

Značenje određivanja ukupnog i specifičnog IgE u alergijskim bolestima

Rumbočić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:244613>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Klara Rumbočić

**ZNAČENJE ODREĐIVANJA UKUPNOG
I SPECIFIČNOG IgE-a U ALERGIJSKIM
BOLESTIMA**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Klara Rumbočić

**ZNAČENJE ODREĐIVANJA UKUPNOG
I SPECIFIČNOG IgE-a U ALERGIJSKIM
BOLESTIMA**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren u KBC-u Osijek.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med., internist-reumatolog, klinički imunolog i alergolog

Rad ima 50 listova, 14 tablica i 2 slike.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Jasminki Milas-Ahić na stručnoj pomoći tijekom izrade i pisanja diplomskoga rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na potpori i strpljenju tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Imunologija.....	1
1.2. Vrste imunosti.....	2
1.2.1. Antigen i antitijelo	2
1.2.2. Fiziološki tijek imunskog odgovora.....	4
1.3. Reakcije preosjetljivosti	4
1.3.1. Stvaranje IgE-a i razvoj alergije.....	5
1.3.2. Signaliziranje putem visokoafinitetnog IgE receptora.....	7
1.4. Alergijske bolesti	8
1.4.1. Dijagnostika alergijskih bolesti.....	9
1.4.2. Liječenje alergijskih bolesti	11
1.5. Alergijske reakcije na inhalacijske alergene	12
1.5.1. Ambrozija	12
1.5.2. Artemizija sp. (korov).....	13
1.5.3. Dermatophagoides pteronyssinus	13
1.5.4. Trave	14
1.5.5. Stabla.....	14
2. CILJ	15
3. ISPITANICI I METODE	16
3.1. Ustroj studije.....	16
3.2. Ispitanici	16
3.3. Metode	16
3.3.1. Atellica NEPH 630	16
3.3.2. IMMULITE 2000 metodologija	17
3.3.3. Statističke metode	17
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČAK	32
7. SAŽETAK	33
8. SUMMARY	34

9. LITERATURA	36
10. ŽIVOTOPIS.....	40

POPIS KRATICA

Ig (engl. *Immunoglobulin*) - imunoglobulin

Ag (engl. *Antigen*) – antigen

At (engl. *Antibody*) – antitijelo

NK stanice (engl. *Natural killer cells*) – prirodno ubilačke stanice

APC (engl. *Antigen presenting cells*) – antigen predočne stanice

IL (engl. *Interleukin*) – interleukin

DNA (engl. *Deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

POPIS SLIKA

<i>Slika 1.</i> Građa antitijela	3
<i>Slika 2.</i> Tijek imunosne reakcije	7

POPIS TABLICA

<i>Tablica 1.</i> Podatci o sintezi i katabolizmu IgE-a.....	6
<i>Tablica 2.</i> Vrijednosti specifičnih IgE protutijela (šest razreda)	10
<i>Tablica 3.</i> Rezultati ukupnog IgE-a i svih skupina specifičnog IgE-a s obzirom na dob	18
<i>Tablica 4.</i> Rezultati svih skupina alergena s obzirom na spol (ukupan i specifični IgE)	19
<i>Tablica 5.</i> Rezultati ukupnog IgE-a	20
<i>Tablica 6.</i> Rezultati specifičnog IgE-a.....	21
<i>Tablica 7.</i> Pozitivni rezultati s obzirom na razred specifičnog IgE-a	22
<i>Tablica 8.</i> Rezultati specifičnog IgE-a na pelud ambrozije	23
<i>Tablica 9.</i> Rezultati specifičnog IgE-a na <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	24
<i>Tablica 10.</i> Rezultati specifičnog IgE-a na peludi trava	25
<i>Tablica 11.</i> Rezultati specifičnog IgE-a na pelud artemizije (korova)	26
<i>Tablica 12.</i> Rezultati specifičnog IgE na peludi stabala	27
<i>Tablica 13.</i> Broj osoba muškog i ženskog spola s obzirom na uputne MKB dijagnoze L30 i J30	28
<i>Tablica 14.</i> Broj osoba prema dobi s uputnim MKB dijagnozama L30 i J30.....	28

1. UVOD

Način života u civilizaciji s obiljem antigenskih determinanti, a s druge strane postupno smanjenje biološke raznolikosti (bakterijskih populacija s kojima je organizam u suživotu) razlog su promjena imunosnog sustava koje rezultiraju bolestima, među ostalim i pandemijskom pojavom alergijskih bolesti (1).

1.1. Imunologija

Neprestano smo izloženi velikom broju različitih bakterija, virusa i parazita koji bi se vrlo lako proširili našim organizmom kada ne bi postojao imunosni sustav.

Povijesno gledano, imunost je označavala otpornost na bolest, odnosno otpornost na infekciju. Definicija imunosti podrazumijeva sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena) u koje, osim mikroorganizama, ubrajamo i makromolekule kao što su bjelančevine i polisaharidi, neutralizacijom, razgradnjom, ubijanjem i odstranjivanjem antigena. U početku se imunologija razvijala u okviru mikrobiologije, no spoznaja da je imunosna reakcija samo jedan od imunosnih odgovora te da taj odgovor u određenim uvjetima može izazvati svaka organska makromolekula strana organizmu potaknula je razvoj imunologije kao samostalne znanosti (2).

Područje imunologije obuhvaća: imunost na infekcije, stanja imunosne preosjetljivosti, imunodeficijencije, imunosnu reakciju na presatke (transplantante), tumore i autoimune bolesti (1). Imunosna je reakcija nužna u obrani od infekcija, stoga je poželjna aktivnost, no i preslaba kao i prejaka reakcija dovode do poremećaja i bolesti koji u konačnici mogu uzrokovati smrt (3).

1.2. Vrste imunosti

Reakcija imunskog sustava na ulazak patogena naziva se imunoreakcija. Ljudski organizam posjeduje dva mehanizma obrane: urođeni (nespecifični) imunski sustav koji brzo odgovara na svojstva patogena i stečeni (specifični) koji odgovara na specifična svojstva pojedinih patogena (4).

Nespecifična je otpornost oblik obrane koji podrazumijeva skup svih nasljednih čimbenika što sprječavaju ulazak i prodor mikroorganizama u makroorganizam. Temelji se na anatomskim, fiziološkim i staničnim zaprekama te na upali. Razlikuju se prva i druga crta nespecifične obrane. Prva (vanjska) obuhvaća anatomske zapreke i njihove izlučevine s antimikrobnim djelovanjem te antagonizam fiziološke i patogene flore, kožu i sluznice. Druga (unutarnja) crta obrane podrazumijeva fiziološke (temperaturu, sadržaj kisika, pH tkiva, antimikrobne tvari), stanične (polimorfonuklearne limfocite, makrofage i NK stanice) i upalne zapreke (2).

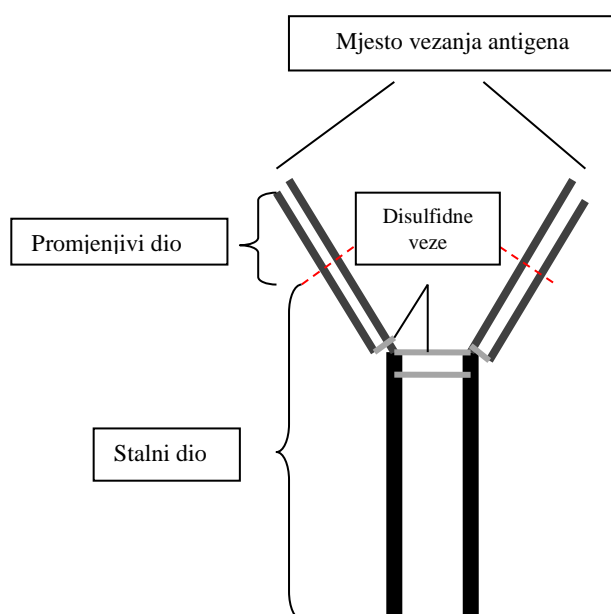
Nespecifična je imunost, samo u kralježnjaka, nadopunjena specifičnom imunošću koja je usmjerena na specifičnog uzročnika zaraze (antigen) pri čemu se stvaraju specifična antitijela i izvršni limfociti koji su specifični za uzročnika koji je napao organizam. Posebno svojstvo stečene imunosti jest imunosna memorija, tj. sposobnost bržeg i snažnijeg odgovora na ponovnu zarazu istim mikroorganizmom, a dva su temeljna oblika te imunosti: humoralna, koju posreduju limfociti B, i stanična imunost koju posreduju limfociti T (2).

1.2.1. Antigen i antitijelo

Antigen je tvar koja se specifično veže za molekulu antitijela, odnosno za antigenski receptor limfocita T ili limfocita B. To svojstvo imaju gotovo sve biološke molekule, ali samo kompleksne makromolekule mogu nakon imunizacije potaknuti imunosnu reakciju i stvaranje antitijela. Antigeni se, općenito, mogu definirati na temelju četiriju imunosnih svojstava: imunogeničnosti, antigeničnosti, alergenosti (sposobnost uzorkovanja alergijske reakcije) i tolerogeničnosti (2).

