

# Вкупен, групно специфичен и специфичен ИгЕ кон храна во серум од пациенти упатени за испитување на алергија во Република Македонија

Славица Христоманова Митковска

Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Скопје, Република Македонија

## Извадок

**Цитирање:** Христоманова Митковска С. Вкупен, групно специфичен и специфичен ИгЕ кон храна во серум од пациенти упатени за испитување на алергија во Република Македонија. Макед Мед Електр С. 2015 Јун 11; 2015; 50007. [Магистерски труд] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50007>

**Клучни зборови:** ИгЕ-посредувана алергија на храна; вкупен ИгЕ; специфични ИгЕ противтела кон алергени од храна од растително и животинско потекло; Република Македонија.

**Кореспонденција:** Асист. д-р Славица Христоманова Митковска. Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје. Адреса: 50. Дивизија бр. 16, 1109 Скопје. Е-mail: [saska\\_h@yahoo.com](mailto:saska_h@yahoo.com)

**Примено:** 02-Јун-2015; **Ревидирано** 06-Јун-2015; **Прифатено:** 08-Јун-2015; **Објавено:** 11-Јун-2015

**Печатарски права:** © 2015 Славица Христоманова Митковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца (CC BY 3.0), која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

**ВОВЕД:** Терминот „алергијата на храна“ се однесува на имун одговор насочен кон храната. Алергија на храна е: „негативен здравствен ефект што произлегува од специфичен имунолошки одговор што се случува при повторувачка изложеност на одредена храна“. Оваа дефиниција ги опфаќа имуните реакции кои се ИгЕ посредувани, не-ИгЕ посредувани или комбинации од двете. ИгЕ-посредуваните реакции се карактеризираат со акутен почеток на симптомите обично во рок од 2 часа по внесот или по изложеноста на храната и обично вклучуваат симптоми на кожата, гастроинтестиналниот тракт и дишните патишта. Иако секоја храна може да предизвика алергиска реакција и повеќе од 170 видови на храна се пријавени дека предизвикуваат реакции на храна кои се ИгЕ-посредувани, сепак мал број на храни го предизвикуваат поголемиот дел од алергиските реакции. Тие се опишани во литературата како „главни алергени од храна“, а во нив спаѓаат: кикирики, ореви, јајца, млеко, риба, ракови, школки, пченица и соја. На глобално ниво, распространетоста на алергии на храна се чини дека се зголемува и зголемувањата на инциденцата се забележува скоро во сите земји. Алергиите на храна се разликуваат од културата и популацијата.

**ЦЕЛИ:** Целите на овој магистерски труд се: квантитативно испитување на вкупен и на специфичен ИгЕ за алергени од храна од животинско и растително потекло во серумот кај пациенти со сомневање за постоење на алергија на храна; одредување на степенот на алергиската реакција; квалитативно испитување на групно специфичниот ИгЕ; одредување на корелација помеѓу вкупниот и специфичниот ИгЕ за алергени од храна од животинско и растително потекло, како и пресметување на процентот на алергии кон храна во македонската популација.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ:** Анализирани се ретроспективно 8898 консекутивни пациенти во десет годишен период (од 01.01.2001 до 01.01.2011 година), упатени на Институтот за имунобиологија и хумана генетика за испитување на алергии. Сите примени пациенти се групирани според пол, возраст, место на живеење и анализи за ИгЕ вкупен и специфичен кон алергени од храна од растително и животинско потекло. Квантитативното и квалитативното одредување на вкупниот ИгЕ, специфичниот ИгЕ и групно специфичниот ИгЕ кон алергени од храна е направено со UniCAP100 System (Pharmacia, Uppsala, Sweden) во лабораториите на Институтот за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет во Скопје.

**РЕЗУЛТАТИ:** Резултатите се статистички обработени и табеларно и графички прикажани. За фреквенцијата на примени пациенти за алерголошки тестирања на Институтот за имунобиологија и хумана генетика забележан е делумно континуиран пораст низ годините. Најголем дел од примените пациенти потекнуваат од Скопје (1.2% од број на жители), а остатокот се од другите градови од Република Македонија, но процентот на примени пациенти во однос на бројот на жители од другите градови од Република Македонија е под 1%.

Добиените резултати за дистрибуцијата на бројот на пациенти во секоја група на концентрација на вкупниот ИгЕ покажаа дека најголем дел од пациентите имале нормални вредности за вкупниот ИгЕ во серумот.

За дистрибуцијата на вкупниот ИгЕ помеѓу возрасните групи на пациентите најдено е дека постои статистички значајна разлика кај вкупниот ИгЕ помеѓу посебните возрасни групи ( $p < 0.01$ ,  $< 0.05$ ).

При анализата на концентрацијата на вкупниот ИгЕ помеѓу мажи и жени добиено е дека геометриската средина за серумскиот ИгЕ е повисока кај мажи во споредба со жени,

односно  $p < 0.01$ ,  $t(3271) = 3.732$ ;  $p = 0.00$ ,  $< 0.01$ ,  $< 0.05$  што значи дека постои статистички значајна разлика помеѓу вкупниот ИгЕ кај мажи и жени.

Од добиените резултати за концентрациите на специфичните ИгЕ противтела кон храна забележано е дека постојат разлики помеѓу нивоата на сите специфични ИгЕ противтела во однос на возрастните групи, односно секој алерген предизвикува различен тренд на производство на ИгЕ противтела со возраста.

Од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичните ИгЕ откриено е дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и белка од јајце, млеко, алфа-лакталбумин и казеин. Додека пак од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и групно специфичните алергени откриено е дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и смеша од храна, смеша од месо, смеша од овошје и смеша од житарици.

Прикажан е и процентот на алергии кон храна кај сите анализирани пациенти од кои 28.5% имаат позитивен наод за ИгЕ противтела во крвта, а кај 71.5% сите направени анализи биле негативни.

**ЗАКЛУЧОК:** Зголемувањата на бројките на пациентите со алергии на храна може да се должат на егзотичните и етничките состојки кои се повеќе се користат во подготовката на храната. Друга можност за нивниот пораст е поради се поголемата изложеност на вештачки препарати во фабрички преработената храна. Разликите во примените пациенти од различните градови во Република Македонија може да се објаснат со различната информираност/неинформираност на матичните лекари за анализите кои се вршат на ИИБХГ, во географската раздалеченост на градовите, а секако од сето ова се наметнува и потребата за отварање на алерголошки лаборатории низ повеќе градови во Република Македонија. Добиен е и огромен број на негативни резултати и за да се намали бројот на непотребно направените анализи би требало да се зголеми едукацијата на матичните лекари за алергиите преку семинари, конференции и предавања.

## Total, Group-Specific and IgE-Specific to Food in Patients' Sera Referred for Allergy Testing in the Republic of Macedonia

Slavica Hristomanova Mitkovska\*

*Institute of Immunobiology and Human Genetics, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia*

### Abstract

**Citation:** Hristomanova Mitkovska S. [Total, Group-Specific and IgE-Specific to Food in Patients' Sera Referred for Allergy Testing in the Republic of Macedonia]. *Maced Med Electr J.* 2015 Jun 11; 2015:50007. [MSc] [Macedonian] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50007>

**Key words:** IgE-mediated food allergy; total IgE; specific IgE antibodies to allergens from foods of plant and animal origin; Republic of Macedonia.

**Correspondence:** Assist. Dr. Slavica Hristomanova Mitkovska. Institute of Immunobiology and Human Genetics, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: [cacka\\_h@yahoo.com](mailto:cacka_h@yahoo.com)

**Received:** 02-Jun-2015; **Revised:** 06-Jun-2015; **Accepted:** 08-Jun-2015; **Published:** 11-Jun-2015

**Copyright:** © 2015 Slavica Hristomanova Mitkovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests exist.

**INTRODUCTION:** The term "food allergy" refers to a patient's immune response directed towards food. Food allergy is a "negative health effect arising from a specific immune response that occurs during repeated exposure to certain foods". This definition includes immune responses that are IgE-mediated, non-IgE-mediated or combinations of both. IgE-mediated reactions are characterized by the acute onset of symptoms, usually within two hours after intake or exposure to food and symptoms frequently involve abnormalities of the skin, gastrointestinal tract and/or the respiratory tract. Even though any food may bear the potential for mediating an allergic reaction and more than 170 foods have been reported to cause IgE-mediated immune responses, it is a rather small number of foods that have been found to cause the majority of allergic reactions. They are described in the literature as "major food allergens", and include: peanuts, nuts, eggs, milk, fish, crabs, shellfish, wheat and soy. Globally, the prevalence of food allergies seems to be on the rise and increases in incidence are observed in almost all countries. Food allergy prevalence varies in a manner that is dependent on the respective culture and population.

