analizirali decu sa prethodnom alergijskom reakcijom na kikiriki, ustanovili su vrednost od 1kU/l za spec.IgE sa 95% PPV(333). Rance i saradnici su 2002.godine, kombinujući kožne i testove specifičnog IgE, dali rezultat od 57 kU/l za kikiriki sa 100% prediktivnom tačnošću za pozitivnost testa (330). U studiji Wainsteina i saradnika vrednost od 10 kU/l data je kao 100% specifična za pozitivnu provokaciju kikirikijem(334). Sporik i Sampson su dali vrednost od 14 kU/l ili veću kao 95% pozitivnu prediktivnu vrednost(298,301).

Analiza rezultata poređenja sva tri testa u dijagnostikovanju alergije na kikiriki dala je sledeće rezultate: U SPT bilo je 69(70,4%) pozitivnih i 29(29,6%) negativnih rezultata; u PPT bilo je 86(87,75%) pozitivnih i 12(12,25%) negativnih rezultata. Specifični IgE je imao 48(48,98%) pozitivnih i 50(51,02%) negativnih rezultata.

Unakrsno poređenje rezultata testova kod dece ispitivane na alergiju na kikiriki pokazalo je sledeće: PPT i SPT su imali pozitivne rezultate u 66(67,35%) ispitanika,

PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 20(20,41%) ispitanika, PPT je bio negativan, a SPT pozitivan kod 3(3,06%) ispitanika, a podudarnost negativnih testova bila je kod 9(9,18%) ispitanika. Specifični IgE i SPT bili su pozitivni u 41(41,84%) ispitanika, pozitivan spec. IgE, a negativan SPT bio je kod 7(7,14%) ispitanika, negativan spec.IgE, a pozitivan SPT imalo je 28(28,57%) ispitanika i oba testa su bila negativna u 22(22,45%) ispitanika. Specifični IgE i PPT bili su pozitivni kod 48(48,98%) ispitanika, nije bilo slučajeva da je spec.IgE pozitivan, a PPT negativan, spec.IgE negativan, a PPT pozitivan imalo je 38(38,78%) ispitanika i kod njih 12 su oba testa bila negativna.

Poređenjem vrednosti PPT i SPT kada je i spec.IgE pozitivan dobili smo sledeće rezultate: sva tri testa su bila pozitivna kod 41(85,42%) deteta, 7-oro dece (14,58%) imalo je PPT pozitivan, a SPT negativan. Nije bilo dece kod kojih je PPT negativan, a SPT pozitivan, niti je bilo slučajeva da su oba testa negativna, a spec.IgE je pozitivan. Poređenjem vrednosti PPT i SPT kada je spec.IgE bio negativan dobili smo ove rezultate: oba testa, PPT i SPT su bili pozitivni kod 25(50%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 13(26%) deteta, troje dece (6%) je imalo negativan PPT, a pozitivan SPT i 9-oro dece (18%) je imalo oba testa negativna, što iziskuje test provokacije.

U slučajevima gde su sva tri testa pozitivna, kod 41 deteta, možemo govoriti o nutritivnoj alergiji, a bez neophodnosti provokacije.

U odnosu na senzitivnost i specifičnost rezultati su sledeći: u SPT senzitivnost je 0,70, a specifičnost 0,20, a šansa da alergija zaista postoji ili OR je 0,58 sa intervalom poverenja 0,36-0,94 kada je test pozitivan. U PPT senzitivnost je viša 0,88, a specifičnost niska 0,05 dok je OR ili šansa za alergiju 0,41 uz IP 0,20-0,82. Specifični IgE je imao najnižu senzitivnost 0,49 i osrednju specifičnost 0,38 sa OR ili šansom za postojanje alergije od 0,59 uz IP 0,39-0,91.

Četvrti deo istraživanja odnosi se na alergiju na pšenično brašno zbog koje je analizirano 74 deteta. Bilo je 30(41%) devojčica i 44(31,82%) dečaka.

U literaturi nema podataka o polu dece koja su ispitivana na alergiju na pšenično brašno.

Klinička ekspresija alergije na pšenično brašno je raznolika.

Najčešći simptom nutritivne alergije na pš.brašno je atopijski ekcem/dermatitis sindrom (AEDS) kod dece(335,336). Kod odraslih najčešći simptom je od pšenice zavisna, a naporom izazvana anafilaktička reakcija(337,338).

Naši podaci pokazuju da su deca sa nutritivnom alergijom na pšenično brašno najčešće imala urtikariju(24 ili 32,43% dece), ali i gastrointestinalne simptome uz urtikariju (15 ili 20,27% dece) i angioedem(14 ili 18,92% dece). Urtikarija udružena sa respiratornim simptomima javila se u 13 ili 17,57% dece, a urtikarija sa angioedemom u 8 ili 10,81%.

U radu Stevena Sieversa i saradnika od 106 dece, ispitivane na alergiju na pšenično brašno, prijavljeni su brojni simptomi urtikarija, povraćanje, vizing, pogoršanje ekcema(339).

U podacima iz literature simptomi su najčešće vidljivi na koži u 86,4% slučajeva(73,3% atopijski dermatitis i 13,1% urtikarija) i gastrointestinalni simptomi u 13,4%(10,5% dijareja i 2,6% povraćanje) mada se pominju i respiratorni simptomi(340)

Analiza rezultata kožnih testova, sa pozitivnom vrednošću od 3 mm i većom, dala je sledeće vrednosti za pšenično brašno: srednja vrednost prečnika papule u SPT bila je 3,18 sa SD 1,19 i medijanom 3. U PPT srednja vrednost prečnika papule je bila 4,91 sa SD 2,23 i medijanom 5 i statistički značajno je papula u PPT veća u odnosu na veličinu papule u SPT ($p < 0,001$).

Srednja vrednost specifičnog IgE bila je 4,02 kU/l sa SD 13,62 i medijanom 0,9. U pogledu distribucije klasa nižu vrednost od 0,35 kU/l imalo je 27-oro dece ili 36,49%. Klasu 1 imalo je 6 deteta ili 8,11%, klasu 2 imalo je 28 deteta ili 37,84%, klasu 3 imalo je 10 deteta ili 13,51%, klasu 4 imalo je dvoje dece ili 2,70% i klasu 5 imalo je samo jedno dete ili 1,35%.

U radu iz 2015.godine Pasquale i saradnika analizirane su granične vrednosti (cut-off) specifičnog IgE i za pšenično brašno i date veoma visoke vrednosti od 80 kU/l za 95% pozitivne prediktivne vrednosti(341). Komata i saradnici su 2009.godine

analizirali korisnost vrednosti specifičnog IgE za pšenično brašno i soju. Od 1997-2004.godine praćeno je 277 deteta sa sumnjom na alergiju na pšenično brašno i vrednosti specifičnog IgE poređene su sa ishodom otvorene provokacije: što je bila viša vrednost spec.IgE manja je bila šansa da će dete imati negativnu provokaciju. Od 277 dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno kod 41 deteta ili 51% provokacija je bila pozitivna, od onih kojima je provokacija uopšte rađena(342).

Analiza rezultata koji su upoređivali sva tri testa u ispitivanju alergije na pšenično brašno pokazala je da je u SPT broj pozitivnih rezultata bio 51(68,92%), a broj negativnih 23(31,08%); PPT je imao 71(95,95%) pozitivnih i samo tri(4,05%) negativna rezultata. Specifični IgE je dao 47(63,51%) pozitivnih i 27(36,49%) negativnih rezultata.

Unakrsno poređenje svaka dva testa tj. pozitivnih i negativnih rezultata u testovima kod dece ispitivane na alergiju na pšenično brašno dalo je ove rezultate: PPT i SPT su imali podudarnost pozitivnih rezultata u 51(68,92%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 20(27,03%) deteta, nije bilo ispitanika gde je PPT bio negativan, a SPT pozitivan, a oba testa su bila negativna u 3(4,05%) slućaja. Specifični IgE i SPT su bili pozitivni kod 35(47,30%) deteta, specifični IgE je bio pozitivan, a SPT negativan kod 12(16,22%) deteta, specifični IgE je bio negativan, a SPT pozitivan u 16(21,62%) deteta. Oba testa bila su negativna kod 11(14,86%) deteta. Specifični IgE i PPT su bili pozitivni kod 47(63,51%) deteta, nije bilo dece kod kojih je spec.IgE bio pozitivan, a PPT negativan, spec.IgE je bio negativan, a PPT pozitivan kod 24(32,43%) deteta, a podudarnost negativnih rezultata desila se kod 3(4,05%) deteta.