Najvažnije je razlikovati imunogeničnu i antigeničnu molekulu. Imunogenična je molekula ona koja nakon vezanja za odgovarajući receptor na limfocitu uzrokuje njegovu aktivaciju, odnosno može potaknuti specifičnu humoralnu ili staničnu imunoreakciju (stvaranje antitijela ili efektoru specifične stanične imunosti). Antigenična molekula ne uzrokuje takve reakcije, ali može reagirati s antitijelima ili sa senzibiliziranim limfocitima ako oni postoje. Prema tomu samo imunogenične molekule mogu uzrokovati imunski odgovor što znači da su sve imunogenične molekule antigenične, ali sve antigenične molekule nisu uvijek imunogenične (2, 5).

Antitijela su glikoproteini koji nastaju nakon susreta imunskog sustava s antigenom. Stvaraju ih limfociti B, odnosno plazma stanice i nositelji su humoralne imunosti. Nazivaju se i imunoglobulinima jer su pronađeni u serumskoj frakciji gama-globulina (1). Bez obzira na antigensku specifičnost, molekule su protutijela građene od četiriju polipeptidnih lanaca (dva laka i dva teška) koja su povezana disulfidnim vezama, a izgledaju kao slovo Y (*Slika 1.*). Unatoč strukturnoj sličnosti, brojne su fizikalno-kemijske i antigenske razlike (sastav imunoglobulinske domene na N-krajevima lakih i teških lanaca) među imunoglobulinima pa se razlikuje pet imunoglobulinskih razreda – IgA, IgD, IgE, IgG i IgM (2).



Slika 1. Građa antitijela

1.2.2. Fiziološki tijek imunskog odgovora

Antigen najčešće ulazi u organizam kroz sluznicu dišnog i probavnog sustava, kroz kožu ili izravno u krv. Može se unijeti i injiciranjem u krvnu žilu, mišić, pod kožu, u trbušnu šupljinu, kirurškim zahvatom ili nakon presađivanja organa.

U tijelu se širi krvlju i limfom. Na mjestu ulaska u organizam antigen pobuđuje imunski sustav, tj. mehanizme nespecifične imunosti (fagocite i NK stanice), na njegovo odstranjivanje ili ograničavanje širenja. Ponekad ta nespecifična imunost u potpunosti ukloni antigen čime prestaje potreba za daljnjim djelovanjem. No kada antigen izbjegne mehanizme nespecifične imunosti i dospije do perifernih limfatičnih tkiva, započinje specifični imunski odgovor (APC i limfociti T i B). Nakon prepoznavanja antigena dolazi do aktivacije limfocita i njihova razvoja u stanice koje će potaknuti humoralni ili stanični odgovor, a to ovisi o vrsti antigena koji je ušao u organizam (2).

1.3. Reakcije preosjetljivosti

Clemens von Pirqueta definirao je alergije kao *izmijenjenu sposobnost organizma u odgovoru na stranu tvar*. Danas znamo da su alergije jedan od oblika reakcija preosjetljivosti i neprimjeren odgovor našeg imunskog sustava na bezazlene i neuobičajene čimbenike iz okoliša (alergene). Coombs i Gell podijelili su reakcije preosjetljivosti na:

- tip I – reakcije posredovane protutijelom IgE-a (alergije);
- tip II – reakcije posredovane specifičnim protutijelima na vlastite molekule/stanice;
- tip III – reakcije posredovane odlaganjem imunokompleksa u tkivu;
- tip IV – reakcije kasne ili odgođene preosjetljivosti posredovane limfocitima T (2).

Tip I reakcije posredovane su IgE protutijelima. Procjenjuje se da skoro svaka treća osoba boluje od nekog tipa alergije, a od toga čak 20 posto ima alergije uzrokovane imunoglobulinom E. Glavne su stanične komponente tog tipa imunskih reakcija bazofili i mastociti. IgE receptor ima veliki afinitet za mastocite i bazofile pa se IgE nalazi na njihovoj površini. Kada se alergen (antigen) veže za taj IgE, nastaju rane alergijske reakcije, odnosno dolazi do otpuštanja medijatora. Njihovim otpuštanjem dolazi do kontrakcije glatkih mišića,

vazodilatacije krvnih žila, povećanja mukozne sekrecije, privlačenja eozinofila i neutrofila te agregacije trombocita. Aktiviraju se i B limfociti koji sintetiziraju i luče IgE. Urtikarije i urtikarijske reakcije na lijekove najčešće su bolesti koje se razvijaju po prvom tipu reakcija preosjetljivosti (6).

Kod citotoksičnih reakcija preosjetljivosti (tip II) antigeni koji dolaze jesu endogeni, a reakcije se temelje na vezanju antitijela i komplementa na stanicu te rupturu stanice fagocitozom. IgM i IgG najčešće su antitijela uključena u taj tip reakcija jer dobro aktiviraju komplement. Obilježja su tog tipa lijekovima uzrokovane agranulocitoze, trombocitopenije, hemolitične anemije i transfuzijske reakcije zbog nepodudarnosti ABO sustava (6).

U trećem tipu reakcija preosjetljivosti dolazi do spajanja antigena i antitijela pri čemu nastaju imunokompleksi koji predstavljaju učinkovit mehanizam uklanjanja antigena iz organizma. Do pojave reakcije potrebno je nekoliko sati do nekoliko dana nakon ulaska alergena (6).

U reakcijama kasne (stanične) preosjetljivosti nisu uključena antitijela, nego su reakcije posredovane limfocitima T. Postoje tri podtipa: preosjetljivost tuberkulinskog tipa, granulomatozna i kontaktna preosjetljivost. Reakcije su najizraženije nakon 48 do 72 sata (6).

1.3.1. Stvaranje IgE-a i razvoj alergije

Većina ljudi stvara IgE protutijela u slučaju zaraze parazitima, a pojedinci ih proizvode i na sasvim bezazlene antigene pa su njegove serumske koncentracije tada povišene.

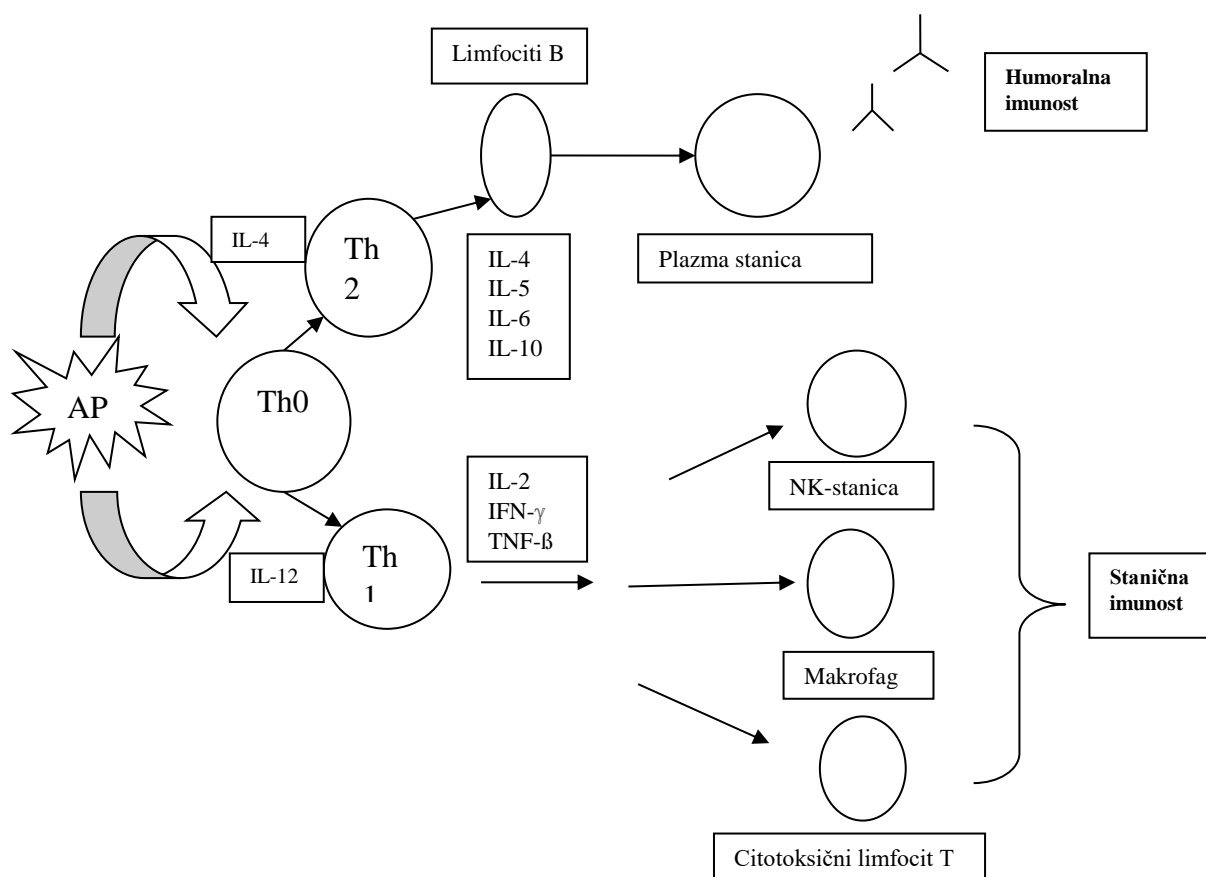
Alergeni su neparazitarni antigeni koji u malim koncentracijama mogu pobuditi stvaranje IgE protutijela u senzibiliziranih osoba. Razvoj IgE-a na različite antigene iz okoliša naziva se atopijom i smatra se da je ona pod kontrolom genetičkih i okolišnih čimbenika (2). Od svih imunoglobulina u krvi, IgE je najmanje zastupljen (4,1 ug/kg) jer je uglavnom sav vezan uz receptor na membrani stanice. Funkcionalno gledano, postoje dvije Fab regije na koju se veže antigen te Fc regija kojom se IgE veže za receptor na membrani mastocita i bazofila (1).