**OBJECTIVES:** The objectives of this study include: the quantitative examination of total and specific IgE levels from blood serum in response to allergens from animal and plant-derived foods in patients suspected of food allergy; the determination of the degree of an allergic reaction; the qualitative examination of group-specific IgE; the correlation between the total and specific IgE antibodies to food allergens of plant and animal origin, and the calculation of the percentage of food allergies in the Macedonian population.

**MATERIALS AND METHODS:** Eight thousand eight hundred ninety eight (8898) consecutive patients tested for allergies over a ten year period (from 01.01.2001 to 01.01.2011) at the Institute of Immunobiology and Human Genetics were analyzed retrospectively. All patients were grouped according to gender, age, and place of residence and according to the analysis of total and specific IgE to allergens originating from plant and animal food. The quantitative and qualitative determination of total IgE, specific IgE and specific IgE to groups of food allergens was performed with the UniCAP100 System (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

**RESULTS:** The results were statistically processed and organized in tables and graphs. The number of patients being tested for allergies grew continually over the ten year period. Most patients originated from Skopje (1.2% of the city population), whereas the rest were from other Macedonian cities, whose number remained below 1% with respect to the total population of their respective city of origin

The results for the distribution of the patient number in relation to the total IgE concentration group revealed that most of the patients had normal total IgE levels.

Furthermore, total IgE levels varied in a statistically significant manner between the respective age groups ( $p < 0.01$ ,  $< 0.05$ ). Gender-specific analyses revealed that the geometric mean for the total serum IgE levels was higher in men compared to those in women, or  $p < 0.01$ ,  $t(3271) = 3732$ ;  $p = 0.00$ ,  $< 0.01$ ,  $< 0.05$ , which means that there is a statistically significant difference between total IgE in men and women.

Moreover, the various food-specific IgE antibody concentration levels were found to be dependent on the respective patient age group.

There was a significant correlation between total IgE and egg white, milk, alpha-lactalbumin and casein. A further significant correlation was found between total IgE and group-specific IgE: mixture of food, meat mixture, a mixture of fruit and a cereal mixture. 28.5% of all analyzed patients had a positive finding for IgE antibodies in their blood, while 71.5% were negative.

**CONCLUSION:** The increase in the number of patients with food allergy may be due to an ever increasing trend in the use of ethnic or exotic food ingredients. Another cause may be the greater exposure to artificial, factory-processed food products. Differences in admitted patient number originating from various cities in the Republic of Macedonia can be explained by the different awareness levels of family doctors for the available analyses performed at Institute of Immunobiology and Human Genetics, the geographical distance of the cities to Skopje. Our findings highlight the need for opening additional allergologic laboratories in several cities in the country. The large number of patients that tested negative for food allergies illustrate the need for further education of the primary care physicians by means of seminars, conferences and lectures.

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“- СКОПЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**ВКУПЕН, ГРУПНО СПЕЦИФИЧЕН И СПЕЦИФИЧЕН ИГЕ  
КОН ХРАНА ВО СЕРУМ ОД ПАЦИЕНТИ УПАТЕНИ ЗА  
ИСПИТУВАЊЕ НА АЛЕРГИЈА ВО РЕПУБЛИКА  
МАКЕДОНИЈА**

**- МАГИСТЕРСКИ ТРУД -**

**Кандидат:**

**Д-р Славица Христоманова Митковска**

**Ментор:**

**Проф. д-р Мирко Спироски**

**СКОПЈЕ, 2015 година**

## **БЛАГОДАРНОСТ**

*Магистерскиот труд е работен и завршен под менторство на Проф. д-р Мирко Спироски на Институтот за имунобиологија и хумана генетика и имам чест да му ја изразам својата особена благодарност за континуираната поддршка, за неговото трпение, мотивација, ентузијазам и огромно знаење. Неговото водство ми помогна во целокупното истражување и пишување на овој труд.*

*Искрено би сакала да им се заблагодарам и на колегите и вработените на Институтот за имунобиологија и хумана генетика за нивното охрабрување и несебичната поддршка и помош.*

*Последно, но не и најмалку важно, би сакала да се заблагодарам на моето семејство: моите родители Коста и Натка, мојата сестра Елена и на мојот сопруг Мишо за драгоцените совети и сугестии, како и за безрезервната поддршка и човечката големина.*

*Авторот*

## **СОДРЖИНА**

<b>ИЗВАДОК</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. ВОВЕД</b> .....	8
1.1. Историјат.....	9
1.2. Номенклатура на реакциите на преосетливост.....	10
1.3. Дефиниција за алергии на храна.....	11
1.4. Симптоми и тежина на клиничката слика при алергии на храна.....	12
1.5. Дијагноза на алергиите на храна.....	13
<b>2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ</b> .....	15
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	16
3.1 Испитаници (пациенти).....	16
3.2 Методи.....	18
3.2.1 Принцип на UniCAP System.....	18
3.2.2 Одредување на вкупен ИгЕ во серум.....	19
3.2.3 Квалитативно испитување на групно специфичен ИгЕ.....	19
3.2.4 Квантитативно испитување на специфични алергени.....	20
<b>4. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ</b> .....	21
<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	22
5.1. Дистрибуција на примени пациенти.....	22
5.2. Концентрација на вкупен ИгЕ во испитуваната популација.....	27
5.3. Концентрации на специфичен ИгЕ за алергени на храна.....	29
5.4. Корелација помеѓу концентрацијата на вкупен ИгЕ и специфичен ИгЕ кон алергени од храна.....	35
5.5. Квалитативна анализа на специфичен ИгЕ за алергени на храна.....	40
<b>6. ДИСКУСИЈА</b> .....	43
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	49

## ИЗВАДОК

Христоманова Митковска С. ВКУПЕН, ГРУПНО СПЕЦИФИЧЕН И СПЕЦИФИЧЕН ИГЕ КОН ХРАНА ВО СЕРУМ ОД ПАЦИЕНТИ УПАТЕНИ ЗА ИСПИТУВАЊЕ НА АЛЕРГИЈА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА. Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, 2015.

**Вовед.** Терминот „алергијата на храна“ се однесува на имун одговор насочен кон храната. Алергија на храна е: "негативен здравствен ефект што произлегува од специфичен имунолошки одговор што се случува при повторувачка изложеност на одредена храна". Оваа дефиниција ги опфаќа имуните реакции кои се ИгЕ посредувани, не-ИгЕ посредувани или комбинации од двете. ИгЕ-посредуваните реакции се карактеризираат со акутен почеток на симптомите обично во рок од 2 часа по внесот или по изложеноста на храната и обично вклучуваат симптоми на кожата, гастроинтестиналниот тракт и дишните патишта. Иако секоја храна може да предизвика алергиска реакција и повеќе од 170 видови на храна се пријавени дека предизвикуваат реакции на храна кои се ИгЕ-посредувани, сепак мал број на храни го предизвикуваат поголемиот дел од алергиските реакции. Тие се опишани во литературата како „главни алергени од храна“, а во нив спаѓаат: кикирики, ореви, јајца, млеко, риба, ракови, школки, пченица и соја. На глобално ниво, распространетоста на алергии на храна се чини дека се зголемува и зголемувањата на инциденцата се забележува скоро во сите земји. Алергиите на храна се разликуваат од културата и популацијата.

**Цели.** Целите на овој магистерски труд се: квантитативно испитување на вкупен и на специфичен ИгЕ за алергени од храна од животинско и растително потекло во серумот кај пациенти со сомневање за постоење на алергија на храна; одредување на степенот на алергиската реакција; квалитативно испитување на групно специфичниот ИгЕ; одредување на корелација помеѓу вкупниот и специфичниот ИгЕ за алергени од храна од животинско и растително потекло, како и пресметување на процентот на алергии кон храна во македонската популација.