Upoređivanje vrednosti PPT i SPT kada je spec.IgE pozitivan, dalo je sledeće rezultate: sva tri testa su bila pozitivna kod 35(74,47%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan uz pozitivan spec.IgE kod 12(25,53%) deteta. Nije bilo dece kod kojih je PPT bio negativan, a SPT pozitivan uz pozitivne vrednosti spec.IgE i nije bilo dece kod kojih su oba testa PPT i SPT bili negativni, a spec.IgE pozitivan. Poređenjem vrednosti PPT i SPT pri negativnom spec. IgE dobili smo sledeće rezultate: oba testa su bila pozitivna kod 16(59,26%) deteta, kod 8(29,63%) deteta PPT je bio pozitivan, a SPT negativan, nije bilo dece kod kojih je PPT bio negativan, a SPT pozitivan uz

istovremeno negativan spec.IgE i bilo je troje dece(11,11%) kod kojih su sva tri testa bila negativna, a to je indikacija za provokacioni test.

U 35 deteta su sva tri testa pozitivna, to su ona deca koja ne bi morala da rade provokaciju.

SPT je imao senzitivnost 0,69, a specifičnost 0,20 sa šansom da alergija zaista postoji od 0,55 i uz IP 0,32-0,93. PPT je imao visoku senzitivnost 0,96, a nisku specifičnost 0,07 uz šansu za postojanje alergije od 1,68 uz IP 0,51-5,56. Specifični IgE je imao senzitivnost 0,64, a specifičnost 0,40 dok je OR ili šansa za postojanje alergije 1,18 uz IP 0,72-1,94.

Peti deo istraživanja odnosi se na dokazivanje alergije na soju kod 76 deteta. U ispitivanoj grupi bilo je 43(57%) devojčica i 33(43%) dečaka.

Kao i za pšenično brašno, tako i za soju, u literaturi manjkaju podaci o polu ispitanika.

Alergija na soju očituje se i kožnim manifestacijama (urtikarijalne promene, posebno kontaktna urtikarija), ali i tegobama vezanim za digestivni i respiratorni trakt(343, 344).

U našem istraživanju najčešća klinička slika se ispoljila urtikarijom (22 ili 28,95% dece) i urtikarijom sa respiratornim simptomima 21 ili 27,63% dece). Urtikariju udruženu sa gastrointestinalnim simptomima imalo je 13 ili 17,11% dece. Angioedem kao izolovan simptom imalo je 10 ili 13,16% dece. Isto toliko dece je imalo urtikariju udruženu sa angioedemom.

Sampson HA je u dve odvojene studije, 1997. i 2001.godine dobio slične rezultate kod dece alergične na soju. U prvoj studiji je bilo 31 dete uključeno i kožne simptome(urtikarija, raš) je imalo 68% dece, gastrointestinalne simptome je imalo 77% dece, a respiratorne 23% dece. U drugoj studiji je učestvovalo 21 dete od kojih je promene po koži imalo 67% dece, gastrointestinalne 62% dece, a respiratorne 24% dece(345,346).

Niggemann i saradnici su objavili podatke malog broja dece- 7 sa alergijom na soju, a simptomi su bili: urtikarija i raš kod 58% dece, gastrointestinalni simptomi kod 14% dece i udruženi: i urtikarija i gastrointestinalni simptomi u 28% dece(347).

U studiji Ebisawa i saradnika praćeno je 55 Japanske dece alergične na soju, klinička ekspresija je uglavnom bila na koži, ali su se javljali i oralni simptomi, respiratorni i dijareja, uz jedan slučaj anafilakse(348).

Analiza rezultata kožnih testova, sa pozitivnom vrednošću od 3 mm i većom, dala je sledeće rezultate: srednja vrednost prečnika papule u SPT bila je 3,33 mm sa standardnom devijacijom 1,4 i medijanom 3. U PPT srednja vrednost papule bila je 4,70 mm sa standardnom devijacijom 1,79 i medijanom 5. Kao i kod ostalih alergena postoji statistički značajna razlika u veličini papule u PPT ($p < 0,001$), što se pominje u radu Rance i saradnika(295).

Srednja vrednost specifičnog IgE kod dece sa sumnjom na nutritivnu alergiju na soju bila je 1,40 kU/l sa SD 2,97 i medijanom 0,3. U pogledu klasa specifičnog IgE manje od 0,35 kU/l ili negativan rezultat zabeležen je kod 42(55,26%) deteta. Klasa 1 registrovana je kod 9(11,84%) deteta, klasa 2 bila je kod 17(22,37%)deteta, klasa 3 kod 6(7,89%), klasa 4 kod samo 2(2,64%) deteta i nije bilo dece koja su imala klasu 5. Pozitivnu vrednost specifičnog IgE imalo je 45% dece, a najviše njih imalo je klasu 2.

U pomenutoj studiji Komata i saradnika pored dece alergične na pšenično brašno ispitivana su i deca sa sumnjom na alergiju na soju, njih 272. Dokazana je alergija kod 21 deteta ili 8% nakon otvorene provokacije, a vrednosti specifičnog IgE su bile više što je verovatnoća za pozitivnu provokaciju bila veća(342).

Poređenjem rezultata sva tri testa u ispitivanju alergije na soju SPT je imao 53(69,74%) pozitivna odgovora i 23(30,26%) negativna odgovora; PPT je imao 68(89,47%) pozitivnih i 8(10,53%) negativnih odgovora; vrednosti specifičnog IgE bile su pozitivne u 34(44,74%) slučajaja i negativne u 42(55,26%) slučajaja.

Unakrsno poređenje svaka dva testa u grupi dece koju smo ispitivali na alergiju na soju dalo je sledeće rezultate: PPT i SPT su bili pozitivni kod 51(67,11%) deteta,

PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 17(22,37%) deteta, PPT je bio negativan, a SPT pozitivan kod 2(2,63%) deteta, oba testa su bila negativna kod 6(7,89%) deteta. Specifični IgE i SPT su bili pozitivni u 30(39,47%) slučajeva, spec. IgE je bio pozitivan, a SPT negativan kod 4(5,26%) deteta, spec.IgE je bio negativan, a SPT pozitivan kod 23(30,26%) ispitanika, a kod 19(25%) deteta oba testa su bila negativna. Specifični IgE i PPT su bili pozitivni u 34(44,74%) deteta, nije bilo dece kod kojih je spec.IgE bio pozitivan, a PPT negativan, kod 34(44,74%), deteta spec.IgE je bio negativan, a PPT pozitivan, oba testa su bila negativna kod 8-oro dece (10,53%).

Poređenje vrednosti PPT i SPT kod istovremeno pozitivne vrednosti spec.IgE pokazalo je da su 30(88,24%) deteta imali sva tri testa pozitivna. Kod četvero dece (11,76%) PPT je bio pozitivan, a SPT negativan uz pozitivan spec.IgE. Nije bilo pacijenata sa negativnim PPT, a pozitivnim SPT i vrednostima IgE i nije bilo pacijenata gde su SPT i PPT negativni, a spec IgE pozitivan. PPT i SPT su bili pozitivni, a spec.IgE negativan kod 21(50%) deteta, PPT je bio pozitivan, a SPT negativan kod 13(30,95%) deteta, PPT je bio negativan, a SPT pozitivan kod 2(4,76%) deteta i oba testa su bila negativna uz istovremeno negativan i spec IgE kod 6(14,29%) deteta. Kod ovih 6 deteta treba sprovesti provokaciju hranom.

Kod 30 deteta sva tri testa su pozitivna i tu bi se mogla izbeći provokacija hranom.

Senzitivnost i specifičnost testova je sledeća: U SPT senzitivnost je bila 0,70, a specifičnost 0,20, dok je šansa da alergija postoji 0,57 sa IP od 0,34-0,97. U PPT senzitivnost je viša 0,86, ali je specifičnost niska 0,06 i OR ili šansa da alergija zaista postoji je 0,53 uz IP od 0,24-1,18. Specifični IgE je imao nižu senzitivnost 0,45, ali višu specifičnost 0,38 uz šansu za postojanje alergije 0,50 uz IP od 0,31-0,81.

Šesti deo istraživanja odnosi se na alergiju na kivi. Ispitivano je 44 deteta od kojih je bilo 24(55%) devojčice i 20(45%) dečaka.

U studiji Francesce Uberti i saradnika u kojoj su ispitivane molekularne karakteristike svežeg i prerađenog kivija, bilo je 10 ispitanika sa podjednakom prezentacijom pola(349).