Tablica 1. Podatci o sintezi i katabolizmu IgE-a

	Zdravi	Alergije
Cirkulacija	4,1 ug/kg < 117 kIU/L	Stupanj senzitivizacije
Sinteza	3,8 ug/kg/dan	
T $\frac{1}{2}$	1,8 dana	4,3 dana
Katabolizam	Intra- i ekstravaskularno	Ekstravaskularno usporava se

Za stvaranje IgE-a i nastanak alergije odgovorni su Th2 limfociti koji nastaju diferencijacijom iz pomagačkih CD4⁺ limfocita T nakon prepoznavanja antigena pod utjecajem citokina. Naime, citokin IL-4, koji izlučuju CD4⁺ pomagački limfociti, potiče diobu limfocita B te dovodi do njihove diferencijacije u plazma stanice i intenzivnog stvaranja alergen-specifičnog IgE antitijela. Ta se IgE antitijela vežu na visokoafinitetne receptore na mastocitima i bazofilima (čije je stvaranje potaknuto citokinima IL-3, IL-4 i IL-10) (2).

Iz Th2-limfocita oslobađa se i IL-5, glavni etiološki čimbenik u nastanku eozinofilije koji potiče proliferaciju, diferencijaciju i sazrijevanje prekursora eozinofila u koštanoj srži te posreduje aktivaciju eozinofila na mjestu upale. Eozinofili otpuštanjem svojih medijatora mogu modulirati i produljiti tijek upale, a otpuštanje citoplazmatskih granula uzrokuje nastanak oštećenja na okolnom tkivu u području alergijske upale. Zato se određivanje eozinofila u perifernoj krvi ili sluznicama te mjerenje njihove aktivnosti danas koristi u dijagnostici alergijskih bolesti. Medijatori se mogu podijeliti na primarne i sekundarne, a temeljni su učinci tih medijatora proširenje krvnih žila i kontrakcija glatkih mišića. Međutim, može doći i do pojave anafilaksije koja može biti smrtonosna.



Slika 2. Tijek imunosne reakcije

1.3.2. Signaliziranje putem visokoafinitetnog IgE receptora

Kao što je već spomenuto, simptomi alergijske bolesti posljedica su oslobađanja medijatora (prostaglandina i leukotriena) iz alergenom aktiviranih efektorskih stanica, odnosno mastocita i bazofila. Mastociti, stanice urođene imunosti koje su smještene u koži i sluznicama – što im omogućuje brz odgovor na okolišne podražaje, imaju ulogu otklanjanja patogena, razgradnje toksičnih peptida i komponenata otrova kao i u imunomodulaciji koja podrazumijeva utjecaj na preživljavanje, razvoj i funkcije drugih imunosnih stanica. Smatra se da bazofili kao i mastociti sudjeluju u otklanjanju patogena iz organizma, ali zbog mogućnosti

brzog otpuštanja većih količina proalergijskih citokina (IL-4 i IL-13) nakon stimulacije, imaju važnu ulogu u skretanju imunosnog odgovora u Th2-fenotip.

Njihova je aktivacija središnje zbivanje u nastanku alergijske upale, a posredovana je signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE receptora, FcεRI. Ono započinje vezanjem alergena na Fab fragmente IgE protutijela vezanih za receptor. U stanici tada nastupa signalna kaskada koja u konačnici dovodi do otpuštanja medijatora (7).

1.4. Alergijske bolesti

Alergijske bolesti, osobito rinokonjunktivitis, astma i dermatitis u izrazitom su porastu, no uzroci porasta još nisu u potpunosti razriješeni. Alergijske bolesti imaju dugotrajan tijek i karakterističan slijed: senzibilizaciju, a zatim manifestaciju simptoma koji se javljaju u određeno doba života, perzistiraju godinama, s tendencijom spontane remisije sa starenjem. Alergijske bolesti zahtijevaju kompleksnu medicinsku skrb, troškovi liječenja stalno rastu te značajno narušavaju kvalitetu života, smanjuju radnu sposobnost i veliko su zdravstveno kao i socioekonomsko opterećenje za pojedince i društvo. Kumulativna prevalencija alergijskih bolesti u djetinjstvu iznosi 25 – 30 %, prevalencija astme 7 – 10 %, rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa 15 – 20 % (8).

Rezultati migracijskih istraživanja, zemljopisne varijacije i promjene u prevalenciji posljednjih desetljeća upućuju na veći utjecaj okoliša od utjecaja genskih mutacija, odnosno promjena u genskoj osjetljivosti za alergijske bolesti. One se razvijaju i mijenjaju tijekom života, a simptomi se mogu javiti u bilo kojem organu ili sustavu, bilo kad, ali njihov intenzitet slabi sa starenjem. Epidemiološkim je istraživanjima dokazano da većina alergijskih bolesti počinje u djetinjstvu, a vrsta i progresija bolesti nisu konstantni. Kod nekih se osoba javlja samo jedna bolest, primjerice konjunktivitis, rinitis, astma, dok se kod drugih istodobno mogu javiti kombinacije navedenih bolesti ili pak pojavnost da se jedna bolest razvije u drugu (9).

Kada je riječ o patogenezi, ona kao ni uzrok porasta alergijskih bolesti, nije dovoljno razjašnjena, ali svim alergijskim bolestima zajednička je kompleksna upalna reakcija regulirana kompliciranim imunskim reakcijama. Glavno obilježje alergijskih bolesti jest stvaranje IgE protutijela.

1.4.1. Dijagnostika alergijskih bolesti

Dijagnostika alergijskih bolesti posredovanih IgE protutijelima temeljena je na anamnezi, kliničkoj slici, kožnom testiranju, laboratorijskim nalazima (mjeranju specifičnih i ukupnih IgE protutijela te eozinofila u perifernoj krvi) i provokacijskim testovima (9).

Anamneza je vremenski zahtjevan postupak jer je potrebno registrirati sve simptome koje pacijent navodi, njihovu učestalost, težinu i vrijeme pojavljivanja. Potrebno je utvrditi koji ih čimbenici izazivaju ili pogoršavaju, kakav je utjecaj životnih navika, spavanja, postoji li preosjetljivost na neku hranu, lijekove, ubode insekata te koji izvori alergena postoje. Također je korisno prikupiti podatke o tegobama uzrokovanim profesionalnom ekspozicijom na poslovima, izvorima alergena te rizičnim kemijskim, fizikalnim i biološkim agensima u radnom okolišu (9).

Kožnim testiranjem i kvantitativnim mjerenjem u serumu dokazuje se prisutnost IgE protutijela na alergene iz okoliša. Kožno je testiranje najstarija i još uvijek bitna metoda u dijagnostici alergijskih bolesti. Metode za kožno testiranje dijele se na: prick kožni test (test ubodom) te prick-prick kožni test i patch test (test krpicom) (9).

Određivanje razine specifičnih IgE protutijela u praksi služi kao kvantitativna mjera reaktivnosti na alergene. Oni su dio ukupnih IgE protutijela i nalaze se u serumu u nanogramskim koncentracijama. Prema tomu metode mjerenja njihovih koncentracija moraju biti osjetljive i specifične (9).

Postoje različite komercijalne kvantitativne metode mjerenja IgE protutijela u serumu, a međusobno se razlikuju s obzirom na način obilježavanja sekundarnih IgE protutijela. Kako bi se poboljšala specifičnost i osjetljivost, metode se stalno usavršavaju. Raspon je mjernih vrijednosti ukupnog IgE protutijela od 2 do 5000 kU/L, a specifičnih od 0,35 do 100kUA/L (UA= units of antibody). Razina od 10 kUA/L izdvaja osobe sa simptomima od osoba bez simptoma (9).

Tablica 2. Vrijednosti specifičnih IgE protutijela (šest razreda)

Razred	Vrijednost (kU/L)
1.	0,35 – 0,70
2.	0,71 – 3,50
3.	3,51 – 17,50
4.	17,51 – 50,0
5.	50,1 – 100,0
6.	> 100,00

Normalne vrijednosti specifičnog IgE-a $\leq 0,35$ kU/L

U kliničkoj praksi koriste se i brzi testovi za određivanje IgE protutijela, primjerice „Allergodip – Allergopharma“, „IgE Total Screen – Allerbio“ i „IgE Specific Screen – Allerbio“, međutim rezultati su semikvantitativni, odnosno u određenim rasponima, pa se mogu koristiti samo kao screening metoda (9).