**Материјал и методи.** Анализирани се ретроспективно 8898 консекутивни пациенти во десет годишен период (од 01.01.2001 до 01.01.2011 година), упатени на Институтот за имунобиологија и хумана генетика за испитување на алергии. Сите примени пациенти се групирани според пол, возраст, место на живеење и анализи за ИгЕ вкупен и специфичен кон алергени од храна од растително и животинско потекло. Квантитативното и квалитативното одредување на вкупниот ИгЕ, специфичниот ИгЕ и групно специфичниот ИгЕ кон алергени од храна е направено со UniCAP100 System (Pharmacia, Uppsala, Sweden) во лабораториите на Институтот за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет во Скопје.

**Резултати.** Резултатите се статистички обработени и табеларно и графички прикажани. За фреквенцијата на примени пациенти за алерголошки тестирања на Институтот за имунобиологија и хумана генетика забележан е делумно континуиран пораст низ годините. Најголем дел од примените пациенти потекнуваат од Скопје (1.2% од број на жители), а остатокот се од другите градови од Република Македонија, но процентот на примени пациенти во однос на бројот на жители од другите градови од Република Македонија е под 1%.

Добиените резултати за дистрибуцијата на бројот на пациенти во секоја група на концентрација на вкупниот ИгЕ покажаа дека најголем дел од пациентите имале нормални вредности за вкупниот ИгЕ во серумот.

За дистрибуцијата на вкупниот ИгЕ помеѓу возрастните групи на пациентите најдено е дека постои статистички значајна разлика кај вкупниот ИгЕ помеѓу посебните возрастни групи ( $p < 0.01 < 0.05$ ).

При анализата на концентрацијата на вкупниот ИгЕ помеѓу мажи и жени добиено е дека геометриската средина за серумскиот ИгЕ е повисока кај мажи во споредба со жени, односно  $p < 0.01$ ,  $t(3271) = 3.732$ ;  $p = 0.00 < 0.01 < 0.05$  што значи дека постои статистички значајна разлика помеѓу вкупниот ИгЕ кај мажи и жени.

Од добиените резултати за концентрациите на специфичните ИгЕ противтела кон храна забележано е дека постојат разлики помеѓу нивоата на сите специфични ИгЕ противтела во однос на возрастните групи, односно секој алерген предизвикува различен тренд на производство на ИгЕ противтела со возраста.

Од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичните ИгЕ откриено е дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и белка од јајце, млеко, алфа-лакталбумин и казеин. Додека пак од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и групно специфичните алергени откриено е дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и смеша од храна, смеша од месо, смеша од овошје и смеша од житарици.

Прикажан е и процентот на алергии кон храна кај сите анализирани пациенти од кои 28,5% имаат позитивен наод за ИгЕ противтела во крвта, а кај 71,5% сите направени анализи биле негативни.

**Заклучок.** Зголемувањата на бројките на пациентите со алергии на храна може да се должат на егзотичните и етничките состојки кои се повеќе се користат во подготовката на храната. Друга можност за нивниот пораст е поради се поголемата изложеност на вештачки препарати во фабрички преработената храна. Разликите во примените пациенти од различните градови во Република Македонија може да се објаснат со различната информираност / неинформираност на матичните лекари за анализите кои се вршат на ИИБХГ, во географската раздалеченост на градовите, а секако од сето ова се наметнува и потребата за отварање на алерголошки лаборатории низ повеќе градови во Република Македонија. Добиен е и огромен број на негативни резултати и за да се намали бројот на непотребно направените анализи би требало да се зголеми едукацијата на матичните лекари за алергиите преку семинари, конференции и предавања.

**Клучни зборови:** ИгЕ-посредувана алергија на храна, вкупен ИгЕ, специфични ИгЕ противтела кон алергени од храна од растително и животинско потекло, Република Македонија



## ABSTRACT

Hristomanova Mitkovska S. TOTAL, GROUP-SPECIFIC AND IgE-SPECIFIC TO FOOD IN PATIENTS' SERA REFERRED FOR ALLERGY TESTING IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA [MSc thesis]. Skopje, Republic of Macedonia: Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, 2015.

**Introduction.** The term "food allergy" refers to a patient's immune response directed towards food. Food allergy is a "negative health effect arising from a specific immune response that occurs during repeated exposure to certain foods". This definition includes immune responses that are IgE-mediated, non-IgE-mediated or combinations of both. IgE-mediated reactions are characterized by the acute onset of symptoms, usually within two hours after intake or exposure to food and symptoms frequently involve abnormalities of the skin, gastrointestinal tract and/or the respiratory tract. Even though any food may bear the potential for mediating an allergic reaction and more than 170 foods have been reported to cause IgE-mediated immune responses, it is a rather small number of foods that have been found to cause the majority of allergic reactions. They are described in the literature as "major food allergens", and include: peanuts, nuts, eggs, milk, fish, crabs, shellfish, wheat and soy. Globally, the prevalence of food allergies seems to be on the rise and increases in incidence are observed in almost all countries. Food allergy prevalence varies in a manner that is dependent on the respective culture and population.

**Objectives.** The objectives of this study include: the quantitative examination of total and specific IgE levels from blood serum in response to allergens from animal and plant-derived foods in patients suspected of food allergy; the determination of the degree of an allergic reaction; the qualitative examination of group-specific IgE; the correlation between the total and specific IgE antibodies to food allergens of plant and animal origin, and the calculation of the percentage of food allergies in the Macedonian population.

**Materials and methods.** 8898 consecutive patients tested for allergies over a ten year period (from 01.01.2001 to 01.01.2011) at the Institute of Immunobiology and Human Genetics were analyzed retrospectively. All patients were grouped according to gender, age, place of residence and according to the analysis of total and specific IgE to allergens originating from plant and animal food. The quantitative and qualitative determination of total IgE, specific IgE and specific IgE to groups of food allergens was performed with the UniCAP100 System (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

**Results.** The results were statistically processed and organized in tables and graphs. The number of patients being tested for allergies grew continually over the ten year period. Most patients originated from Skopje (1.2% of the city population), whereas the rest were from other Macedonian cities, whose number remained below 1% with respect to the total population of their respective city of origin

The results for the distribution of the patient number in relation to the total IgE concentration group revealed that most of the patients had normal total IgE levels. Furthermore, total IgE levels varied in a statistically significant manner between the respective age groups ( $p < 0.01 < 0.05$ ). Gender-specific analyses revealed that the geometric mean for the total serum IgE levels was higher in men compared to those in women, or  $p < 0.01$ ,  $t(3271) = 3732$ ;  $p = 0.00 < 0.01 < 0.05$ , which means that there is a statistically significant difference between total IgE in men and women. Moreover, the various food-specific IgE antibody concentration levels were found to be dependent on the respective patient age group.

There was a significant correlation between total IgE and egg white, milk, alpha-lactalbumin and casein. A further significant correlation was found between total IgE and group-specific IgE: mixture of food, meat mixture, a mixture of fruit and a cereal mixture. 28.5% of all analyzed patients had a positive finding for IgE antibodies in their blood, while 71.5% were negative.

**Conclusion.** The increase in the number of patients with food allergy may be due to an ever increasing trend in the use of ethnic or exotic food ingredients. Another cause may be the greater exposure to artificial, factory-processed food products. Differences in admitted patient number originating from various cities in the Republic of Macedonia can be explained by the different awareness levels of family doctors for the available analyses performed at Institute of Immunobiology and Human Genetics, the geographical distance of the cities to Skopje. Our findings highlight the need for opening additional allergologic laboratories in several cities in the country. The large number of patients that tested negative for food allergies illustrate the need for further education of the primary care physicians by means of seminars, conferences and lectures.

**Key words:** IgE-mediated food allergy, total IgE, specific IgE antibodies to allergens from foods of plant and animal origin, the Republic of Macedonia

## 1. ВОВЕД

На глобално ниво, распространетоста на алергии на храна се чини дека се зголемува. Зголемувања на инциденцата на алергија на храна се пријавени во Велика Британија (1), САД (2) и Австралија (3). Во Азија е пријавено дека 4-5% од децата во школска возраст во Сингапур имаат алергија на храна (4). Алармантно, Австралија доживеа пораст од 350% во болнички приеми на епизоди на анафилакса поврзани со храна во периодот помеѓу 1994 и 2005 година, а најмногу од нив биле во возрасната група од 0-4 години (5).