Studija Abula i saradnika iz 2013.godine ispitala je osobenosti kivi alergije i nakon prve faze ispitivanja u kojoj je učestvovalo 20 800 dece u drugu fazu ispitivanja ušli su oni čija je anamneza ukazivala na IgE posredovanu alergiju na kivi - 72 deteta, od njih je bilo 48(66,7%) devojčica i 24(33,3%) dečaka(350).

U studiji Gavrović-Jankulović i saradnika bilo je sedmoro dece, četiri dečaka i tri devojčice(351).

Kivi izaziva najčešće alergijsku reakciju u ustima – pečenje i žarenje na nepcima i u grlu, što odgovara oralno-alergijskom sindromu, opisuje se hipersenzitivnost na polene, ali se navode i bol u stomaku, povraćanje, otežano disanje i veoma retko anafilaktička reakcija(352, 353, 354).

Mi smo dobili podatke u našoj studiji da je urtikarija sa respiratornim simptomima najčešći klinički entitet alergije na kivi 14 ili 31,82% dece. Zatim sledi urtikarija kao pojedinačni simptom 10 ili 22,73% dece. Treća po učestalosti je urtikarija sa gastrointestinalnim simptomima 9 ili 20,45% dece, a nakon toga angioedem kao samostalni simptom 6 ili 13,64% i na kraju urtikarija sa angioedemom 5 ili 11,36% dece.

U većini studija(355,356,357,358) glavni simptomi alergije na kivi su oralno-alergijski sindrom 65-72%, a zatim slede urtikarija, abdominalni bol, dispnea, rinitis, cijanoza ili anafilaksa.

Mehtap Haktanir Abul i saradnici su u već pomenutoj, velikoj studiji pratili 20 800 školske dece uzrasta od 6-18 godina; sa sumnjom na alergiju na kivi bilo je 72 deteta, a 17 je bilo zaista pozitivno. Objavili su najčešće simptome a to su promene na koži - 58,8%, praćene gastrointestinalnim tegobama - 35,3% i respiratornim tegobama - 23,5%. Oralne simptome imalo je 35,3% dece (350).

U napred navedenoj studiji Gavrović-Jankulović i saradnika 4 deteta je imalo oralni sindrom i konjuktivitis, jedno dete je imalo oralni sindrom i bronhoopstrukcije, jedno dete je kao manifestaciju nutritivne alergije imalo angioedem i jedno dete je imalo urtikariju i anafilaktičku reakciju(351).

Pozitivna vrednost kožnih testova bila je 3 mm, kao i za sve prethodne ispitivane alergene(290,291,292,293,294). Srednja vrednost prečnika papule u SPT bila je 3,32 mm sa SD 1,55 i medijanom 3. U PPT srednja vrednost prečnika papule bila je 4,66 mm sa SD 1,46 i medijanom 5. U studiji Francesce Uberti rađeni su kožni testovi sa svežim kivijem i srednja vrednost prečnika papule bila je 5,5 mm.

Srednja vrednost specifičnog IgE za alergen kivija bila je 3,11 kU/l sa SD 5,76 i medijanom 0,6. Vrednosti specifičnog IgE u studiji Francesce Uberti i saradnika su većinom bile manje od 0,35 kU/l, u tri slučaja vrednost je bila veća od granične (0,35 kU/l), a jedno dete nije radilo ovaj test. U studiji Gavrović-Jankulović i saradnika jedno dete je imalo vrednost 2,89, a ostale vrednosti su bile ispod 1 kU/l, u dva slučaja rezultat je bio negativan i kod jednog deteta test nije rađen.

U smislu distribucije klasa najveći broj dece imao je vrednosti ispod 0,35 kU/l, njih 19(43,18%). Pozitivne vrednosti ukupno bile su kod 57% ispitanika: klasa 1 određena je kod 4(9,10%) deteta, klasa 2 bila je kod 12(27,27%), deteta, klasa 3 kod 6-oro dece (13,63%), klasa 4 kod 3(6,82%) deteta i nije bilo dece koja su imala klasu 5 u grupi koju smo ispitivali.

Poređenjem rezultata sva tri testa u grupi pacijenata sa sumnjom na alergiju na kivi dobijeni su rezultati: u SPT bilo je 26(59,09%) pozitivnih i 18(40,91%) negativnih rezultata. U PPT bilo je 34(77,27%) pozitivnih i 10(22,73%) negativnih rezultata. Postoji statistički značajna zastupljenost pozitivnih u odnosu na negativne ishode kožnih testova ($p < 0,001$). Specifični IgE je bio pozitivan u 25(56,82%) slučaja i negativan u 19(43,18%) slučaja. Statistički su značajno više bili zastupljeni pozitivni rezultati ($p < 0,001$).

Unakrsno poređenje svaka dva testa kojima je ispitivana alergija na kivi, dalo je sledeće rezultate: PPT i SPT su bili pozitivni kod 26(59,09%) deteta, PPT je bio pozitivan dok je SPT bio negativan u 15(34,09%) deteta, nije bilo dece kod kojih je PPT bio negativan, a SPT pozitivan i negativni rezultati su se poklopili u 3(6,82%) slučaja. Podudarnost pozitivnih rezultata specifičnog IgE i SPT bila je kod 21(47,73%) deteta, Pozitivan IgE , a negativan SPT desili su se kod 4(9,09%) deteta, negativan spec.IgE, a

pozitivan SPT desili su se kod 5(11,36%) deteta. Podudarnost negativnih rezultata bila je kod 14(31,82%) deteta. Podudarnost pozitivnih rezultata spec.IgE i PPT dogodila se kod 25(56,82%) deteta, nije bilo dece kod kojih je spec. IgE bio pozitivan, a PPT negativan, kod 16(36,36%) deteta spec.IgE je bio negativan, a PPT pozitivan, a u 3(6,82%) slučajaja podudarili su se negativni rezultati spec.IgE i PPT.

Poređenje vrednosti SPT i PPT pri ujedno pozitivnoj vrednosti spec. IgE dalo je sledeće rezultate: 21(84%) dete imalo je sva tri testa pozitivna, kod 4(16%) PPT i spec.IgE su bili pozitivni dok je SPT bio negativan, nije bilo dece kod kojih je PPT negativan, uz istovremeno pozitivna druga dva testa, niti je bilo dece kod kojih su PPT i SPT bili negativni, a spec.IgE je bio pozitivan.

PPT i SPT su bili pozitivni u 5(26,32%) deteta dok je spec.IgE bio negativan, kod 11(57,89%) deteta PPT je bio pozitivan, a SPT i spec IgE su bili negativni, nije bilo dece kod kojih su PPT i spec.IgE bili negativni, a SPT pozitivan, a podudarnost negativnog rezultata sva tri testa bila je kod 3(15,79%) deteta i oni bi bili kandidati za provokaciju hranom.

Kod 21 deteta ili nešto manje od polovine ispitanika, postojala je podudarnost pozitivnih testova i kod ove dece može se izbeći test provokacije.

Kada se analizira senzitivnost i specifičnost svakog testa posebno za ispitivanje alergije na kivi rezultati su sledeći: SPT je imao osrednju senzitivnost 0,59 i nižu specifičnost 0,20 uz šansu za postojanje alergije u slučaju pozitivnog rezultata od 0,36 i IP 0,19-0,67. PPT ima visoku senzitivnost 0,93, ali pri tom niski specifičnost 0,06% uz OR 0,92 i IP 0,27-3,11. Specifični IgE je pokazao senzitivnost skoro jednaku sa SPT, ali je specifičnost ovog testa bila znatno viša 0,40 u odnosu na oba testa sa šansom za postojanje alergije 0,87 uz IP 0,47-1,61.

U **sedmom delu** istraživanja analizirana je učestalost drugih alergijskih bolesti kod ispitivanih pacijenata.

Od 142 ispitanika osetljivih na proteine kravljeg mleka 118(83,10%) deteta je imalo atopijski dermatitis, 18(12,68%) deteta je imalo alergijski rinitis, a 42(29,58%) deteta je imalo astmu.

Od 137 ispitanika osetljivih na belance 118(86,13%) deteta je imalo atopijski dermatitis, 27(19,71%) deteta je imalo alergijski rinitis, dok je 36(26,28%) deteta imalo astmu.

Od 98 ispitanika osetljivih na kikiriki 67(68,37%) deteta je imalo alergijski rinitis, 23(23,47%) deteta je imalo alergijski rinitis, a 40(40,82%) deteta je imalo astmu.

Od 76 ispitanika osetljivih na soju 56(73,68%) deteta je imalo atopijski dermatitis, 19(25%) deteta je imalo alergijski rinitis, a 24(31,58%) deteta je imalo astmu.

Od 74 ispitanika osetljivih na pšenično brašno 51(68,92%) deteta je imalo atopijski dermatitis, 27(36,49%) deteta je imalo alergijski rinitis, dok je 33(44,59%) deteta imalo astmu.