Provokacijski testovi nisu dio rutinskih dijagnostičkih postupaka. Dije se na nespecifične, kod kojih provokativni stimulus dovodi do reakcije u svih osoba, ali u različitim primijenjenim dozama, i na specifične gdje specifični stimulus (alergen) dovodi do reakcije samo u senzibiliziranih osoba neovisno o primijenjenoj dozi. Koriste se kao standardizirani postupci u kontroliranim uvjetima kad postoje neslaganja između anamnestičkih podataka i fizikalnog nalaza te rezultata objektivnih testova (kožno testiranje i mjerenje specifičnih IgE protutijela u serumu bolesnika) (9).

Određivanje alergena u okolišu također je dio testiranja na alergije čime se utvrđuje odnos između dinamike i težine simptoma i aktualne izloženosti alergenu. Nakon uzorkovanja prašine pomoću uređaja sa specijalnim filterima koji zadržavaju sitne čestice iz prašine alergen se identificira i kvantificira imunokemijskim metodama (9).

1.4.2. Liječenje alergijskih bolesti

Suvremeno liječenje temelji se na mjerama za izbjegavanje alergena, primjeni simptomatske terapije i specifične imunoterapije (9).

S obzirom na to da simptomi alergijskih bolesti nastaju kao posljedica oslobađanja upalnih medijatora, za liječenje se koriste lijekovi koji blokiraju njihovo stvaranje (antihistaminici, antileukotrijeni, kortikosteroidi). Nedostatak je tih lijekova usmjerenost na jedan medijator ili jednu skupinu medijatora pa je za potpuni učinak potrebno primjenjivati više lijekova (7).

Specifična imunoterapija ili specifična hipersenzibilizacija jedina je uzročna terapija koja značajno prevenira progresiju bolesti, poboljšava kvalitetu života oboljelih, smanjuje potrebu za uzimanjem lijekova, a time se smanjuju i troškovi liječenja. Specifičnu imunoterapiju treba provoditi što ranije, a uspješna je kod osoba oboljelih od rinokonjunktivitisa i astme. Važno je naglasiti da isti pripravak za hipersenzibilizaciju ne smije sadržavati više od dva do četiri alergena niti se smiju zajedno kombinirati sezonski i trajni alergeni (9).

Kada je riječ o novoj biološkoj terapiji, posebice kod liječenja alergijske astme, postoje lijekovi kao što su omalizumab, reslizumab i mepolizumab.

Omalizumab se koristi kao dopunska terapija kod osoba starijih od 12 godina sa slabo kontroliranom, umjerenom do teškom alergijskom astmom, odnosno s alergijskim rinitisom te smanjuje potrebu za inhalacijskim kortikosteroidima. Omalizumab je generički naziv za ljudsko/mišje kimerično monoklonalno IgG antitijelo. On vezanjem za konstantnu regiju cirkulirajućih IgE antitijela sprječava njihovo vezanje za IgE receptor, odnosno sprječava se upalni odgovor posredovan IgE-om. Primjenjuje se subkutano, sporo se apsorbira, a vršnu koncentraciju u serumu doseže nakon 7 do 8 dana. Doza se određuje na temelju tjelesne mase i koncentracije slobodnog IgE-a u serumu, a primjena preporučene doze smanjuje koncentraciju slobodnog IgE-a unutar jednog sata (10).

Mepolizumab je također monoklonalno antitijelo. Proizvedeno je na jajnim stanicama kineskog hrčka metodom rekombinantne DNA. Usmjeren je na IL-5, glavni citokin odgovoran za rast i diferencijaciju te aktivaciju eozinofila na mjestu alergijske upale, i to tako da blokira vezanje IL-5 na alfa lanac receptorskog kompleksa IL-5 izraženog na površini

eozinofila. Time inhibira signalizaciju te smanjuje proizvodnju eozinofila. Primjenjuje se subkutano (11).

Još je jedno monoklonalno antitijelo protiv IL-5 reslizumab koji također smanjuje broj eozinofila. Primjenjuje se intravenski u dozi od 3 mg/kg tjelesne težine svaka četiri tjedna. Poboljšava razinu kontrole bolesti te poboljšava plućnu funkciju, a time i kvalitetu života (12).

1.5. Alergijske reakcije na inhalacijske alergene

Najčešće je riječ o alergenima peludi, grinja, spora gljiva i plijesni te žohara, životinjskog epitela, odnosno o tvarima velike molekularne mase koje u organizam unosimo dišnim sustavom. Alergijske reakcije u dišnom sustavu uzrokuju bolesti kao što su alergijski rinitis (rinokonjunktivitis) i astma. Akutna urtikarija i kontaktni alergijski dermatitis alergijske su reakcije koje nastaju na koži, dok su alergijske reakcije u probavnom sustavu najčešće posljedica križne preosjetljivosti (13).

Pelud smatramo jednim od najsnažnijih i najčešćih aeroalergena i uzročnika bolesti dišnog sustava. Poznavanje prostorne i vremenske dinamike peludnih zrnaca tijekom godine bitan je čimbenik u prevenciji i liječenju peludnih alergija te se u tu svrhu izrađuju peludni kalendari. Pojavnost simptoma alergijskih reakcija ovisi o stupnju alergenosti peluda i o njihovoj koncentraciji u zraku. Da bi se neka biljna vrsta smatrala alergogenom, mora ispuniti tri uvjeta:

- 1) mora se oprašivati vjetrom,
- 2) mora proizvoditi pelud u velikim količinama,
- 3) pelud mora imati alergogene osobine (14).

1.5.1. Ambrozija

Ambrozija (lat. *Ambrosia artemisiifolia* ili *Ambrosia elatior*) biljka je iz porodice glavočika. Vrlo je raširen korov i jedna od najraširenijih biljaka u Sjevernoj Americi i dijelovima Europe, a tako i u Hrvatskoj. Prema grčkoj mitologiji označavala je hranu bogova i jelo koje

daje besmrtnost (15). U Hrvatskoj je prvi put dokumentirana 1941. godine, a danas je najzastupljenija u području Save i Drave (16).

Ambrozija s rastom kreće u travnju, u punom je cvatu u kolovozu i početkom rujna. Zbog svoje invazivnosti i agresivnosti, uzrokuje velike probleme u zdravstvu jer tijekom višetjedne polinacije (koja traje najčešće osam do dvanaest tjedana) proizvodi ogromne količine alergogene peludi. Godišnji prosjek peludi po biljci iznosi 60 do 150 000 sjemenki, a alergijsku reakciju može prouzročiti koncentracija od samo 20 do 30 peludnih zrnaca po 1 m³ zraka. Pelud je ambrozije izuzetno pokretljiva, ima dobre aerodinamičke sposobnosti i može vjetrom biti odnesena i na udaljenosti do 300 km (17). U mnogim zemljama procjenjuje se da je oko 10 % stanovništva alergično na pelud ambrozije.

1.5.2. Artemizija sp. (korov)

Pelin (lat. *Artemizija sp.*) korovna je biljka čiji pelud ima visoko alergena svojstva i njezini su alergeni odgovorni za većinu simptoma polinoze zabilježene u kasnijem razdoblju ljeta. Glavni su alergeni pelina *Art v1* molekularne mase 60 kDa i *Art v2* mase 20 kDa. Raste na kamenitim i sunčanim staništima, neobrađenom tlu, stijenama, a osobito joj pogoduje vapnenačko tlo. Cvate sredinom srpnja do kraja rujna, a zbog pripadanja istoj porodici i sličnog razdoblja cvatnje, postoji križna reakcija pelina s ambrozijom (18, 19).

1.5.3. Dermatophagoides pteronyssinus

Dermatofagoid (lat. *Dermatophagoides pteronyssinus*) alergen je porodice Pyroglyphidae koji pripada grinjama. Razmnožavaju se spolnim putem. Ovisno o temperaturi i relativnoj vlažnosti okoliša, razvoj traje dva do pet tjedana, a optimalni su uvjeti za razvoj grinja temperatura od 22 °C do 25 °C te relativna vlažnost zraka 75 – 80 %. Svoju potrebu za vodom zadovoljavaju isključivo apsorpcijom vodene pare iz okoliša pa se relativna vlažnost zraka smatra ključnim čimbenikom za njihovo preživljavanje. Prema tomu najveće količine grinja mogu se naći na vlažnim područjima i u vlažnije doba godine. Životni im ciklus, od jajašca do odrasle jedinke, traje 19 – 30 dana što ovisi o okolišu (vlaga, temperatura). Pri vlažnosti zraka ispod 60 % prestaju rasti i ugibaju. Hrane se ljuskama kože ljudi. Većina alergena prašinskih grinja nalazi se u formi fekalnih masa u kućnoj prašini kao zrakom nošene

čestice. Njihova je veličina oko 20 μm . Analizom ekstrakta grinja kućne prašine nađeno je preko 30 različitih proteina koji mogu inducirati specifična protutijela klase IgE u bolesnika alergičnih na prašinske grinje (6).