Иако појавата на алергија на храна е тешко да се измери во општата популација, зголемувањето на глобалната распространетост на случаи на анафилакса поврзани со храна, најверојатно е дека е одраз на зголемувањето на преваленцијата. Процентот на преваленцата во австралиските деца, од една популациска студија со користење на златниот стандард на орален предизвик со храна, укажува на тоа дека распространетоста на алергијата на храна кај децата веќе може да биде и до 10% во една развиена земја (6).

Најчестите имуноглобулин Е (ИгЕ) - посредувани алергии на храна кај малите деца вклучуваат: алергии на кравјо млеко, јајца од кокошка и кикирики (7). Повеќето ИгЕ-посредувани алергии на јајца и млеко се решаваат во текот на првите неколку години (8). Спротивно на тоа, алергијата на кикирики, која се почесто се поврзува со посериозни реакции и поголем ризик од анафилакса е помалку веројатно да се повлече во раната возраст. Само 20% од бебињата ја надминале нивната алергија на кикирики до возраст од 5 години (9). Очигледното зголемување на преваленцата на алергиите на храна во новороденчињата може да резултира со зголемување на алергиите на храна во возрасните групи. Исто така, се смета дека алергијата на храна може да биде првиот чекор од така наречениот алергиски марш кој води кон астма (10).

Иако е познато дека постои и генетска компонента кај алергијата на храна (11), постојат неколку докази дека и факторите на животната средина може да бидат одговорни за тековната епидемија. Последните ревиски трудови вклучувајќи мета-анализи (7) и систематски ревиски трудови (12) пронашле дека распространетоста на алергии на храна е географски хетерогена. Хетерогеноста беше пронајдена и за само-пријавените алергии на храна и за алергии на храна кои биле објективно измерени со орален предизвик. Други автори пронашле разлики во рамките на земјите според распространетоста во ширина (13) или оддалеченоста (14). Географската хетерогеност на преваленцата е одраз на наодите за други ИгЕ поврзани болести како што се астма, егзема и поленска треска како што е соопштено во Меѓународната студија на астма и алергии кај децата (15) и укажува дека факторите кои доведуваат до зголемување на алергиите на храна се најверојатно од животната средина. Како поддршка за оваа хипотеза, истражувањата на мигранти покажале дека преваленцијата на алергија на храна кај лица се определува од нивното место на живеење (16).

Најчестите алергии на храна во САД се од млеко, јајца, кикирики, соја, пченица, ореви, риба и морски плодови (17). Алергиите на храна се разликуваат од културата и популацијата. Едно неодамнешното истражување на 1383 јапонски пациенти од 878 семејства покажа дека во Јапонија алергиите од млеко, јајца, пченица, кикирики и соја, проследено со алергии од сусам и леќа се најчестите алергии што е слично на алергиите на храна во САД (18). Видот на алергените од храна, може да варира во регионите на Северна Европа. Во

Русија, Естонија и Литванија најчести алергени од храната се цитрусите, чоколадо, јаболко, лешник, јагода, риба, домати, јајца и млеко. Но, во Шведска и Данска најчестите предизвикувачи на алергија од храната се ореви, јаболка, круша, киви и морков (19). Реакциите на храната не се нови и се опишани уште пред две илјади години. Старогрчкиот лекар Хипократ, опишува реакција на млеко во првиот век. Анафилактички реакции на јајца и риба се опишани уште во 16-ти и 17-ти век (20).

## 1.1. Историјат

Поимот „алергија“ за првпат бил употребен од Clemens von Pirquet во 1905 година за да се означат заштитните реакции на домаќинот и потенцијално опасните реакции за домаќинот од страна на имунолошкиот систем (21). Тој се обидува да спои два очигледно контрадикторни феномени кои се случиле кога поединци биле изложени на туѓи агенси, како што се вакцина и против-серум од коњ. Тој забележал дека некои пациенти кои примиле против-серум развиле широк спектар на системски и локални симптоми, особено, треска, осип на кожата, артропатија и оток на лимфни јазли, што го нарекле „серумска болест“. При разгледување на болничките истории забележале дека слични симптоми биле опишани и кај пациенти кои примиле против-серум за дифтерија и тетанус (22).

Неговиот заклучок бил дека серотерапијата создава имунитет (заштита), но создава и преосетливост. Clemens von Pirquet забележал дека и во двата случаја надворешен агенс поттикнал некоја форма на „променета реактивност“ за чие објаснување тој го предложил терминот „алергија“ кој потекнува од *allos* („други“) и *ergon* („работа“) (23). Тој, исто така, предложил да се користи зборот „алерген“ за да се опише агенс кој по една или повеќе апликации ја поттикнува оваа променета реактивност. Преку препознавањето дека туѓ агенс може да го сензибилизира организмот на начин кој произведува различен одговор при втората и последователните администрации на агенсот, Clemens von Pirquet ги поставил основите на современата имунологија.

Концептот дека туѓи протеини предизвикуваат несакани реакции бил воспоставен во 1906 година. Иако двајца научници Portier и Richet уште во 1902 година систематски ги проучиле и за првпат го употребиле зборот "анафилакса" (спротивно на профилакса) за да ги опишат овие реакции (24). Но, сепак и други научници уште пред нив опишале силни или фатални реакции при давање на повторувачки инјекции на туѓи протеини на различни видови на животни (25).

Проблемот со усогласувањето на заштитниот ефект на противотровот со несаканите реакции поврзани со давањето на туѓиот протеин започнал да се разрешува уште во 1903 година со три важни откритија. Прво, Maurice Arthus покажал дека повторувачки инјекции на зајаци со коњски серум предизвикуваат реакции на преосетливост, кои биле противгенски специфични со што тој заклучил во прво време дека овие реакции со туѓи противгени се во суштина токсични реакции. Второ, Pirquet и Schick забележале кај едно дете дека по второто вбризување на противотров уште истиот ден се појавиле клинички симптоми, а при давањето на првата инјекција, клиничките симптоми се појавиле дури по десеттиот ден. Како резултат на ова набљудување тие поставиле хипотеза дека „времето на инкубација е време кое е потребно за формирање на противтела“. Овие две забелешки, заедно со откритието на Hamburger и Mogo на

преципитирачки противтела во крвта за време на серумска болест доведоа да Pirquet започне да посочува дека факторот кој предизвикува заболување ги предизвикува симптомите само кога тој е променет од страна на противтела. Така, во подоцнежните истражувања Clemens von Pirquet јасно става до знаење дека терминот алергија треба да се применува само на имунолошки реакции (26).

Во 1920 година Соса и Сооке го вовеле терминот „атопија“ за да ја означат преосетливоста која се јавува кај луѓето (27). Тие сметале дека атопија е:

- Наследна реакција на преосетливост која се јавува само кај мал број на пациенти;
- Различен феномен од „анафилакса - што се однесуваат на недостиг на заштита, но и од „алергија“, што означува променета реактивност;
- " Квалитативно абнормален одговор " кој се случува само во одредени поединци (атопичари);
- Клинички се карактеризира со ринитис и бронхијална астма и дека е
- Поврзана со реакции од брз-тип (кругови и црвенило) на кожата.

Во 1933 година Wise и Sulzberger предложиле терминот "атопичен дерматитис" да се употребува за означување на " збунувачки видови на локализирана и општа лихенификација, на генерализиран невродерматитис или при манифестација на атопија“ (28).

Во следните декади бројните популациски студии особено оние на Schwartz (29) и студиите со следење на децата кои имале новороденечки егзем (30) ги прикажаа класичните атописки болести и тесната поврзаност на астма, ринитисот, атопичниот дерматитис и алергиите кон храна во таквите деца.

Подоцна се покажа дека нивоата на серумскиот имуноглобулин Е (ИгЕ) се зголемени (31) и дека ова зголемување на серумскиот ИгЕ е поврзано со специфични ИгЕ противтела кон неколку алергени од животната средина (32).