Od 44 ispitanika 30(68,18%) deteta imalo je atopijski dermatitis, 6(13,64%) deteta je imalo alergijski rinitis, a 16(36,36%) deteta jer imalo astmu.

Branum i saradnici navode da deca alergična na hranu značajno češće od nealergijskih pacijenata imaju komorbiditete drugih alergijskih bolesti: 35-71% ima atopijski dermatitis, 33-40% ima alergijski rinitis, a 34-49% ima astmu(359).

U Evropi i Americi deca sa nutritivnom alergijom u 30-40% slučajeva imaju i umereni do teži oblik atopijskog dermatitisa(360,361).

Vogel i saradnici su prikazali da je 13% dece sa fatalnom astmom imalo alergiju na bar jednu namirnicu: jaje, kikiriki, ribu, morske plodove, mleko i koštunjavo voće(362).

U grupi dece, dokazana je povezanost simptoma astme kod 57-83% ispitanika sa ozbiljnom reakcijom na hranu, posebno na kravlje mleko(363).

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima ovog istraživanja, a na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Polna struktura dece ispitivane na nutritivne alergene bila je unekoliko slična i bez značajne predominacije jednog pola.
2. Klinička ekspresija nutritivne alergije kod ispitivanih alergena jasno izdvaja urtikariju kao najčešći simptom, ali su i ostali simptomi prisutni i nemaju zanemarljivu učestalost.
3. Poređenje rezultata testova kod dece ispitivane na alergiju na proteine kravljeg mleka ukazuje da je u prik-prik testu veća senzitivnosti, dok je specifičnost veća kod skin prik testa. Test određivanja spec.IgE imao je najmanju senzitivnost, ali najveću specifičnost i najveću šansu za postojanje alergije.
4. Kod alergije na jaja(belance) skin prik test i prik prik test su imali visoku senzitivnost, s tim da je specifičnost bila izuzetno niska kod prik prik testa, ali je šansa za postojanje alergije bila veća. Specifični IgE je opet imao nižu senzitivnost, ali najvišu specifičnost.
5. Testovi kod alergije na kikiriki dali su vrednosti sa nižom senzitivnošću i nižom specifičnošću i manjom šansom za postojanje alergije kod izvođenja svakog pojedinačnog testa. Specifični IgE je imao najnižu senzitivnost i osrednju specifičnost.
6. Testovi kod ispitanika sa alergijom na pšenično brašno su imali nižu senzitivnost, prik-prik test je imao visoku senzitivnost , ali jako nisku specifičnost, dok je spec IgE imao nisku senzitivnost, ali višu specifičnost.
7. Poređenje rezultata testova kod dece alergične na soju dalo je rezultate više senzitivnosti i niže specifičnosti, posebno kod prik-prik testa. Specifični IgE je imao slične rezultate senzitivnosti i specifičnosti.

8. Kod alergije na kivi senzitivnost skin prik testa je niža uz nižu specifičnost, dok je senzitivnost prik prik testa visoka sa niskom specifičnošću. Specifični IgE je imao nisku senzitivnost uz najvišu specifičnost.
9. Skin prik test je imao manje pozitivnih rezultata u odnosu na prik-prik test, on je manje senzitivan, ali je specifičniji u odnosu na prik-prik test.
10. Skin prik test je senzitivniji od testa koji određuje spec.IgE, ali je specifičnost *in vitro* testa znatno viša.
11. Prik-prik test je izrazito senzitivan, ali je njegova specifičnost mala, za razliku od testa kojim se određuje vrednost specifičnog IgE.
12. Kada se pozitivne vrednosti sva tri testa poklapaju treba izbeći provokaciju hranom kao mogući životno ugrožavajući test.
13. Kada se podudaraju negativne vrednosti sva tri testa, a anamnestički postoje podaci o simptomima nutritivne alergije mora se uraditi test provokacije hranom.
14. Najčešći komorbiditeti pored nutritivne alergije kod dece koju smo ispitivali su: atopijski dermatitis, zatim astma i na kraju alergijski rinitis.

7. LITERATURA

1. Scott H. Sicherer, MD, and Hugh A.Sampson, MD. Food allergy. J allergy Clin Immunol 2006; 117: S 470-5.
2. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-819.
3. Wang J, Sampson HA. Food allergy. J Clin Invest 2011;121(3):827-835.
4. Mills EN, Jenkins JA, Alcocer MJ, Shewry PR. Structural, biological and evolutionary relationships of plant food allergens sensitizing via the gastrointestinal tract. Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44:379-407.
5. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. Ann N Y Acad Sci 2002;964:47-68.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 suppl 2): S116-S125.
7. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. Pediatrics 2003;111(suppl):1609-16.
8. Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy 2008;63:354-359.
9. L van der Poel, J Chen, M Penagos. Food allergy epidemic - is it only a western phenomenon? Current Allergy and Clinical Immunology. August 2009 Vol 22, No.3
10. Susan Prescott, Katrina J Allen. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatric allergy and Immunology 22(2011) 155-160.

11. B.Niggemann, K.Beyer. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005;60:104-107.
12. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M et al. IgE- mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2006;51:135-147.
13. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Gruber C, von Mutius E, Illi S et al. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl.15):7-10.
14. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:298-304.
15. Scott H.Sicherer, MD,and Hugh A.Sampson,MD. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307).
16. Burks AW, Mallory SB, Williams L, et al: Atopic dermatitis: clinical relevance of food hipersensitivity reactions, *J Pediatr* 113:447-451, 1988.
17. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al: Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis, *Pediatrics* 101:3, 1998. Accessed at URI:<http://www.pediatrics.org/ggi/content/full/101/3e8> eletronic pgs.
18. Guillet MH: Natural History of sensitization in atopic dermatitis, *pediatrics, Arch Dermatol* 128: 187-192, 1992.
19. Shatha A.Alduraywish, Marie Standl, Caroline J.Lodge, Michael J.Abramson, Katrina J.Allen et al: Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatric Allergy and Immunology*2017: 28:30-37.
20. Kjellman NI, Nilsson L. From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;**9** (Suppl 11):13-17.

21. Gustafsson PM, Kjellaman B. Asthma from childhood to adulthood: course and outcome of lung function. *Respir Med* 2000;**94**:466-474.
22. Nickel R, Whan U, Barnes K, Beyer K, Forster J, Bergmann R et al. Evidence of linkage of chromosome 12q15q-24,1 markers and high total serum IgE concentrations in children of the German Multicenter Allergy Study (MAS90). *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:1934.
23. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**:91-96.
24. Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, Carlin JB, Bennett CM, Dharmage SC et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy* 2007;**37**:536-542.
25. Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimaki A. Status of children with cows milk allergy in infancy by 10 years of age. *Acta Paediatr* 2000;**89**:1174-1180.
26. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:720-725.
27. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;**11**:162-167.
28. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Waterhouse L, Matthews. Rhinitis in 10-year-old children and early life risk factors for its development. *Acta Paediatr* 2002;**91**:1334-1338.
29. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S et al. Sensitization to hens egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:613-617.

30. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;**55**:240-245.
31. L.K. Poulsen. In search of new paradigm: mechanisms of sensitization and elicitation of food allergy. *Allergy* 2005;60:549-558.
32. Silvia Sanchez-Garcia, Francesca Cipriani, Giampaolo Ricci. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 711-719.
33. Greer FR et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121:183-191.
34. Katz Y. et al. Early exposure to cows milk protein is protective against IgE mediated cows milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:77-82, e71.
35. Wang J et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:695-702.
36. Miles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 63-74.
37. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 428-38.
38. Orivuori L, Mustonen K, Roudit C et al. Immunoglobulin A and immunoglobulin G antibodies against b-lactoglobulin and gliadin at age 1 associate with immunoglobulin E sensitization at age 6. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 329-37.
40. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl Med* 2015; 372: 803-13.

41. Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(suppl):S13-9.
42. Abbas KA, Osnovna imunologija, Data status, Beograd, 2008.
43. Pichler WJ(ed): Drug hypersensitivity. Basel, Karger, 2007, pp 168-189.
44. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z, Holland S, Elson CO. Oral tolerance in humans. T cell but not B cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol* 1994;152:4663-70.
45. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatr* 2003;11:1595-600.
46. . Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:331-441.
47. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
48. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(suppl):S4-12.
49. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infant by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-67.
50. Weiner HL. Oral tolerance, an active immunologic process mediated by multiple mechanisms. *J Clin Invest* 2000;106:935-937.
51. Sudo N, Sawamura S, Tanaska K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1t39-45.
52. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatorz T cells in children who have outgrown cows milk allergy. *J Exp Med* 2004;199: 1679-88.