U unutarjem se okolišu zadržavaju u krevetima, posteljini, tepisima, tapeciranom namještaju, plišanim igračkama i sličnim mjestima (7).

1.5.4. Trave

Trave su zbog brojnosti vrsta i široke rasprostranjenosti glavni izvor visokoalergene peludi. Koncentracija peludnih zrna trave u zraku doseže vrlo visoke vrijednosti, 4000 – 5000 zrna u 1 m^3 . Razdoblje cvatnje trava vrlo je dugo, od travnja do rujna, a njihova pelud uzročnik je alergijskih reakcija u velikom broju slučajeva i najčešći uzrok alergijske upale nosa sluznice i konjunktivitisa (19).

1.5.5. Stabla

U skupinu alergogenih stabala ubrajaju se bor, breza, brijest, čempresi, grab, hrast, jasen, joha, lijeska, lipa, maslina, orah, kesten, platana, topola i vrba. Među njima najalergeniju pelud ima breza, ukrasno drvo često prisutno u gradovima. Glavni alergen peludi breze jest *Bet v1* molekularne težine 17 kDa, sastavljen od 159 aminokiselina. Koncentracija je peludi najviša (čak i do 5000 zrna u 1 m^3) krajem ožujka i početkom travnja kada su u cvatu (19).

2. CILJ

Ciljevi su ovoga diplomskog rada:

1. utvrditi imaju li dob i spol utjecaj na pojavnost alergijskih bolesti u pacijenata s područja Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije;
2. utvrditi u kojoj je populaciji (muškarci/žene, odrasli/djeca) više zastupljena pojavnost alergijskih bolesti u pacijenata s područja Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije;
3. utvrditi udio izmjerenih povišenih vrijednosti ukupnog IgE-a i IgE-a na specifične alergene koji uključuju peludi stabala, breze, trave, ambrozije, artemizije i Dermatophagoidesa u populaciji pacijenata koja je upućena na analizu traženih pokazatelja u KBC Osijek u šestomjesečnom razdoblju s područja Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije;
4. utvrditi najčešće uputne dijagnoze prema MKB iz skupine L i J dijagnoza koje uključuju najčešće alergijske bolesti u pozitivnim uzorcima pacijenata upućenih na Odjel biokemije u KBC Osijek u šestomjesečnom periodu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je presječno istraživanje.

3.2. Ispitanici

U radu su analizirani rezultati ukupnog i specifičnog IgE-a u alergijskim bolestima s obzirom na dob, spol, uputnu dijagnozu i određenu skupinu alergena. Vrijeme u kojem su prikupljeni podatci obuhvaća razdoblje od šest mjeseci (od 1. prosinca 2018. do 31. svibnja 2019. godine). Ukupan broj osoba ženskog spola je 2099 (58,37%), muškog 1497 (41,63%).

3.3. Metode

3.3.1. Atellica NEPH 630

Kvantitativna mjerenja ukupnog IgE-a u uzorcima provedena su na uređaju Atellica NEPH 630 tvrtke Siemens Healthineers metodom nefelometrije.

Nefelometrija je metoda koja se koristi za imunokemijsko određivanje proteina u serumu, urinu i drugim tjelesnim tekućinama. Izvor svjetlosti (LED svjetlo) stvara zraku svjetlosti, odnosno elektromagnetske valove čija je valna duljina 840 nm. Zraka svjetla pada na reakcijsku kivetu i ogiba (raspršuje) se o stvorene komplekse Ag-At. Detektor mjeri kut ogiba zrake pod kutem od 13° do 24° , a raspodjela intenziteta raspršenog svjetla ovisi o odnosu valne duljine i veličine čestica Ag-At kompleksa. Disperzirano se svjetlo sustavom optičkih leća fokusira na detektor koji ga pretvara u električni signal (17). Uzorkuje se krv iz vene u epruvete bez antikoagulansa (crveni čep), krv se centrifugira deset minuta na 3500 okretaja. Nakon toga pipetom se odvaja serum u novu epruvetu i stavlja u uređaj.

3.3.2. IMMULITE 2000 metodologija

Immulite 2000 kvantitativni je test kojim se in vitro određuje alergen-specifični IgE u uzorcima seruma u cilju kliničke dijagnostike IgE-a posredovanih alergijskih bolesti. Uzorci se venske krvi vade u epruvete bez antikoagulansa (crveni čep). Krv se centrifugira deset minuta na 3500 okretaja te se pipetom odvaja serum u novu epruvetu i stavlja u uređaj. Koristi se 50 μ L seruma po alergenu za potrebe testa, a rezultati se dobiju nakon 65 minuta. Test se provodi kroz dva ciklusa po 30 minuta inkubacije i u potpunosti je automatiziran. Detekcijski limit Immulite 2000 testa iznosi 0,1 kU/L.

Alergeni su u testu kovalentno vezani na topljive biotinizirane polilizinske polimere u tekućoj fazi koji se vežu na kompleks streptavidin-biotin. Sekundarna anti-IgE antitijela konjugirana su s alkalnom fosfatazom, a kompleks djeluje na supstrat adamantil-dioksetan fosfat ester te dolazi do pojave kemiluminiscencijskog signala koji se detektira pomoću fotomultiplikatorske cijevi i izračunava za svaki uzorak. Količina emitiranog svjetla proporcionalna je količini vezane alkalne fosfataze, odnosno količini analita koji je izvorno prisutan u uzorku (18).

3.3.3. Statističke metode

Za obradu podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli su testirana Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina su testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu je korišten statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

Dobiveni rezultati prikazani su tablično. S obzirom na dob, pozitivni i negativni rezultati ukupnog IgE-a i svih skupina specifičnog IgE-a razvrstani su u osam skupina (*Tablica 3.*).

Na temelju prikupljenih rezultata ukupnog IgE-a i svih skupina alergena, u ukupnom broju uzoraka bilo je 999 pozitivnih i 2597 negativnih rezultata. Ukupan je broj osoba ženskog spola 2099 (58,37 %), muškog 1497 (41,63 %). Prosječna je dob svih ispitanika po aritmetičkoj sredini 31 godina, a standardna devijacija iznosi 22.

Tablica 3. Rezultati ukupnog IgE-a i svih skupina specifičnog IgE-a s obzirom na dob

SKUPINA	DOB (godine)	POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
I.	< 1	10 (1)	33 (3,3)
II.	1 – 5	66 (6,6)	318 (31,8)
III.	6 – 9	133 (13,3)	242 (24,2)
IV.	10 – 17	157 (15,7)	354 (35,4)
V.	18 – 29	185 (18,5)	350 (35)
VI.	30 – 39	112 (11,2)	346 (34,6)
VII.	40 – 49	102 (10,2)	289 (28,9)
VIII.	> 50	234 (23,4)	665 (66,5)
	UKUPNO:	999 (100,0)	2597 (100,0)
	p*	<0,01	

*Hi kvadrat test

Postoji statistički značajna razlika između dobnih skupina u učestalosti pozitivnih uzoraka. Najviše pozitivnih uzoraka ima u skupini >50 (stariji od 50 godina) (*Tablica 3.*).

Tablica 4. Rezultati svih skupina alergena s obzirom na spol (ukupan i specifični IgE)

SPOL	POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
MUŠKI	515 (51,6)	982 (37,8)
ŽENSKI	484 (48,4)	1615 (62,2)
UKUPNO	999 (100,0)	2597 (100,0)
p*	< 0,01	

*Hi kvadrat test

Kod osoba muškog spola broj pozitivnih rezultata bio je veći nego kod osoba ženskog spola u ukupnom broju uzoraka (ukupan i specifični IgE) i iznosi 515, a za žensku populaciju 484. Postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na spol (Tablica 4.).

Tablica 5. Rezultati ukupnog IgE-a

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
Mlađa populacija	< 1	9 (5,9)	8 (2,9)
	1 – 5	39 (25,5)	71 (26)
	6 – 9	51 (33,3)	60 (22)
	10 – 17	54 (35,3)	134 (49,1)
	UKUPNO	153 (100,0)	273 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	96 (26,6)	144 (20,8)
	30 – 39	65 (18)	141 (20,4)
	40 – 49	55 (15,2)	128 (18,5)
	> 50	145 (40,2)	278 (40,2)
	UKUPNO	361 (100,0)	691 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	240 (46,7)	343 (35,6)
	ŽENSKI	274 (53,3)	621 (64,4)
	UKUPNO	514 (100,0)	964 (100,0)
p*	< 0,01		

*Hi kvadrat test

U skupini ukupnog IgE-a ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih uzoraka s obzirom na dob populacije, no postoji statistički značajna razlika u broju pozitivnih uzoraka s obzirom na spol. Broj pozitivnih uzoraka veći je kod osoba ženskog spola (Tablica 5.).