## 1.2. Номенклатура на реакциите на преосетливост

Класичната номенклатура на алергиските реакции е воведена од страна на Gell и Coombs во 1968 година (33). Според нив, реакциите на преосетливост се делат на четири типа (Слика 1):

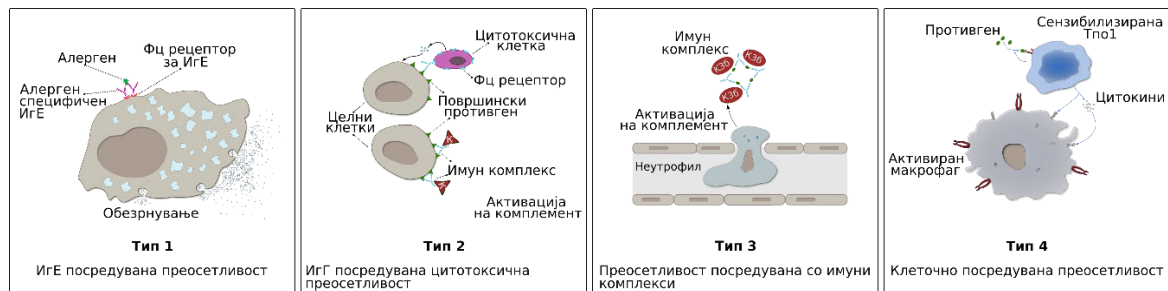
**Тип 1 реакција на преосетливост** – според нив, алергиската астма е класичен пример на овој тип на преосетливост, но овде спаѓаат и алергиските реакции кон храна. Тие укажале дека нарушувањата кои припаѓаат на овој тип на преосетливост се претежно водени од ИгЕ противтелата кои се врзани за мастоцитите. При поврзувањето на ИгЕ противтелото кое се наоѓа на мастоцитите со неговиот соодветен противген доаѓа до обезрнување на мастоците со последователно ослободување на хистамин (предизвикува моментална реакција), леукотриени (кои резултираат со повеќе одложени симптоми) и други медијатори.

**Тип 2 реакција на преосетливост** – оваа реакција се карактеризира со меѓудејство на противген-противтело што резултира локално со производство на анафилотоксин (C5a), со привлекување на полиморфонуклеарни леукоцити и последователни оштетувања на ткивата поради ослободување на хидролитски

неутрофилни ензими по нивната автолиза. Класичен пример на овој вид на реакции на преосетливост е васкулитис.

**Тип 3 реакција на преосетливост** – се јавува кога реакциите помеѓу противтелата и противгените настануваат во крвта, што резултира со формирање на комплекси, кои се таложат во гломеруларната и / или белодробната базална мембрана. Тука самото присуство на овие комплекси, надополнети со присуството на полиморфонуклеарни леукоцити привлечени од активацијата на комплементот, резултира со оштетување на ткивото и нарушување на функцијата. Во овој тип на реакции спаѓа системскиот лупус еритематозус.

**Тип 4 реакција на преосетливост** – често се нарекува реакција од одложен тип бидејќи се развива по два до три дена. За разлика од другите видови, овој тип на преосетливост не е посредувана со противтело туку е еден вид на клеточно-посредуван одговор. Овде припаѓаат контактниот дерматитис и туберкулинската реакција.



Слика 1. Класификација на реакциите на преосетливост според Gell и Coombs

Денес се препознава и тип 5 реакција на преосетливост која се нарекува и стимулациска преосетливост. Овие реакции се јавуваат кога ИгГ противтелата кои се насочени кон противгени од површината на клетките имаат стимулирачки ефект врз нивната цел. Пример за овој тип на преосетливост е Гравесовата болест, во која противтелата кои го стимулираат тиреоидниот хормон стимулирачки рецептор, доведуваат до прекумерна активност на тиреоидната жлезда (34).

Истражувањата и изучувањата на алергиите се имаат развиено многу брзо во текот на последните 50 години. Знаењата за имунолошките механизми и фармаколошките ефекти го подобрија нашето разбирање.

### 1.3. Дефиниција за алергии на храна

Терминот „алергијата на храна“ се однесува на имун одговор насочен кон храната (8). Како што е дефинирано во 2010 година од страна на Американскиот национален институт за алергии и инфективни болести - алергија на храна е:

" негативен здравствен ефект што произлегува од специфичен имунолошки одговор што се случува повторувачка изложеност на одредена храна" (35).

Оваа дефиниција ги опфаќа имуните реакции кои се ИгЕ посредувани, не-ИгЕ посредувани или комбинации од двете и е во согласност со меѓународните упатства и водичи за алергии (36). Ако ИгЕ е вклучен во реакцијата тогаш

терминот ИгЕ-посредувана алергија на храна е соодветен. Сите други реакции би требало да се означат како не-алергиска преосетливост на храна (37).

ИгЕ-посредуваните реакции се карактеризираат со акутен почеток на симптомите обично во рок од 2 часа по внесот или по изложеноста на храната. ИгЕ-посредувани реакции на храна обично вклучуваат симптоми на кожата, гастроинтестиналниот тракт и дишните патишта. Алергиската сензибилизација се случува кога специфични ИгЕ противтела насочени кон алергени од храната се произведени од страна на плазма клетки кои се диференцирале од алерген-специфичните Б лимфоцити. Специфичните ИгЕ противтела се врзуваат за површината на ткивните мастоцити и базофилите од крвта. При повторното изложување на храната, алергените од храната се поврзуваат за овие ИгЕ противтела што доведува до обезрнување на мастоцитите и се предизвикува ослободување на медијатори кои ги предизвикуваат симптомите, како што се хистамин и леукотриени. Иако секоја храна може да предизвика алергиска реакција и повеќе од 170 видови на храна се пријавени дека предизвикуваат реакции на храна кои се ИгЕ - посредувани, сепак мал број на храни го предизвикуваат поголемиот дел од алергиските реакции. Тие се опишани во литературата како „главни алергени од храна“, а во нив спаѓаат: кикирики, ореви, јајца, млеко, риба, ракови, школки, пченица и соја. (35).

#### **1.4. Симптоми и тежина на клиничката слика при алергии на храна**

Веројатноста на појавата на алергиската реакција е поврзана со нивото на вкупните ИгЕ односно на специфичните ИгЕ противтела. Симптомите на алергија на храна може да се случат во рок од неколку минути до неколку часови по внесувањето на храната и може да варираат во тежината од благи до опасни по живот. Тежината на алергиските реакции варира врз основа на количината на проголтана храна, внесот на друга храна, како и начинот на кој е подготвена храната (варена, суровини или термички обработена). Сериозноста на симптомите, исто така, може да зависи од возраста на пациентот, како и брзината на апсорпција, што пак од друга страна зависи од тоа дали храната се јаде на празен stomak или пак за време на вежбање (38).

Присуството на други состојби, како што се астма или atopичен дерматитис, исто така, можат да влијаат на тежината на алергиската реакција. Тежината на реакцијата не може точно да се предвиди од тежината на реакциите во минатото или пак од страна на нивоата на ИгЕ противтелата или пак од кожните тестови (39).

Промените и симптомите кои настануваат при ИгЕ-посредувани алергии на храна се прикажани на Табела 1.

Табела 1. Симптоми и промени при ИГЕ- посредувани алергии на храна

<b>Акутни (брзи) промени</b>	
<i>Пореметување</i>	<i>Клучни карактеристики</i>
Акутна уртикарија/ангиоедем	Алергиите на храна најчесто предизвикуваат акутна (во 20% од случаите), но ретко хронична уртикарија
Контактна уртикарија	Директен контакт со кожата резултира со лезии.
Анафилакса	Брзо прогресивна реакција која е живото загрозувачка и може да вклучува кардиоваскуларен колапс, гушење и смрт.
Орален алергиски синдром	Пруритус и благ едем во усната шуплина кои може да се прошират и наназад (во 7% од случаите) и ретко но сепак може да доведат до анафилакса
Гастроинтестинална преосетливост	Болка во стомакот и повраќање кое се јавува веднаш по внесот на храната
<b>Одложени (доцни) промени</b>	
Атопичен дерматитис	Асоциран е со алергии на храна кај 35% од децата и се карактеризира со исип и чешање
Еозинофилен езофагитис	Симптомите вклучуваат: рефлукс на храната, повраќање, дисфагија
Еозинофилен гастроентеритис	Симптомите вклучуваат: асцит, губење на тежина, едем

## 1.5. Дијагноза на алергиите на храна

Како што веќе споменавме алергиите на храна се имунолошки реакции кои може да бидат ИГЕ – посредувани, не-ИГЕ посредувани или комбинација од двете реакции. Алгоритмот за поставување на дијагноза на ИГЕ посредувана алергија на храна и за не-ИГЕ посредувана алергија на храна е прикажан на слика 2. Ние ќе се задржиме на ИГЕ посредуваните алергии на храна.