53. Tang MLK, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 512-20.
54. Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, et al. Induction of T reg cells after oral immunotherapy in hens egg-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 103-6.
55. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 576-84.
56. Philippe A. Eigenmann. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20 5-11.
57. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C & Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:428-438.
58. Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
59. Sicherer SH. Manifestations of food allergy: evaluation and management. *Am Fam Physician* 1999;59:415-24.
60. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
61. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:395-402.
62. Sehgal VN, Rege VL. An interrogative study of 158 urticaria patients. *Ann Allergy* 1973;31:279-83.
63. Samson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.

64. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S99-S108.
65. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
66. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
67. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64.
68. Bock SA. Respiratory reaction induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:188-94.
69. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-65.
70. Sheikh S, Stephen T, Howell L, et al: Gastroesophageal reflux in infants with wheezing, *Pediatr Pulmonol* 28:181-186, 1999.
71. Bratton DL, Hanna PD: Gastroesophageal reflux in severe asthma. In Leung DYM, Szefer S, eds: *Severe asthma*, New York, 2001, Marcel Dekker.
72. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:545-552.
73. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, et al: Food allergy: the major cause of infantile colitis, *Arch Dis Child* 59:326-329, 1984.
74. Sampson HA, Anderson JA: Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30:S87-S94, 2001.

75. Husby S, Host A, Teisner B, et al: Infants and children with cow milk allergy/intolerance. Investigation of the uptake of cow milk protein and activation of the complement system, *Allergy* 45:547-551,1990.
76. Sicherer SH, Eigenman PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
77. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
78. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:363-8.
79. Hill SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child* 1990;65:132-3.
80. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61:47-52.
81. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74.
82. Nathan RA, Meltzer EO, Seiner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S808-14.
83. Malandain H. IgE reactive carbohydrate epitopes-classification, cross-reactivity, and clinical impact. *Allergy Immunol* 2005;37:122-8.
84. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
85. Bohle B. The impact of pollen related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3-10.

86. Shewry PR, Beaudoin F, Jenkins J, Griffiths-Jones S, Mills EN. Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochem Soc Trans* 2002;30:906-10.
87. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halcken S, Lack G et al; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62:857-871.
88. Calsbeek H, Rijken M, Bekkers MJ, Dekker J, van Berge Henegouwen GP. School and leisure activities in adolescents and young adults with chronic digestive disorders: impact of burden of disease. *Int J Behav Med* 2006;13:121-130.
89. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 110: 784-9.
90. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998;102:e6.
91. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-1045.
92. Sampson HA. Food anaphylaxis. *Br Med Bull* 2000;56:925-35.
93. T.Daengsuwan, K.Palosuo, SPhankingthongkum, N.Visitsuntorn, O.Jirapongsananuruk, H.Alenius, P.Vichyanond, T.Reunala. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2005;60:506-509.
94. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:27-36.
95. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:434-42.

96. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-9.
97. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:82-6.
98. Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Ahorn H, Ebner C, Laimer Da Camara Machado M et al. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:840-7.
99. Garcia Ortiz JC, Cosmes PM, Lopez-Asunsolo A. Allergy to foods in patients monosensitized to *Artemisia* pollen. *Allergy* 1996;51:927-31.
100. Wuthrich B, Stager J, Johansson SG. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy.* 1990;45:566-71.
101. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*, 2006;61:461-76.
102. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin)). *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95:962-9.
103. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, Poiesi C, Velona T, Ugazio AG, Galli CL. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:997-1004.
104. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:38-43.

105. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gald 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy*. 2001;56:754-62.
106. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:881-90.
107. Host A. Cows milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:1-36.
108. Wesley Burks, Ricki Helm, Steve Stanley, Gary A.Bannon. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1:243-248.
109. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56:393-402.
110. K. Adel-Patient, H. Bernard, S.Ah-Leung, C. Creminon, J-M.Wal. Peanut- and cow's milk-specific IgE, Th2 cells and local anaphylactic reaction are induced in Balb/c mice orally sensitized with cholera toxin. *Allergy* 2005;60:658-664.
111. Wal J-M, Bernard H, Yvon M, Peltre G, David B, Creminon C et al. Enzyme immunoassay of specific human IgE to purified cow's milk allergens. *Food Agric Immunol* 1995;7:175-187.
112. von der Weid T., Bulliard C, Fritsche R. Suppression of specific and bystander IgE responses in a mouse model of oral sensitization to β -lactoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:307-315.
113. Wal J-M, Bernard H, Clement G, Chatel J-M, Adel-Patient K. Characterization of allergens in milk. *Curr Allergy Clin Immunol* 2001;14:4-10.
114. Adel Patient K, Nahori MA, Proust B, Silva JR, Creminon C, wal JM et al. Elicitation of the allergic reaction in β -lactoglobulin-sensitized Balb/c mice: a biochemical and clinical manifestations differ according to the structure of the allergen used for challenge. *Clin Exp Allergy* 2003;33:376-385.

115. Chatel JM, Langella P, Adel-Patient K, Commissaire J, Wal JM, Cortheir G. Induction of mucosal immune response after intranasal or oral inoculation of mice with *Lactococcus lactis* producing bovine β -lactoglobulin. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:545-551.
116. Adel-Patient K, Creminon C, Bernard H, Iement G, Negroni L, Frobert Y et al. Evaluation of a high IgE-responder mouse model of allergy to bovine β -lactoglobulin (BLG): development of sandwich immunoassays for total and allergen-specific IgE, IgG1 and IgG2 in BLG-sensitized mice. *J Immunol Methods* 2000;235:21-32.
117. Belloni-Bussinco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
118. Spuergerin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H, Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep and goat. *Allergy*, 1997;52:293-8.
119. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:594-8.
120. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 997-1004.
121. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, Lacovacci P, Curadi C, Orlandi M, Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1031-4.
122. A.H.Benhamou, J.-C.Caubet, P.A.Eigenmann, A.Nowak-Wegrzyn, C.P.Marcos, M.Reche, A. Urisu. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283-289.
123. Langeland TA. Clinical and immunological study of allergy to hen's egg white VI. Occurrence of protein cross-reacting white as studied in egg white from turkey, duck,

goose, seagull and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983;38:399-412.

124. Anibarro B, Seoane FJ, Vila C, Lombardero M. Allergy to eggs from duck and geese without sensitization to hen egg proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:834-6.

125. de Maat-Bleeker F, van Dijk AG, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985;54:245-8.

126. Anibarro Bausela B, Martin Esteban M, Martinez Alzamora F, Pascual Marcos C, Ojeda Casas JA. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. *Allergy* 1991;46:614-8.

127. Des RA, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61:900-901.

128. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-176.

129. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-2032.

130. Takahashi K, Horiguchi M, Bando N, Tsuji H, Ogawa T, Asao T. Immunochemical characterization of ovomucoid from Japanese quail egg white using monoclonal antibodies. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999;45:491-500.

131. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-1059.

132. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J All Clin Immunol* 2001:191-3.

133. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260: 1450-2.

134. Teuber SS, Beyer K. Peanut, tree nut and seed allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:201-203.
135. Burks AW, Shin D, Cockrel G, Stanley JS, Helm RM, Bannon GA. Mapping and mutational analysis of the IgE-binding epitopes on Ara h 1, a legume vicilin protein and a major allergen in peanut hypersensitivity. *Eur J Biochem* 1997;245:334-339.
136. Shin DS, Compadre CM, Maleki SJ, Kopper RA, Sampson H, Huang SK et al. Biochemical and structural analysis of the IgE binding sites on Ara h 1, an abundant and highly allergenic peanut protein. *J Biol Chem* 1998;273:13753-13759.
137. Barre A, Borges JP, Culerrier R, Rouge P. Homology modeling of the major peanut allergen Ara h 2 and surface mapping of IgE-binding epitopes. *Immunol Lett* 2005;100:153-158.
138. Stanley JS, King N, Burks AW, Huang SK, Sampson H, Cockrell G et al. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys* 1997;342:244-253.
139. Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog, Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO et al. Children with allergy recognize predominantly Ara h 2 and Ara h 6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1221-1228.
140. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, West CM, Sampson HA, Burks AW, Banon GA. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest* 1999;103:535-542.
141. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patient with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410-1417.
142. Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts. *Br J. Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S95-S102.