Tablica 6. Rezultati specifičnog IgE-a

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
Mlađa populacija	< 1	1 (0,5)	25 (3,7)
	1 – 5	27 (12,7)	247 (36,7)
	6 – 9	82 (38,5)	182 (27)
	10 – 17	103 (48,4)	220 (32,6)
	UKUPNO	213 (100,0)	674 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	89 (32,7)	206 (21,5)
	30 – 39	47 (17,3)	205 (21,4)
	40 – 49	47 (17,3)	161 (16,8)
	> 50	89 (32,7)	387 (40,4)
	UKUPNO	272 (100,0)	959 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	275 (56,7)	639 (39,1)
	ŽENSKI	210 (43,3)	994 (60,9)
	UKUPNO	485 (100,0)	1633 (100,0)
p*	< 0,01		

*Hi kvadrat test

Postoji statistički značajna razlika u broju pozitivnih uzoraka u skupini specifičnog IgE-a s obzirom na spol. Veća je učestalost pozitivnih rezultata kod muškaraca. Nema statistički značajne razlike između mlađe i starije dobne skupine (Tablica 6.). U Tablici 7. prikazana je učestalost pozitivnih rezultata prema razredu specifičnog IgE-a.

Tablica 7. Pozitivni rezultati s obzirom na razred specifičnog IgE-a

RAZRED	1	2	3	4	5	6
Ambrozija	49	186	258	228	135	138
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9	12	30	52	70	72
Mješavina trava	/	8	33	36	15	18
Mješavina stabala	8	20	/	8	10	/
Mješavina korova	4	26	30	24	5	/
UKUPNO:	70	252	351	348	235	228
	5 %	17 %	24 %	23 %	16 %	15 %

Tablica 8. Rezultati specifičnog IgE-a na pelud ambrozije

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
Mlađa populacija	< 1	0 (0)	11 (3)
	1 – 5	14 (13,2)	103 (28,1)
	6 – 9	35 (33)	94 (25,6)
	10 – 17	57 (53,8)	159 (43,3)
	UKUPNO	106 (100,0)	367 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	70 (30,6)	194 (21,6)
	30 – 39	39 (17)	181 (20,2)
	40 – 49	43 (18,8)	157 (17,5)
	> 50	77 (33,6)	365 (40,7)
	UKUPNO	229 (100,0)	897 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	176 (52,5)	446 (35,3)
	ŽENSKI	159 (47,5)	818 (64,7)
	UKUPNO	335 (100,0)	1264 (100,0)
p*	< 0,01		

*Hi kvadrat test

Broj je pozitivnih uzoraka na pelud ambrozije 335 (35,23 %). Kada je riječ o razredu specifičnog IgE-a, najviše pozitivnih (n = 258) bilo je u trećem razredu (3,51 – 17,50 kU/L) (Tablica 7.). Statistički značajna razlika postoji u broju pozitivnih uzoraka s obzirom na spol (Tablica 8.).

Tablica 9. Rezultati specifičnog IgE-a na *Dermatophagoides pteronyssinus*

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n(%)
Mlađa populacija	< 1	1 (2,6)	6 (7,3)
	1 – 5	10 (25,6)	41 (50)
	6 – 9	18 (46,2)	20 (24,4)
	10 – 17	20 (51,3)	15 (18,3)
	UKUPNO	39 (100,0)	82(100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	9 (60)	3 (16,7)
	30 – 39	2 (13,3)	7 (38,9)
	40 – 49	1 (6,7)	0 (0)
	> 50	3 (20)	8 (44,4)
	UKUPNO	15 (100,0)	18 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	39 (61)	50 (50)
	ŽENSKI	25 (39)	50 (50)
	UKUPNO	64 (100,0)	100 (100,0)
p*	> 0,05		

*Hi kvadrat test

U skupini uzoraka u kojima je analiziran specifični IgE na *Dermatophagoides Pteronyssinus* ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih uzoraka s obzirom na starost populacija i spol (Tablica 9.). Najviše je pozitivnih rezultata (n = 72) u šestom razredu (> 100 kU/L) (Tablica 7.).

Tablica 10. Rezultati specifičnog IgE-a na peludi trava

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI	NEGATIVNI UZORCI
		n (%)	n (%)
Mlađa populacija	< 1	0 (0)	3 (3,7)
	1 – 5	1 (4,8)	39 (48,1)
	6 – 9	12 (57,1)	23 (28,4)
	10 – 17	8 (38,1)	16 (19,8)
	UKUPNO	21 (100,0)	81 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	4 (44,4)	2 (11,8)
	30 – 39	2 (22,2)	7 (41,2)
	40 – 49	1 (11,1)	1 (5,9)
	> 50	2 (22,2)	6 (35,3)
	UKUPNO	9 (100,0)	17 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	24 (80)	51 (52,6)
	ŽENSKI	6 (20)	46 (47,4)
	UKUPNO	30 (100,0)	97 (100,0)
p*	> 0,05		

*Hi kvadrat test

Analizom specifičnog IgE-a na peludi trava kod djece mlađe od jedne godine sva su tri uzorka bila negativna. Samo jedno dijete u dobi od prve do pete godine bilo je pozitivno na alergene trava, od ukupno 40. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na dobnu skupinu i spol (Tablica 10.). U četvrtom razredu (17,51 – 50,0 kU/L) najviše je pozitivnih rezultata (n = 36) (Tablica 7.).

Tablica 11. Rezultati specifičnog IgE-a na pelud artemizije (korova)

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
Mlađa populacija	< 1	0 (0)	2 (3)
	1 – 5	1 (4)	32 (48,5)
	6 – 9	12 (48)	21 (31,8)
	10 – 17	12 (48)	11 (16,7)
	UKUPNO	25 (100,0)	66 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	3 (33,3)	3 (25)
	30 – 39	2 (22,2)	5 (41,7)
	40 – 49	1 (11,1)	1 (8,3)
	> 50	3 (33,3)	3 (25)
	UKUPNO	9 (100,0)	12 (100,0)
p*	> 0,05		
Spol	MUŠKI	22 (64,7)	41 (52,6)
	ŽENSKI	12 (35,3)	37 (47,4)
	UKUPNO	34 (100,0)	78 (100,0)
p*	> 0,05		

*Hi kvadrat test

Broj pozitivnih uzoraka specifičnog IgE-a na pelud artemizije (korova) jest 34. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na dobnu skupinu i spol (Tablica 12.). Najviše je pozitivnih rezultata (n = 30) u trećem razredu (3,51 – 17,50 kU/L) (Tablica 7.).

Tablica 13. Rezultati specifičnog IgE na peludi stabala

DOB (godine) / SPOL		POZITIVNI UZORCI n (%)	NEGATIVNI UZORCI n (%)
Mlađa populacija	< 1	0 (0)	3 (3,8)
	1 – 5	1 (8,3)	32 (41)
	6 – 9	5 (41,7)	24 (30,8)
	10 – 17	6 (50)	19 (24,4)
	UKUPNO	12 (100,0)	78 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	3 (30)	4 (25)
	30 – 39	2 (20)	5 (31,25)
	40 – 49	1 (10)	2 (12,5)
	> 50	4 (40)	5 (31,25)
	UKUPNO	10 (100,0)	16 (100,0)
p*	< 0,05		
Spol	MUŠKI	14 (63,4)	51 (54,3)
	ŽENSKI	8 (36,4)	43 (45,7)
	UKUPNO	22 (100,0)	94 (100,0)
p*	> 0,05		

*Hi kvadrat test

Postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka na peludi stabala s obzirom na dobnu skupinu. Kod mlađe populacije veći je broj pozitivnih uzoraka specifičnog IgE-a na peludi stabala u odnosu na odraslu populaciju. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na spol (Tablica 12.). U drugom razredu (0,71 – 3,50 kU/L) najviše je pozitivnih rezultata (n = 20) (Tablica 7.).

Tablica 14. Broj osoba muškog i ženskog spola s obzirom na uputne MKB dijagnoze L30 i J30

SPOL	L30 – ostali dermatitis	J30 – vazomotorni i alergijski rhinitis
MUŠKI	61 (42,4)	80 (38,8)
ŽENSKI	83 (57,6)	126 (61,2)
UKUPNO:	144 (100,0)	206 (100,0)
p*	> 0,05	

*Hi kvadrat test

Tablica 15. Broj osoba prema dobi s uputnim MKB dijagnozama L30 i J30

DOB (godine)		L30 – ostali dermatitis	J30 – vazomotorni i alergijski rhinitis	UKUPNO
Mlađa populacija	< 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	1 – 5	9 (25)	11 (18,3)	20 (20,8)
	6 – 9	8 (22,2)	11 (18,3)	19 (19,8)
	10 – 17	19 (52,8)	38 (63,3)	57 (59,4)
UKUPNO		36 (100,0)	60 (100,0)	96 (100,0)
Odrasla populacija	18 – 29	24 (22,2)	48 (32,9)	72 (28,3)
	30 – 39	16 (14,8)	31 (21,2)	47 (18,5)
	40 – 49	20 (18,5)	29 (19,9)	49 (19,3)
	> 50	48 (44,4)	38 (26)	86 (33,9)
UKUPNO		108 (100,0)	146 (100,0)	254 (100,0)
p*		> 0,05		

*Hi kvadrat test

Uzimajući u obzir samo pacijente s MKB L i J uputnim dijagnozama u razdoblju od šest mjeseci, nema statistički značajne razlike u učestalosti upućivanja između starije i mlađe populacije (*Tablica 14.*) kao ni između dobnih skupina (*Tablica 13.*). Najčešće uputne dijagnoze bile su L30 – ostali dermatitis (n = 48) i J30 – vazomotorni i alergijskih rinitis (n = 38) (*Tablica 14.*).