Слика 2. Алгоритам за поставување на дијагноза при алергија на храна

Деталната историја и анамнеза на пациентот може да биде моќна алатка во поставување на точната дијагноза. Многу почесто се сомневаме на алергија на храна отколку што е утврдено од страна на точните дијагностички процедури. Во принцип, деталната клиничка историја може да биде повеќе од корист во ИгЕ-посредуваните алергии на храна, затоа што овие реакции се случуваат бргу по внесот на храна и затоа што повеќе целни органи се погодени (40).

Според тоа, деталната историја на пациентот треба да ги вклучува следниве прашања:

1) *Дали реакцијата се повторува?* Под ова прашање се подразбира дали оваа реакција се јавува секој пат кога ќе се внесе одредениот продукт од храната. Ако одговорот е не, тогаш најверојатно храната не ја поттикнала настанатата реакција.

2) *Кој е временскиот период од внесот на храната до појавата на симптомите?* Алергиите на храна кои се посредувани од ИгЕ противтелата настануваат веднаш или за кратко време (до 2 часа) по внесот на храната. Алергиските реакции кои не се посредувани од ИгЕ се појавуваат подоцна (41).

Според ова може да се постави сомневање за тоа за каков тип на реакција се работи.

Доколку се сомневаме за ИгЕ посредувана реакција на храната треба да се направат лабораториски испитувања.

Можат да се направат кожни тестови со што се испитува присуството на врзани ИгЕ противтела. Во принцип, кожните тестови имаат позитивна прогностичка точност од околу 50%, но нивните негативни прогностички вредности се во износ поголем од 95% (42). Присуството на специфични ИгЕ противтела се одредува според големината на реакцијата на кожата. Колку е поголема реакцијата на кожата толку е поголема веројатноста дека пациентот ќе реагира на испитуваната храна. Големината на реакцијата при кожниот тест за жал не ја предвидува сериозноста на реакција. Исто така, возраста на пациентот, претходната изложеност на храната и видот на храната ја менуваат прогностичката вредност на големината на кожниот тест (43, 44).

Друг метод за откривање на ИгЕ е преку ин витро методи, односно мерење на вкупниот и специфичниот ИгЕ во крвта. Клиничарите доста често го користат ин витро тестирањето кога пациентот има дерматографизам, тешка егзема, разни промени на кожата или пак кога семејствата не се подготвени да го тестираат своето дете со кожни тестови или пак да го прекинат антихистаминикот. Слично како кај кожните тестови, може да се постави "cut-off" вредност за прогноза на 95% од алергиите на храна (45). Сепак, вредностите на прогнозата се менуваат во зависност од возраста на пациентот или од постоењето на претходна реакција. Прогностички вредности може да се развиваат само за алергии кон млеко, јајца, кикирики, ореви, сусам и риба. Помладите пациенти имаат пониска "cut-off" вредност поради немање на претходна изложеност на храната (46).

Во зависност од добиените резултати се исклучува продуктот од исхраната (доколку се пронајдат специфични ИгЕ противтела) или пак доколку резултатите се негативни се орален предизвик со храната за која се сомневаме дека ја предизвикала реакцијата. Во текот на предизвикот на храна, лекарот му дава на пациентот храна во определени дози, почнувајќи со многу мали количини кои веројатно нема да предизвика симптоми. По секоја доза, мора да се почека одреден период на време за да се види дали има појава на знаци на реакција. Ако не постојат симптоми, постепено се даваат поголеми дози. Ако се покажат било какви знаци на реакција, предизвикот со храна ќе биде запрен. Со овој режим, повеќето реакции се благи, како што се црвенило или осип и сериозни реакции се невообичаени. Ако не се појават никакви симптоми, алергијата на храна може да се отфрли. Ако тестот потврдува дека имате алергија на храна, тогаш таа храна се елиминира. Предизвикот со храна може да биде: двојно-слеп, плацебо-контролиран предизвик со храна, единечно-слеп предизвик со храна и отворен предизвик со храна (41).

## 2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Целите на овој магистерски труд се:

1. Одредување на вкупен ИгЕ во серумот и квалитативно испитување на групно специфичен ИгЕ за алергени од храна од животинско потекло и храна од растително потекло.
2. Квантитативно испитување на специфичен ИгЕ за алергени од храна од животинско потекло и храна од растително потекло.
3. Испитување на степенот на специфични алергени во серум.
4. Корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичниот ИгЕ за алергени од храна од животинско потекло и храна од растително потекло
5. Пресметување на процентот на алергии на храна во Република Македонија на основа на позитивен наод на ИгЕ противтела

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

#### 3.1 Испитаници (пациенти)

Анализирани се ретроспективно консекутивни пациенти во десет годишен период (од 01.01.2001 до 01.01.2011 година), упатени на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје за испитување на алергии.

Алгоритамот според кои беа внесени инклузионите и ексклузионите критериуми е прикажан на слика 3.



Слика 3. Алгоритамот за селекција на испитаници (пациенти)

Во периодот од 01.01.2001 до 01.01.2011 година на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје примени се 8898 пациенти за испитување на алергии. Од нив за 896 пациенти немаме податоци за место на живеење, а дел од нив потекнуваат надвор од Република Македонија. Вкупниот број на пациенти кои се од Република Македонија и за кои имаме податоци од кој град потекнуваат изнесува 8002 пациенти. За 231 пациент од овие 8002 пациенти немаме податоци за ден, месец и година на раѓање (матичен број), односно за 7771 пациент имаме целосни податоци за градот од кој потекнуваат и за нивната точна возраст во моментот кога се работени анализите. За да ги исполниме целите на овој магистерски труд мора да ги анализираме пациентите кои имаат податоци и вредности за вкупниот ИГЕ и за специфичен ИГЕ кон храна. Од 7771 испитаници вредности за ИГЕ вкупен имаме за 7106 пациенти, а кај 665 испитаника вкупниот ИГЕ не е изработен. Од овие 7106 пациенти специфичен ИГЕ за храна е одреден кај 3312 пациенти, а преостанатите 3794 испитаника биле примени за одредување на ИГЕ специфичен насочен кон алергени кои не се од храната (лекови, инсекти, инхалаторни и професионални алергени).

По спроведување на горе наведените инклузиони и ексклузиони критериуми анализите ќе бидат направени на 3312 испитаника (пациенти) за кои имаме точни податоци за местото од кое потекнуваат, за возраста и кај кои се одредени вредностите за вкупниот ИгЕ во серумот, како и вредностите за специфичните ИгЕ противтела насочени кон алергени од храната. Од нив 1407 се жени, а 1905 се мажи, на возраст од 1 месец до 83 години. Во дел од резултатите прикажани се групирани резултати за пациентите според возраста во 25 групи како што е прикажано на Табела 2.

Табела 2. Распределба на пациентите според групи

Група	Возраст [год]
0	0 – 1
1	1 – 2
2	2 – 3
3	3 – 4
4	4 – 5
5	5 – 6
6	6 – 7
7	7 – 8
8	8 – 9
9	9 – 10
10	10 – 14
11	15 – 19
12	20 – 24
13	25 – 29
14	30 – 34
15	35 – 39
16	40 – 44
17	45 – 49
18	50 – 54
19	55 – 59
20	60 – 64
21	65 – 69
22	70 – 74
23	75 – 79
24	80 – 84
25	85 – 90

## 3.2 Методи

### 3.2.1 Принцип на UniCAP System

Анализите за одредување на вкупен ИгЕ и специфичен ИгЕ во серумот кај пациентите се изработени на UniCAP100 System; Pharmacia, Uppsala, Sweden (47). Тоа е ин витро систем за одредување на ИгЕ противтела во серумот.