143. Kleber-Janke T, Cramer R, Appenzeller U, Schlaak M, Becker WM. Selective cloning of peanut allergens, including profiling and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:265-274.
144. Guilloux L, Morisset M, Codreanu F, Parisot L, Moneret-Vautrin DA. Peanut allergy diagnosis in the context of grass pollen sensitization for 125 patients: roles of peanut and cross-reactive carbohydrate determinants specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:91-97.
145. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002;57:900-906.
146. Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume foods – an in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:433-438.
147. Balmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, Mittag D, Zisa G, Ortolani C et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-1496.
148. Mittag D, Vieth S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:148-154.
149. K.A.B.M.Peeters, S.J.Koppelman, A.H.Penninks, A.Lebens, C.A.F.M.Bruijnzeel-Koomen, S.L.Hefle, S.L.Tazlor, E.van Hoffen, A.C.Knulst. Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut-sensitized adults. *Allergy* 2009;64:549-555.
150. van Zuuren EJ, Terreehorst I, Tupker RA, Hiemstra PS, Akkerdaas JH. Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis. *Allergy* 2010;65:1348-1349.
151. Kosma P, Sjolander S, Landgren E, Borres MP, Hedlin G. Severe reactions after intake of soy drink in birch pollen allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr* 2011;100:305-307.

152. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L et al. Soybean(Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5(β -conglycin) and Gly m 6(glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J. Allergy Clin Immunol* 2009;123:452-458.
153. Tatham AS, Shewry PR. Allergy to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1712-1726.
154. Walsh BJ, Howden ME . A method for the detection of IgE binding sequences of allergens based on modification of epitope mapping. *J Immunol Methods* 1989;121:275-280.
155. Rasanen L, Lehto M, Turjanmaa K, Savolainen J, Reunala T. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy* 1994;49:871-876.
156. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD et al. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1120-1129.
157. Weichel M, Vergoossen NJ, Bonomi S, Scibilia J, Ortolani C, Ballmer-Weber BK et al. Screening the allergenic repertoires of wheat and maize with sera from double-blind, placebo-controlled food challenge positive patients. *Allergy* 2006;61:128-135.
158. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J allergy Clin Immunol* 2001;108:634-638.
159. T.Daengsuwan, K. Palosuo, S.Phankingthongkum, N. Visitsunthorn, O.Jirapongsananruk, H.Alenius, P.Vichyanond, T.Reunala. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2005: 60: 506-509
160. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK. Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:187-194.

161. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. I: In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:730-737.
162. Fluge O, Omenaas E, Eide G, Gulsvik A. Fish consumption and respiratory symptoms among young adults in a Norwegian community. *Eur Respir J* 1998;12:336-340.
163. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Valenta R, Spitzauer S. Recombinant fish parvalbumins: candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy* 2002;57:(Suppl. 72):94-96.
164. Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R et al. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:67-74.
165. Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, El Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:517-23.
166. Pascual C, Martin EM, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992;121:S29-34.
167. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish Consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;61:1009-1015.
168. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. A clinical study. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1966;29:346-63.
- 168a. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41: 36-66.

- 168b. Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;43:811-22.
169. de Martino M, Novembre E, Galli L, de Marco A, Botarelli P, Marano E et al. Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:909-14.
170. Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ* 1996;312:1074-8.
171. Pumphrey RS, Wilson PB, Faragher EB, Edwards SR. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and brazil nut in 731 patients: similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1256-9.
172. Teuber SS, Peterson WR. Systemic allergic reaction to coconut (*Cocos nutifera*) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1180-5.
173. Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, Peterson WR, Ansari A. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, Jug r 2, from English walnut kernel (*Juglans regia*, a major food allergen). *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1311-1320.
174. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, van Ree R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57(10):900-906.
175. Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Linear IgE epitope mapping of the English walnut (*Juglans regia*) major food allergen, Jug r 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):143-149.
176. Schocker F, Luttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cistero-Bahima A, Enrique E et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro

diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:141-147.

177. Robotham JM, Hoffman GG, Teuber SS, Beyer K, Sampson HA, Sathe SK et al. Linear IgE-epitope mapping and comparative structural homology modeling of hazelnut and English walnut 11S globulins. *Mol Immunol* 2009;46:2975-2984

178. de Leon MP, Glaspole IN, Drew AC, Roland JM, O'Hehir RE, Suphioglu C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1273-1280.

179. V. Schulten, B.Nagl, E. Scala, M.L.Bernardi, A.Mari, M.A.Ciariello, I.Lauer, S.Scheurer, P.Briza, A.Jurets, F.Ferreira, B.Jahn-Schmid, G.F.Fischer, B.Bohle. Pru p 3, the nonspecific lipid transfer protein from peach, dominates the immune response to its homolog in hazelnut. *Allergy* 2011;66:1005-1013.

180. Fernandez C, Fiandor A, Martinez-Garate A, Martinez Quesada J. Allergy to pistachio: crossreactivity between pistachio nut and other Anacardiaceae. *Clin Exp Allergy* 25:1254-1259.

181. Ross MP, Ferguson M, Street D, Krontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the national electronic injury surveillance system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:166-71.

182. Chiang WC, Kidon MI, Liew WK, Goh A, Tang JPL, Chay OM. The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1055-61.

183. Reese G, Schicktanz S, Lauer I, Randow S, Luttkopf D, Vogel L et al. Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of Brown Shrimp, *Penaeus aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006;36:517-524.

184. Albrecht M, Alessandri S, Conti A, Reuter A, Lauer I, Vieths S et al. High level expression, purification and physico- and immuno-chemical characterisation of recombinant Pen a 1: a major allergen of shrimp. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(Suppl. 2):S186-S195.

185. DeWitt AM, Mattsson L, Lauer I, Reese G, Lidholm J. Recombinant tropomyosin from *Penaeus aztecus* (rPen a 1) for measurement of specific immunoglobulin E antibodies relevant in food allergy to crustaceans and other invertebrates. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:370-379.
186. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:38-48.
187. Leung PS, Chen YC, Gershwin ME, Wong SH, Kwan HS, Chu KH. Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:847-52.
188. Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus Aztecus*) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:49-55.
189. Leung PS, Chen YC, Mykles DL, Chow WK, Li CP, Chu KH. Molecular identification of the lobster muscleprotein tropomyosin as a seafood allergen. *Mol Mar Biol Biotechnol* 1998;7:12-20.
190. Cassano A, Figoli A, Tagarelli A, Sindona G, Drioli E. Integrated membrane process for the production of highly nutritional kiwifruit juice. *Desalination* 2006;189:21-30.
191. Lucas JSA, Lewis SA, Trewin JB, Grimshaw KEC, Warner JO, Hourihane JOB. Comparison of the allergenicity of *Actinidia deliciosa* (kiwi fruit) and *Actinidia chinensis* (gold kiwi). *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:647-54.
192. Lucas JSA, Grimshaw KEC, Collins K, Warner JO, Hourihane JOB. Kiwi is a significant allergen and is associated with different patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1115-21.

193. Le T-M, Bublin M, Breiteneder P, et al. Kiwi allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwi allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:164-71.
194. Voitenko V, Poulsen LK, Nielsen L, Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS. Allergenic properties of kiwi-fruit extract: cross-reactivity between kiwi-fruit and birch-pollen allergens. *Allergy* 1997;52:136-43.
195. Gavrović-Jankulović M, Ćirković T, Burazer L, Vučković O, Jankov RM. IgE cross-reactivity between meadow fescue pollen and kiwi fruit in patients' sera with sensitivity to both extracts. *J Investigating Alergol Clin Immunol* 2002; 12:279-86.
196. Wal JM. Thermal processing and allergenicity of foods. *Allergy* 2003;58:727-9.
197. Aleman A, Sastre J, Quirce S, et al. Allergy to kiwi: a double-blind placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:543-50.
198. Tamburini M, Cerasuolo I, Carratire V et al. Kiwellin, a novel protein from kiwi fruit. Purification, biochemical characterization and identification as an allergen. *Protein J* 2005;24:423-9.
199. Gavrović-Jankulović M, Ćirković T, Vučković O, Atanasković-Marković M, Petersen A, Gojgić G et al. Isolation and biochemical characterization of thaumatin-like kiwi allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 805-810.
200. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-140.
201. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
202. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1164-8.

203. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:188-95.
204. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
205. Caubet JC, Sampson HA. Beyond skin testing: state of the art and new horizons in food allergy diagnostic testing. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 97-109.
206. Pongracic JA, Bock SA, Sicherer SH. Oral food challenge practices among allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 564-6.
207. Rona RJ, Keril T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
208. Thijs C, Muller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BEP, et al. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy* 2011; 66: 58-67.
209. Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy* 1993;48:473-5.
210. Bock SA, Buckley J, Holst A, May CD. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clin Allergy* 1977;7:375-83.
211. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-12.
212. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *New Engl J Med* 2001;344:30-7.
213. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-441.