5. RASPRAVA

Alergijske bolesti zahvaćaju sve više ljudi u svijetu i u izrazitom su porastu. Razlozi porasta još uvijek nisu u potpunosti razriješeni, no smatra se da dob i spol imaju veliku ulogu u tom procesu. U Hrvatskoj je od 1985. do 1999. godine provedeno istraživanje na odrasloj populaciji koje je pokazalo porast krivulje IgE-a i simptoma muške populacije, no ne i ženske (22). U Karlovačkoj županiji 2013. godine provedeno je istraživanje i dokazano je da je spol jak prediktivan čimbenik u razvoju alergijskog rinitisa (23). Slično tomu iz rada Osmana i suradnika na škotskoj populaciji vidljivo je da u dječjoj dobi veći udio dječaka obolijeva od alergijskog rinitisa, a nakon 15. godine dolazi do promjene, odnosno povećava se pozitivan udio osoba ženskog spola (24). Ta tvrdnja potvrđena je i na području Karlovačke županije (23). I među našim ispitanicima pojavnost senzibilizacije u ukupnom broju ispitanika češća je u muškoj populaciji (51,55 %).

Uz spol, dob je jednako snažan prediktor. Rezultati na području Karlovačke županije pokazuju da je 40 % oboljelih mlađih od 30 godina, a samo 7 % starijih od 60 godina (24). Rezultati koji opisuju odraslu populaciju Grčke (25) i kontinentalne Francuske (26) gotovo su identični s rezultatima Karlovačke županije. Na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije prema našim rezultatima 55,16 % (n = 551) osoba mlađih od 30 godina upućenih u KBC Osijek ima pozitivan IgE, odnosno senzibiliziran je na neki od inhalacijskih alergena.

Godine 2017. provedeno je istraživanje u Bjelovaru koje je pokazalo da je od ukupnog broja ispitanika (n = 454), njih 74 (14,6 %) bilo preosjetljivo na pelud ambrozije, 66 (13,1 %) na pelud trave, a na pelud stabala 53 (10,5 %) ispitanika (27). Učestalost senzibilizacije na pelud korova u Hrvatskoj gotovo je podjednaka kao učestalost senzibilizacije na peludi trava. Zbog velike rasprostranjenosti i proizvodnje velikih količina otpornog sjemenja ambrozija predstavlja veliki javnozdravstveni problem (alergijske reakcije i skupo liječenje). Klimatske karakteristike ovog dijela kontinentalne Hrvatske iznimno pogoduju njenom rastu i rasprostiranju. Ima relativno dugu cvatnju (30 do 40 dana), velik broj različitih proteina te visoku koncentraciju peludi u zraku tijekom polinacije. Prema tome procjenjuje se da svaka deseta osoba na ovom području ima povećanu senzibilizaciju na ambroziju (28). U skupini korova preosjetljivost na ambroziju pokazala je učestalost s 335 (n = 1599) pozitivna uzorka, odnosno 69,07 % na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije, dok je u Splitsko-dalmatinskoj županiji na 120 ispitanika njih 46,7 % bilo preosjetljivo na ambroziju

(29). Danas je ambrozija prisutna u većini Europskih zemalja, a istraživanje provedeno 2016. godine u susjednoj Mađarskoj, gdje je koncentracija ambrozije također velika, pokazalo je da je 22 % populacije osjetljivo na pelud ambrozije (28, 30). Prema našim rezultatima ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih uzoraka na pelud ambrozije s obzirom na dob, ali postoji statistički značajna razlika u broju pozitivnih uzoraka s obzirom na spol. Veća je učestalost pozitivnih rezultata kod muškaraca, a to se slaže s rezultatima prethodnog istraživanja gdje je dokazano da su muškarci osjetljiviji na 11 alergena među kojima je i pelud ambrozije (31). Na ostale korove u skupini bile su pozitivne samo 34 osobe (7,01 %).

Pelud trave jedan je od najčešćih uzroka alergijskih reakcija zbog svoje brojnosti i raširenosti. 22 % španjolske populacije pati od neke peludne alergije, a od toga je 80 % osjetljivo na pelud trave (30). Među našim ispitanicima bilo je 30 (6,19 %) pozitivnih uzoraka na pelud trava i ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na spol i dob.

U skupinu stabala ubrajaju se javor, breza, hrast, brijest i orah. Najalergogeniju pelud među njima ima breza te se procjenjuje da je odgovorna za 10 – 20 % alergija u europskoj populaciji (32). Rezultati na području Bjelovara pokazuju da je preosjetljivost na pelud stabala manja nego preosjetljivost na pelud ambrozije i trava (27). Naši rezultati preosjetljivosti, 4,54 %, slažu se s rezultatima istraživanja u Bjelovaru. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelu pozitivnih i negativnih uzoraka s obzirom na spol, a prema dobi veća je učestalost kod djece (mlađih od 18 godina), što se moglo i pretpostaviti s obzirom na podatke da su u Americi alergijska stanja najčešći zdravstveni problem koji više pogađa djecu u odnosu na odrasle, a pelud stabala je jedan od najčešćih uzroka u nastanku alergija (33, 34).

Prema istraživanju u Bjelovaru, najviše dokazanih inhalacijskih alergija odnosi se na grinje u kućnoj prašini (27). 69,8 % populacije Šibensko-kninske županije, u istraživanju provedenom 2019. godine, bilo je preosjetljivo na *Dermatophagoides pteronyssinus* (35). Na taj alergen u našoj skupini ispitanika pozitivnih je uzoraka bilo 64 (13,20 %), bez statističke značajnosti s obzirom na starost i spol populacije.

Senzibilizacija imunoglobulina IgE na alergene iz okoliša prisutna je kod 40 % populacije, a procjenjuje se da je učestalost peludnih alergija 30 do 40 % (36). Prema našem istraživanju, kod preosjetljivosti na inhalacijske alergene bilo je 999 rezultata s povišenim IgE-om, tj. 27,78 %.

Najzastupljenije su uputne dijagnoze iz skupine MKB L i J dijagnoza L30 – ostali dermatitisi i J30 – vazomotorni i alergijski rinitis, a statistički značajne razlike nema u spolnim i dobnim skupinama.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenih istraživanja i dobivenih rezultata mogu se iznijeti sljedeći zaključci:

- Utvrđeno je da spol i dob imaju utjecaj na pojavnost alergijskih bolesti u pacijenata s područja Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije.
- Utvrđeno je da je veća zastupljenost alergijskih bolesti u odrasloj muškoj populaciji na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije.
- Utvrđena je veća učestalost specifičnog IgE-a na peludi stabala u mlađoj populaciji (mlađih od 18 godina).
- U skupini specifičnih inhalacijskih alergena najizraženija je preosjetljivost na ambroziju u populaciji Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije.
- Utvrđeno je da su L30 – ostali dermatitisi i J30 – vazomotorni i alergijski rinitis najčešće skupine uputnih dijagnoza u pacijenata upućenih u KBC Osijek na Odjel biokemije.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj je istraživanja ispitati povezanost i utjecaj dobi, spola i uputne dijagnoze na učestalost pozitivnog nalaza ukupnog IgE-a i IgE-a na specifične alergene koji uključuju peludi stabala, breze, trave, ambrozije, artemizije i *Dermatophagoides pteronyssinus* u populaciji pacijenata koja je upućena na analizu traženih pokazatelja u KBC Osijek u šestomjesečnom razdoblju.

Ustroj studije:

Presječno istraživanje.

Ispitanici i metode:

U radu su analizirani rezultati ukupnog i specifičnog IgE-a u alergijskim bolestima kod osoba upućenih na Odjel biokemije u KBC-u Osijek s obzirom na dob, spol, uputnu dijagnozu i određenu skupinu alergena. Ukupan broj osoba ženskog spola je 2099 (58,37 %), muškog 1497 (41,63 %). Ukupan IgE određivan je metodom nefelometrije na uređaju Atellica NEPH 630 System, a specifičan IgE kemiluminiscentnom metodom na uređaju Immulite 2000. Provedena je deskriptivna statistička analiza podataka.

Rezultati:

Dobiveni rezultati pokazuju da je najveća učestalost pojavnosti alergijskih bolesti u odrasloj muškoj populaciji, a najzastupljenija je preosjetljivost na ambroziju koja iznosi 69,07 %.

Zaključak:

Spol i dob jaki su prediktori u nastanku alergijskih bolesti. Najveća učestalost pozitivnih rezultata na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije bila je u odrasloj muškoj populaciji, a kada je riječ o dobi, najizraženija senzibilizacija je u skupini mlađih od 30 godina (55,16 %). Na našem području najizraženija je senzibilizacija na ambroziju sa 69,07 % pozitivnih rezultata.