Лабораторијата за алергологија и автопротивтела при Институтот за имунобиологија и хумана генетика започна со работа во 1999 година. Поради големиот број анализи кои се бараа да се изработат, беа вклучени три УниКап системи поврзани во компјутерска мрежа. Едниот УниКап 100, служи за определување алергени, вториот УниКап 101 служи за определување ткивни медијатори, а третиот УниКап 102 служи за определување автопротивтела. Ваквата поделба на анализите со УниКап системите е неопходна поради различните почетни флуоресценции на алергените, ткивните медијатори и автопротивтелата (слика 4). Секој УниКап може да работи како одделен или како вмрежен систем.



Слика 4. Функционална поделба на трите УниКап системи во Лабораторија за алергологија и автопротивтела при Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет во Скопје.

Алергените се ковалентно врзани за ИмуноКапот и реагираат со ИгЕ противтелата од примерокот на пациентот. По плакнењето на неспецифичните ИгЕ противтела, се додаваат ензимски одбележани противтела против ИгЕ за да се формира комплекс. По инкубацијата, неврзаните ензимски против-ИгЕ противтела се плакнат, а врзаните се инкубираат повторно. По извесен период се мери флуоресценција. За да се одредат резултатите флуоресценцијата од примерокот на пациентите се споредува со флуоресценцијата од стандардите кои се работат паралелно со примероците (48).

### 3.2.2 Одредување на вкупен ИгЕ во серум

Вкупниот ИгЕ е квантитативна мерка за целосниот ИгЕ кој циркулира во серумот на пациентот или во плазма примероците. Мерењето на вкупниот ИгЕ е дополнителна мерка за клиничка дијагноза на ИгЕ посредуваните реакции на преосетливост. Серумската концентрација на вкупниот ИгЕ е поврзана со возраста. Таа се зголемува за време на детството и на околу 10 годишна возраст достигнува вредности кои се одржуваат за време на целиот живот. На табела 3 се прикажани нормалните вредности за вкупен ИгЕ според возраста (49).

Табела 3. Нормални вредности за вкупен ИгЕ според возраста

Возраст	Геометриска средина (кЕ ИгЕ/Л)	+ 1 СД (кЕ ИгЕ/Л)	Возраст	Геометриска средина (кЕ ИгЕ/Л)	+ 1 СД (кЕ ИгЕ/Л)
	<b>Недели</b>			<b>Години</b>	
6	0.6	2.3	2	5.7	23
	<b>Месеци</b>		3	8.0	32
3	1.0	4.1	4	10	40
6	1.8	7.3	5	12	48
9	2.6	10	6	14	56
12	3.2	13	7	16	63
			8	18	71
			9	20	78
			10	22	85

За вкупните ИгЕ протеини единицата маса (Е) е дефинирана од страна на Светската Здравствена Организација. Се покажа дека 1 ИЕ е еднаква на 2,42 нгг ИгЕ протеини (50).

### 3.2.3 Квалитативно испитување на групно специфичен ИгЕ

Квалитативното испитување се состои од мулти-алергенски тестови кои укажуваат на присуство на ИгЕ противтела во серум или плазма. Се користат мешавини од различни алергени. Резултатите се прикажуваат како позитивни или негативни. Анализирани се следниве смеси од различни видови на храна:

- fx1 (смеша од апетисани) – која се состои од f13 - кикирики, f17 - лешник, f18 - бразилски орев, f20 -бадем, f36 –кокос
- fx2 (смеша од морски плодови) – која се состои од f3 - риба, f24 - ракчиња, f37 - школки, f40 – туна, f41 – лосос
- fx5 (смеша од храна) – која се состои од f1 – белка од јајце, f2 - млеко, f3 - риба, f4 – пченица, f13 – кикирики, f14 – соја
- fx8 (смеша од храна) – која се состои од f17 - лешник, f18 - бразилски орев, f33 – портокал, f49 - јаболко, f93 – какао
- fx9 (смеша од овошје) – која се состои од f20 – бадеми, f84 - киви, f87 - дињи, f92 – банана, f259 – грозје

- fx10 (смеша од месо и јајце) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f75 – жолчка од јајце, f83 – пилешко месо, f284 – мисиркино месо
- fx14 (смеша од зеленчук) – која се состои од f25 – домати, f214 – спанаќ, f216 – зелка, f218 – пиперка
- fx15 (смеша од овошје) – која се состои од f33 – портокал, f49 - јаголко, f92 – банана, f95 – праска
- fx20 (смеша од житарици) – која се состои од f4 – пченица, f5 - 'рж, f6 – јачмен, f9 – ориз
- fx23 (смеша од месо) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f83 – пилешко месо, f284 – мисиркино месо
- fx73 (смеша од месо) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f83 – пилешко месо

### 3.2.4 Квантитативно испитување на специфични алергени

Квантитативното мерење на циркуирачките ИгЕ противтела овозможува објективни оценки за осетливоста кон специфичен алерген. Високото ниво на противтела е во врска со клиничката манифестација на тип 1 на реакција на преосетливост. Испитувани се специфични алергени од храна од животинско потекло и од храна од растително потекло. На табела 4 се прикажани анализираните алергени.

Табела 4. Приказ на анализираните алергени од храната

Алергени од храна од животинско потекло	Алергени од храна од растително потекло
f1 – белка од јајце	f4 - пченица
f75 – жолчка од јајце	f13 - кикирики
f2 - млеко	f14 - соја
f231 – варено млеко	f44 - јагода
f3 - риба	f45 - квасец
f26 – свинско месо	f79 - глутен
f27 – телешко месо	f93 - какао
f83 – пилешко месо	f17 - лешник
f76 – алфа-лакталбумин	f33 - портокал
f77 – бета-лактоглобулин	f247 - мед
f78 – казеин	f10 – сусам
f81 – сирење	f8– пченка
f82 – мувлосано сирење	f49 - јаголко
	f25 – домати
	f9 – ориз

Здравите индивидуи имаат ниски нивоа на специфичен ИгЕ во крвта, нормално под 0,35 кЕА/Л (кило единици специфичен алерген во еден литар). Со UniCAP System се откриваат нивоата на ИгЕ противтелата во интервал од 0,35-100 кЕА/Л. Во зависност од квантитативните резултати кои го одредуваат нивото на алерген специфични противтела, алергиската реакција е класифицирана на

шест степени, и тоа: степен 0 означува отсутно или немерливо ниво, а степен 6 претставува многу високо ниво на противтела (48).

## 4. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Резултатите се групирани според пол, место на живеење, возраст и вид на анализа.

Добиените вредности статистички се обработувани со користење на соодветните статистички тестови. Кај сериите со нумерички белези одредувани се: средни вредности, стандардни грешки, стандардна девијација, +95.0% интервал на доверба, минимална и максимална вредност на анализираниите параметри.

Статистичката анализа на фреквенциите, дистрибуцијата и корелацијата е направена со статистичката програма која се користи најчесто во општествените науки - SPSS 20.0.

Бидејќи вредностите за вкупен ИгЕ немаат нормална дистрибуција, наместо вообичаените тестови, користени се за нив аналогни непараметарски тестови кои се независни од распределбата. За да се нормализира асиметричната дистрибуција во симетрична дистрибуција применета е логаритамска трансформација со природен логаритам и истите тестови се спроведени со новодобиените варијабли.

Тестирана е и значајноста на разликата помеѓу аритметичките средини на вкупниот ИгЕ и возраста со Крускал-Валис тестот, а потоа и со Велхова анова тестот и воедно се дадени споредбени графикони каде може да се види распределбата на пациенти по возрастни групи, распределбата на вкупниот ИгЕ, специфичните ИгЕ и нивните соодветни логаритмирани варијабли, сите во зависност од возрастните групи.

Во однос на полот изработен е т-тест за да се види значајноста на разликата на вкупниот ИгЕ кај мажи и жени. Распределбата на аритметичките средини и стандардните грешки на вкупниот ИгЕ, специфичните ИгЕ и логаритмираните вкупен и специфични ИгЕ е прикажана и графички.

Со цел да ја анализираме корелацијата односно поврзаноста помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичниот ИгЕ кон алергените од храната со растително и животинско потекло употребивме Кендал тау-б коефициент и одговарачките  $\rho$  вредности за статистичка значајност. Истите анализи беа изработени и со природен логаритам и за вкупниот ИгЕ и за вредностите за посебните специфични ИгЕ противтелата кон алергени од храната.