214. B.Niggemann, C.Rolinck-Werninghaus, A. Mehl, C.Binder, M.Ziegert, K.Beyer. Controlled oral food challenges in children - when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-870.
215. Moneret-Vautrin DA. Food antigens and aditives. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1039-46.
216. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412-17.
217. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-90.
218. Andrew J.Ives and Jonathan O*B.Hourihane.Evidence-based diagnosis of food allergy. *Current Paediatrics* 2002 12,357-364.
219. Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*. Berlin:Springer,1989.
220. Ring J,Darsow U, Abeck D. The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. *Dermatol Treatment* 1996;1:51-60.
221. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations - an approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:677-684.
222. Goikoetxea MJ, Sanz ML, Garcia BE, Maxorga C, Longo N, Gamboa PM, et al. Recommendations for the use of in vitro methods to detect specific imunoglobulin E: Are they comparable? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23: 448-454.
223. Gunnar S, Johanson O. ImunoCAP specific immunoglobulin E test: tool for research and allergy diagnosis. *Expert Rev.Mol.Diagn.* 2004; 4: 89-95.
224. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersenzitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(suppl2) S284-296.
225. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-1224.

226. Lee Y, Sohn J, Lee J, Hong C, Park J. Allergen-specific IgE measurement with the IMMULITE 2000 system: Intermethod comparison of detection performance for allergen-specific IgE antibodies from Korean allergic patients. *Clinica Chimica Acta* 2009; 401: 25-32.
227. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, unoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-1469.
228. Brynn Kevin Wainstein, Anthony Yee, Donna Jelly, Mary Ziegler and John B.Ziegler. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007: 18: 231-239.
229. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(Suppl 14):24-30.
230. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73.
231. Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S, van Hage M, Wickman M. Patterns of food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year old children. *Allergy* 2008; 63: 418-24.
232. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD 63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-338.
233. Metzelaar M, Wijngaard PLJ, Peters PJ, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK, Clevers HC. CD 63 antigen: a novel lysosomal membrane glycoprotein, cloned by a screening procedure for intracellular antigens in eukaryotic cells. *J Biol Chem* 1991;266:3239-3245.
234. Sainte-Laudy J, Vallon C, Guerin JC. Diagnosis of latex allergy: comparison of histamine release and flow cytometric analysis of basophil activation. *Inflamm Res* 1996;45:35-36.

235. Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, Kardinal AF, Vlieg-Boerstra BJ, Martines BP. Masking foods for food challenge: practical aspects of masking foods for a double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Am Diet ASSoc* 1994;94:645-649.
236. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D et al. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50:623-635.
237. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Host A et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee Allergy* 1999;54:27-45.
238. Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. In Vitro Diagnostic Methods in the Evaluation of Food Hypersensitivity. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*, 2nd edition. Blackwell Sci Publ 1996:137-50.
239. Bindslev Jensen C, Ballmer-Weber B.K, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004: 59:690-697.
240. Jacob D Kattan, Anna Nowak-Wegrzyn . Oral food challenges in routine clinical practice. *Current Allergy and Clinical Immunology* 2013; Vol 26, No 3,122-29.
241. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2011; 158(4): 578-583.
242. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91-6.
243. Balmer-Weber B.K, Hoffmann A, Wuthrich B, Luttkopf D, Pompei C, Wangorsch A et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002;57:228-35.

244. Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53(Suppl):75-7.
245. Moneret-Vautrin DA. Cows milk allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:201-10.
246. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 2002;57:741-6.
247. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:196-201.
248. Wensing M, Penninks A, Hefle SL, Akkerdaas J, van Ree R, Koppelman S et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind placebo-controlled food challenges (DBPCFCs). *Clin Exp Allergy* 2002;32:1757-62.
249. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):75-7.
250. Rance F, Dutau G. Peanut hypersensitivity in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;18(Suppl):165-7.
251. Leinhas JL, McCaskill CC, Sampson HA. Food allergy challenges: guidelines and implications. *J Am Diet Assoc* 1987;87:604-8.
252. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:730-7.
253. Meilgaard M, Civille G, Carr B. *Sensory Evaluation Techniques*. CRC Press Inc. 1991:4280-5.

254. Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:172-9.
255. Skamstrup HK, Vestergaard H, Stahl SP, Sondergaard KM, Vieths S, Poulsen LK et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001;56:109-17.
256. Nowak/Wegrzyn A, Assa* ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(suppl):S365-83.
257. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre CBruijnzeel-Koomen C et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34:689-95.
258. Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Hourihane JO, Knulst AC, Mackie AR et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008;63:597-609.
259. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
260. Perry TT, Matsui EC, Connover-walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1164-8.
261. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
262. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Muller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.

263. Perry TT, Matsui EC, Connover-Walker MK, Wood RA. The relationship allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
264. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Nutritional content of few foods diet in atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995;73:208-210.
265. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatric Allergy Immunol* 1994;5:5-36.
266. Caffarelli C, Petroccione T. False negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-1872.
267. Kurihana K. *Allergol Int* 2010; 59: 9-14
268. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Pediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008; 63: 1071-1076.
269. Niggeman B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61: 808-11.
270. Avery NJ, King RM, Knights S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 378-382.
271. Brown HM. Would oral desensitization for peanut allergy be safer than avoidance? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:203.
272. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Efficacy and safety of oral administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014; 111: 12-22.
273. Rutter B, Knol EF, van Neerven RJ, et al. Maintenance of tolerance to cows milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-10.

274. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cows milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cows milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1315-21.e9.
275. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:512-20.
276. Le UH, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 35.
277. Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA, et al. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 737.e10-43.e10.
278. Varagić V, Milošević M, Farmakologija, Elit Medica, Beograd, 1995.
- 279 Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood. results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64: 1023-1029.
280. Mauro C, Claudia A, Tullio F, Sandra L, Stefano MS, Valentina P, Daniela Z, Maria ZA. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 583-588.
281. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK, Stablein D, Sampson HA and Sicherer MD. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study, *Pediatrics* 2012; 130:e25-e32.
282. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-987.
283. Walker-Smith JA. Cow'milk - sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992: 121:S111-S115.

284. Working group on Cow's milk allergy - Italian Working Group on cow's milk allergy of the Italian Society of Pediatrics. Cow's milk allergy in the first year of life. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1988;348:1-14.
285. Oranje AP, Van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test(SAFT). *Contact Dermatitis* 1994; 31: 314-8.
286. Schichter-Konfino V, Almog M, Bamberger E, Berkowitz D&Kesel A. The significance of allergic contact urticaria to milk in children with cow*s milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*; 26: 218-222.
287. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Arshad SH, Grimshaw K et al. Cow*s milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children*s eating behaviour and food preferences? *Peditr Allergy Oimmunol* 2016: 27: 141-146.
288. Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk- induced IgE- mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60: 912-919.
289. Host A. Cow s milk allergy. *J R Soc Med* 1997;90(Suppl 30):34-39.
290. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:19-23.
291. Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:153-6.
292. Dreborg S. Skin tests used in type 1 allergy testing. Position paper prepared by the subcommittee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1989;44:1-59.
293. Dreborg S, Frew A. Position Paper Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48:48-82.

294. Koller DY, Pirker C, Jarisch R et al. Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing. *Allergy* 1992;47:58-9.
295. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlation between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-5.
296. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
297. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
298. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open challenge to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
299. Gray CL, Levin ME. Food allergy in atopic dermatitis: how, when and why do we test? *J Allergy Clin Immunol*, 2014;27:82-86
300. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
301. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
302. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
303. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.

304. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk -specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
305. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
306. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
307. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcome for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1272-4.
308. Kim J, Kim HY, Park MR, Choi J Shim JY, Kim MJ et al. Diagnostic decision points of specific IgE concentrations in Korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy Asthma Immunol Res.*2015;7:332-8.
309. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. 2005; 35: 167-72.
310. Meglio P, Giampietro PG, Farinella F, Cantani A, Businco L. Personal experience on the diagnostic procedures in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1989;44(Suppl 9):165-173.
311. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatric Allergy Immunol* 2005;16:567-573.
312. Perackis K, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Skin prick test with hen's egg> whole egg or egg white? *Allergy* 2004;58:1236-1237.

313. Norgard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 1992;22:940-47.
314. de Waard-van der Spek FB, Elst EF, Mulder PGH, Munte K, Devillers ACA, Oranje AP. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998;53:1087-91.
315. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-1469.
316. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warnwr J, Dick J et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005;35:746-750.
317. Alvaro M, Garcia-Paba MB, Giner MT, Piquer M, Dominguez O, Lozano J et al. Tolerance to egg proteins in egg-sensitized infants without previous consumption. *Allergy*. 2014;69:1350-6.
318. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
319. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *JACI* 2001;107:185-90.
320. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergx. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.
321. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.

322. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196-201.
323. Ando H, Moverare R, Kondo Z, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
324. Gray CL, Levin ME & du Toit G. Egg sensitization, allergy and component patterns in African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 709-715.
325. J van Veen W, Dikkeschei LD, Roberts G and Brand LPP. Predictive value of specific IgE for clinical peanut allergy in children: relationship with eczema, asthma and setting (primary or secondary care). *Clinical and Translational Allergy*; 2013;3:34:1-7.
326. Kim HY, Han Y, Kim K, Lee JY, Kim MJ, Ahn K, Kim J. Diagnostic Value of Specific IgE to Peanut and Ara h2 in Korean Children with Peanut Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016, March; 8(2): 156-160.
327. Yunginger JW. Lethal food allergy in children. *N Engl J Med* 1992;327:421-422.
328. Mueller GA, Gosavi RA, Pomes A, Wunschmann, Moon AF, London RE, Pedersen LC. Ara h2: crystal structure and IgE binding distinguish two subpopulations of peanut allergic patients by epitope diversity. *Allergy* 2011;66:878-885.
329. King RM, Knibb RC, Hourihane JOB. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009;64:461-468.
330. Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1027-33.
331. Kagan R, Hayami D, Joseph L, StPierre Y, Clarke AE. The predictive value of positive prick test to peanut in atopic, peanut-naive children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:640-5.

332. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *The Journal of Clinical Investigation* 2011;121(3):827-835.
333. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Hill D, Gurrin LC. *JACI* 2013;
334. Wainstein BK, Yee A, Jelley D, Ziegler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:231-239.
335. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205-209.
336. Jarvinen KM, Turpeinen M, Suomalainen H. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1060-1066.
337. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-1040.
338. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T Ito R, Aihara M et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *JACI* 2001;108:1035-1039.
339. Sievers S, Rawel M.H, Ringel K.P, Niggemann B, Beyer K. Wheat protein recognition pattern in tolerant and allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:147-155.
340. Patria MF, Bombelli C, Fregoli R, Varin E. Allergia ai cereali in eta pediatrica, *Giornate di Allergologia Pediatrica MGA*, Rome, 1992, pp 130-132.
341. Comberiati P, Cipriani F, Schwarz, Posa D, Host C, Peroni DG. Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update. *Italian Journal of pediatrics*, 2015;41:13.

342. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy. *Allergology International*. 2009;58:599-603.
343. Aceves M, Grimalt JO et al. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *JACI* 1991;88:124-134.
344. Zeiger RS, Sampson HA et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*, 1999;134:614-622.
345. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444-51.
346. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(5):891-6.
347. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:91-96.
348. Ebisawa M, Brostedt P, Sjolander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m2S albumin from soybean is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013.
349. Uberti F, Penas E, Manzoni Y, Lorenzo di C, Ballabo C, Fiocchi A, Terracciano L, Reastani P. Molecular characterization of allergens in raw and processed kiwifruit. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:139-144.
350. Abul MH, Dereci S, Hacisalihoglu S, Orhan F. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 38-43.
351. Gavrović-Jankulović M, Ćirković T, Vučković O, Atanasković-Marković M, Petersen A, Gojgić G, Burazer L, Jankov RM. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:805-10.

352. Lucas JSA, Lewis SA, Hourihane JO'B. Kiwi fruit allergy: a review. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:420-8.
353. Gall H, Kalveram KJ, Forck G, Sterry W. Kiwi fruit allergy: a new birch pollen-associated food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:70-6.
354. Aleman A, Sastre J, Quirce S et al. Allergy to kiwi: a double-blind placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:543-50.
355. Lucas JSA, Grimshaw KEC, Collins K, Warner JO, Hourihane JOB. Kiwi is a significant allergen and is associated with different patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 1115-21.
356. Aleman A, Sastre J, Quirce S et al. Allergy to kiwi: a double- blinde placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *J Allergy Clin Immunol* 2004: 113: 543-50.
357. Bublin M, Pfister M, Radauer C, et al. Component-resolved diagnosis of kiwi allergy with purified natural and recombinant kiwi allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:687-94.
358. Voitenko V, Poulsen LK, Nielsen L, Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS: Allergenic properties of kiwi-fruit extract: cross-reactivity between kiwi-fruit and birch-pollen allergens. *Allergy* 1997;52:136-43.
359. Branum AM, Lukasc SL. Food allergy among children in the United States, *Pediatrics* 2009;124:1549-1555.
360. Gray C. Allergies in eczema. *Current Allergy&Clinical Immunology* 2011;24(3):185-191.
361. Eingmann PA, Calza A-M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.

362. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *Journal of Asthma* 2008;45:862-826.

363. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, Flabbee J. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clinical and Experimental Allergy*, 2003;33:1046-1051.

LISTA SKRAĆENICA

NIAID - Nacionalni institut za aleergiju i infektivne bolesti

EAACI - Evropska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju

IgE - Imunoglobulin E

CpGs - Citozin - guanozin - oligonukleotid

IL-4 - Interleukin 4

LEAP- The Learning Early About Peanut Allergy

PASTURE- Protection against Allergy Study in Rural Environments

FcεRI- receptor visokog afiniteta

IgG- imunoglobulin G

IgM- imunoglobulin M

TGFβ - faktor transformacije rasta β

γΔT Ly -gama delta T ćelije

MHC - glavni histokompatibilni kompleks

IFNγ- interferon gama

Foxp 3- transkripcioni faktor p3

AEE - alergijski eozinofilni ezofagitis

AEG - alergijski eozinofilni gastroenteritis

OAS - oralni alergijski sindrom

ns LTP- nespecifični lipidni transfer protein

CCCs - unakrsno reagujuće karbohidratne determinante

RAST- radioalergosorbent test

SPT - skin prik test

AD - atopijski dermatitis

CAPRAST - radioalergo sorbentni test na hidrofилnom polimernom nosaču

CAP FEIA - Fluorescin-enzyme immunoassay

BAT- test bazofilne aktivacije

LOAEL - najniži vidljivi nivo nepovoljnog događaja

NOAEL - vidljivo nepostojanje nepovoljnog događaja

OIT - oralna imunoterapija

БИОГРАФИЈА

Мирјана Живановић, рођ. Митић, датум рођења: 01.11.1967. Место рођења: Сокобања

Медински факултет завршила 1994. год. у Београду у трајању од 5 година са просечном оценом 7,61. Завршни испит одбранила на неурохируршкој клиници под називом "Церебралне анеуризме - фактори коју утичу на исход лечења" оценом 10 и стекла стручни назив доктор медицине. На овом факултету одслушала наставу из енглеског језика у трајању од четири семестра и положила испит са оценом 9. Обавезан лекарски стаж започела 24.01.1995. год. у Специјалној болници "Сокобања" а завршила на првој хируршкој клиници у Београду. Државни испит положила 18.03.1996. год. у Београду. Радни однос на неодређено време засновала 07.08.1996. год. на дечијем одељењу Специјалне болнице "Сокобања".

Специјализацију из педијатрије започела октобра 1998. год. у дечијој болници "Драгиша Мишовић" а исту окончала на Институту за мајку и дете на Новом Београду 09.05.2003. год. оценом 4.

Постдипломске студије из области имунологије уписала октобра 1999. год. Усмени магистарски испит положила новембра 2001. год. а тезу "Учесталост алергијске сензибилизације код деце - утицај климатско социјалних фактора" одбранила септембра 2006. год. на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Ужу специјализацију из алергологије уписала новембра 2015. год. Усмени испит положила јануара 2017. год. оценом 9, уз одобрену тему за рад под називом "Упоредивање резултата ин виво са ин витро тестирањем код деце са ИГЕ посредованом алергијом на кикирики."

Учествовала на бројним састанцима и конгресима у земљи и иностранству с ауторским и коауторским радовима.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Mirjana B. Živanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

POVEZANOST IN VIVO I IN VITRO TESTOVA NA NUTRITIVNE ALERGENE KOD

DECE

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.02.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Mirjana B. Živanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada POVEZANOST IN VIVO I IN VITRO TESTOVA NA NUTRITIVNE

ALERGENE KOD DECE

Mentor Prof. dr Vojislav Đurić

Potpisani Mirjana B. Živanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.02.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

POVEZANOST IN VIVO I IN VITRO TESTOVA NA NUTRITIVNE ALERGENE KOD DECE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.02.2018.