Ključne riječi: imunologija; alergije; imunoglobulin E; inhalacijski alergeni

8. SUMMARY

Value of measuring total and specific IgE in allergic diseases - prospective investigation at
KBC Osijek

Objectives:

The aim of this study is to examine the relation and influence of age, gender and referral diagnosis on the frequency of positive results of total IgE and IgE on specific allergens which include pollen, birch, grass, ambrosia, Artemisia and Dermatophagoid in the patients sent to analyze the required indicators in KBC Osijek during a 6-month period.

Study design:

Cross-sectional study

Material and methods:

The results of the total and specific IgE in allergic diseases in patients referred to the Department of Biochemistry at the Clinical Hospital Center Osijek were analyzed according to age, sex, referral diagnosis and a specific group of allergens. Total number of female population is 2099 (58,37%), and in the male population is 1497 (41,63%). Total IgE was determined by nephelometry using the Atellica NEPH 630 System, and specific IgE by the chemiluminescent method using Immulite 2000. Descriptive statistical analysis of the obtained results was done.

Results:

The results show that the highest incidence of allergic diseases, 69,07%, is found within the adult male population with the highest incidence of hypersensitivity to ambrosia.

Conclusion:

Gender and age are strong predictors of allergic diseases. The highest incidence of positive results in the Osijek-Baranja and Vukovar-Srijem counties was found within adult male population. As regards the age, patients under 30 show the highest sensitivity to (55,16%) allergens. Ambrosia has the highest incidence in our area with 69,07% results proving positive.

Keywords: immunology; allergies; immunoglobulin E; inhaled allergens

9. LITERATURA

1. Stipić-Marković A., Ivković-Jureković I., Dodig S., Batišta I., Zrinski-Topić R., Barberić M., Topalušić I., Bukovec-Megla Ž., Žižić V. 2015. Hrvatske smjernice za in vitro dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima. *Acta Med Croatica* 69, 75-96.
2. Zdenko Volner, Drago Batinić i sur., *Opća medicinska mikrobiologija i imunologija*, Školska knjiga, Zagreb, 2005., str. 203-297.
3. Jasminka Jakić-Razumović, Božena Šarčević, Sven Seiwerth, *Patologija*, Zdravstveno veleučilište, Naklada slap, Zagreb, 2009., str. 85-97.
4. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013., str. 945.
5. I. Andreis, D. Batinić, F. Čulo, D. Grčević, V. Lukinović-Škudar, M. Marušić, M. Taradi, D. Višnjić, *Imunologija*, sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2010. (4-17. str.).
6. Ilko Kuljanac, *Značenje Dermatophagoides pteronyssinus u nastanku i pogoršanju atopijskog dermatitisa*, Disertacija, Zagreb, 2010.
7. Pevec B., Radulović Pevec M., Stipić Marković A., Batišta I., *Signalni put visokoafinitetnog IgE-receptora u liječenju alergijskih bolesti*, *Acta Med Croatica*, 65 (2011) 425-434.
8. Host A., Halken S., *Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention*. *Allergy* 2002;57:389-97.
9. Kanceljak-Macan B. 2004. *Suvremeni pogledi na alergijske bolesti*. *Arh Hig Rada Toksikol* 55, 123-134.
10. S. Dodig et al.: *Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis*, *Acta Pharm.* 55 (2005) 123–138.
11. Annex 1, Summary of product characteristics, dostupno na adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Datum pristupa: 13.8.2019.

12. Tudorić N., Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom, *medicus* 2018;27(1):107-113).
13. Elizabeta Topić, Dragan Primorac, Stipan Janković, Mario Štefanović i sur., *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi* (2., dopunjeno i izmjenjeno izdanje), Medicinska naklada Zagreb, 2018., str. 494-514.
14. Maleš Ž. (2006), Biljke nisu krive, *Vaše zdravlje* 8:4-7.
15. Anić Š, Klaić N, Domović Ž (1998) *Rječnik stranih riječi*, Zagreb.
16. Štefanić E, Kovačević V, Lazanin Z (2005) Airborne ragweed pollen concentration in north- eastern Croatia and relationship with meteorological parameters. *Ann Agric Environ Med* 12:75-79.
17. Hulina N. (1998) *Korovi*, Zagreb, Školska knjiga.
18. Nastavni zavod za javno zdravstvo – Dr. Andrija Štampar, dostupno na: (<http://www.stampar.hr/hr/pelin-artemisia-sp>), Datum pristupa: 16.07.2019.
19. Puc M: Characterisation of pollen allergens. *Ann Agric Environ Med* 2003, 10, 143–149.
20. Nikolina Penić, Značaj određivanja monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu bolesnika s multiplim mijelomom, *Diplomski rad*, Osijek, 2017.
21. Anela Knezović, Usporedba metoda ImmunoCAP i IMMULITE za mjerenje imunoglobulina E te korelacija s rezultatima kožnog ubodnog testa, *Diplomski rad*, Zagreb, 2016.
22. Jelena Macan, Veda Marija Varnai, Ivana Maloča i Božica Kanceljak-Macan, »Increasing trend in atopy markers prevalence in Croatian adult population between 1985-1999.« *Clinical and Experimental Allergy* 31/12 (2007): 1756-1763; Asja Stipičić-Marković, Branimir Čvorišćec, Branko Pevec i Mira Radulović-Pevec, »Increasing incidence of allergy in Croatia.« *Rad Medical Sciences* 499/32 (2008): 105-116.).
23. V. Bauer, Z. Alerić: Karakteristike bolesnika s alergijskim rinitisom u Karlovačkoj županiji – *medicina fluminensis* 2013, Vol. 49, No. 1, p. 85-91.

24. Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J* 2007;16:28-35.
25. Alexandropoulos T, Haidich AB, Pilalas D, Dardavessis T, Daniilidis M, Arvanitidou M. Characteristics of patients with allergic rhinitis in an outpatient clinic: A retrospective study. *Allergol Immunopathol.* 2012; In press.
26. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample. *Presse Med* 2009;38: 1220-9.
27. I. Stašević, S. Štivan, Z. Puharić, M. Žulec, Značenje alergena na području Grada Bjelovara *Acta Med Croatica*, 71 (2017) 193-200.
28. Nataša Radojčić, *RASPROSTRANJENOST, POLINACIJA I SUZBIJANJE AMBROZIJE (Ambrosia artemisiifolia L.) – NA PODRUČJU GRADA VUKOVARA* Specijalistički rad Osijek, 2014.
29. Cvitanović S, Znaor L, Kanceljak-Macan J, Gudelj I, Grbić D, Allergic rhinitis and asthma in southern Croatia: impact of sensitization to *Ambrosia elatior*, *Croat Med J.* 2007. Feb;48(1):68-75.
30. Márk Z, Bikov A, Gálffy G, Characteristics of ragweed allergy in Hungary, *2016 Dec;157(50):1989-1993.*
31. MedicalNewsToday, Do Allergies Affect Men More Than Women? Possibly, dostupno na adresi: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/226507.php>. Datum pristupa: 13.09.2019.
32. Herminia García-Mozo, Carmen Galán, Purificación Alcázar, Consuelo Díaz de la Guardia, Diego Nieto-Lugilde, Marta Recio, P. Hidalgo, Francisco González-Minero, Luis Ruiz i Eugenio Domínguez-Vilches, »Trends in grass pollen season in southern Spain.« *Aerobiologia* 26 (2010): 157-169.
33. Asthma and Allergy Foundation of America, dostupno na adresi: <https://www.aafa.org/allergy-facts/>. Datum pristupa: 13.09.2019.
34. Healthline, dostupno na adresi: <https://www.healthline.com/health/allergies/pollen>. Datum pristupa: 13.09.2019.
35. Ribeiro H, Oliveira M, Ribeiro N, Cruz A, Ferreira A, Machado H, Reis A, Abreu I. Pollen allergenic potential nature of some trees species: A

- multidisciplinary approach using aerobiological, immunochemical and hospital admissions data. *Environ Res* 2009;109:328-33.
36. Kljajić N i sur. Alergijske preosjetljivosti u dječjoj populaciji Šibensko-kninske županije – *Med Jad* 2019;49(1):59-65.
37. R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate i R. F Lockey, *WAO White Book on Allergy 2011-2012*: 3-6.
38. Sikora M, et al. *TREE POLLEN AND ALLERGY RISK* *Arh Hig Rada Toksikol* 2013;64:115-122.

10. ŽIVOTOPIS

KLARA RUMBOČIĆ

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni diplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

Ulica Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 3. prosinca 1995., Našice, Republika Hrvatska

Adresa: Hrvatskih dragovoljaca 14, 32 237 Mohovo

Telefon: +385/955221754

e-pošta: klara.rumbocic1995@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2010. – 2014. Srednja škola Ilok, smjer opća gimnazija
- 2014. – 2017. Preddiplomski stručni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Mlinarska cesta 38, 10 000 Zagreb
- 2017. – 2019. Sveučilišni diplomski studij Medicinsko-laboratorijska dijagnostika, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

ČLANSTVO I AKTIVNOST U UDRUGAMA:

- 2018. – 2019. Hrvatska udruga studenata medicinsko laboratorijske dijagnostike (CMLDSA, Croatian Medical Laboratory Diagnostics Students Association), HR - 31000 Osijek