При анализата на корелацијата помеѓу вкупниот ИгЕ и групно специфичниот ИгЕ употребивме анализа со коефициенти со двосериски точки (PointBiserial) при што анализираме една непрекината варијабла (ИгЕ вкупен) и една дихотомна (две вредности, во случајов за групно специфичниот ИгЕ: позитивни и негативни вредности). Добиените анализи се изработени и со природен логаритам за вредностите за вкупниот ИгЕ.

И двете анализи за корелации помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичните ИгЕ се изработени со вредностите за вкупен ИгЕ кои се измерени кај пациентите



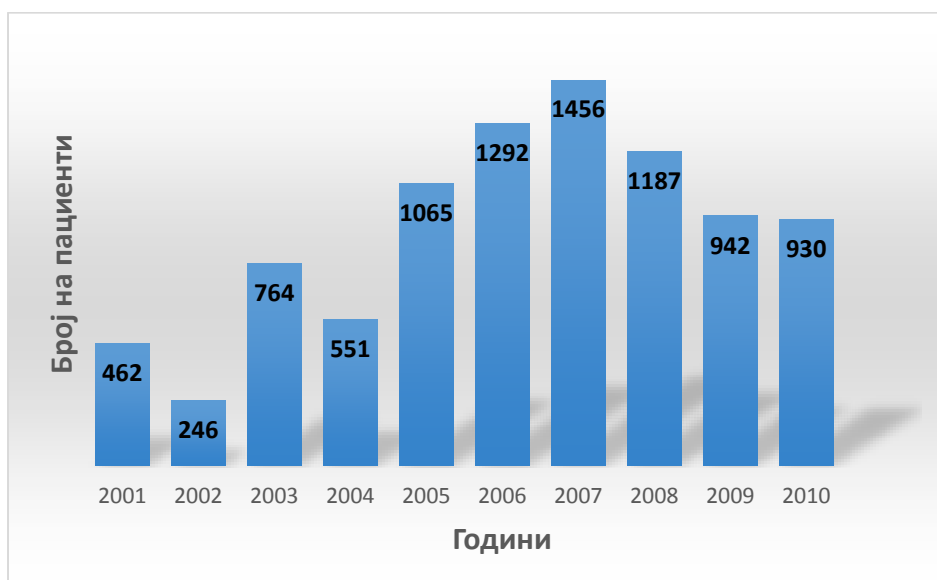
наспроти групираниот ИгЕ кој го употребивме при анализите за дистрибуцијата. Со групирањето варијаблата од типично континуирана ја трансформираме (макар и незначително) во дискретна и со тоа добиваме приближни резултати.

Резултатите се претставени графички и табеларно.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

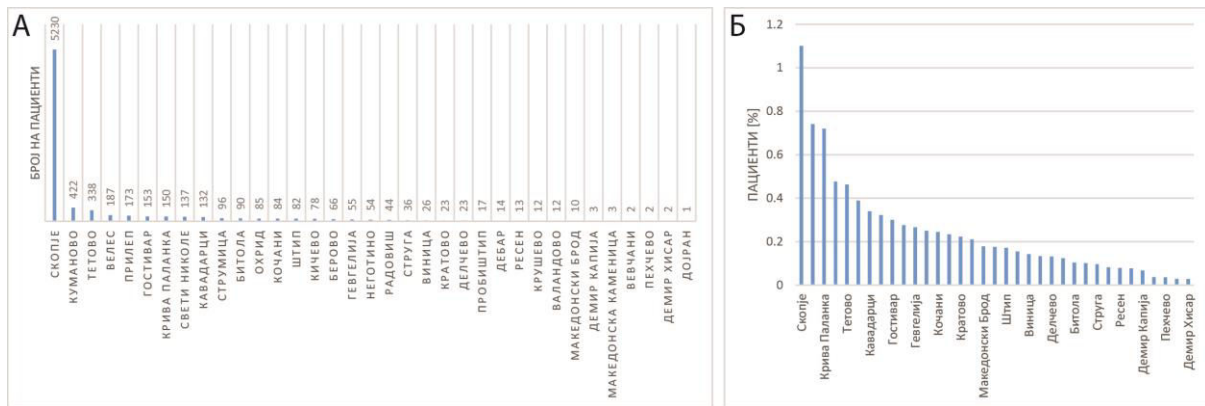
### 5.1. Дистрибуција на примени пациенти

При анализата на фреквенцијата на примени пациенти за алерголошки тестирања на Институтот за имунобиологија и хумана генетика (слика 5) забележавме делумно континуиран пораст низ годините и делумно одржување на бројот на упатени пациенти во последните две анализирани години.



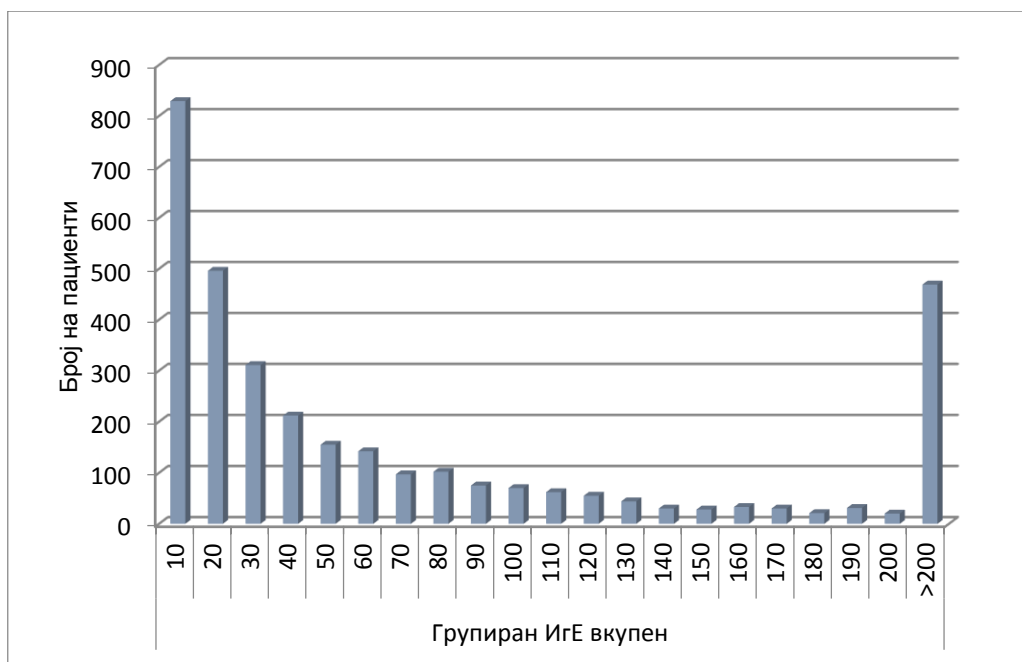
Слика 5. Фреквенција на примени пациенти во период од 01.01.2001 до 01.01.2011 година

Во понатамошната анализа го групиравме бројот на примени пациенти според градовите во Република Македонија (слика 6А), а во слика 6Б е прикажан процентот на примени пациенти од градовите во однос на бројот на жители од тој град. Во Република Македонија последниот попис на населението е направен во 2002 година, но постојат претпоставени пресметки за бројот на жители во 2004 година. Ги искористивме овие податоци бидејќи анализите се направени во десет годишен период, а 2004 година е приближно на средина од тој период. Забележавме значајни разлики во распределбата на примени пациенти според градовите.



Слика 6. А) Број на примени пациенти во десет годишен период според градови во РМ; Б) Процент на примени пациенти во десет годишен период според број на жители во градови

На слика 7 е прикажан бројот на пациентите според добиените вредности за вкупниот ИгЕ. Добиените вредности за ИгЕ се групирани на ист начин како групите за возраста на пациентите прикажани погоре во табела 2, односно од 0-10.00 кЕ/Л е група за ИгЕ -10; од 10.01 – 20.00 кЕ/Л е група за ИгЕ – 20 и понатаму 30, 40 и повеќе по истиот редослед се до 200, а сите вредности за ИгЕ вкупен над 200 кЕ/Л се прикажани на крајот од сликата.

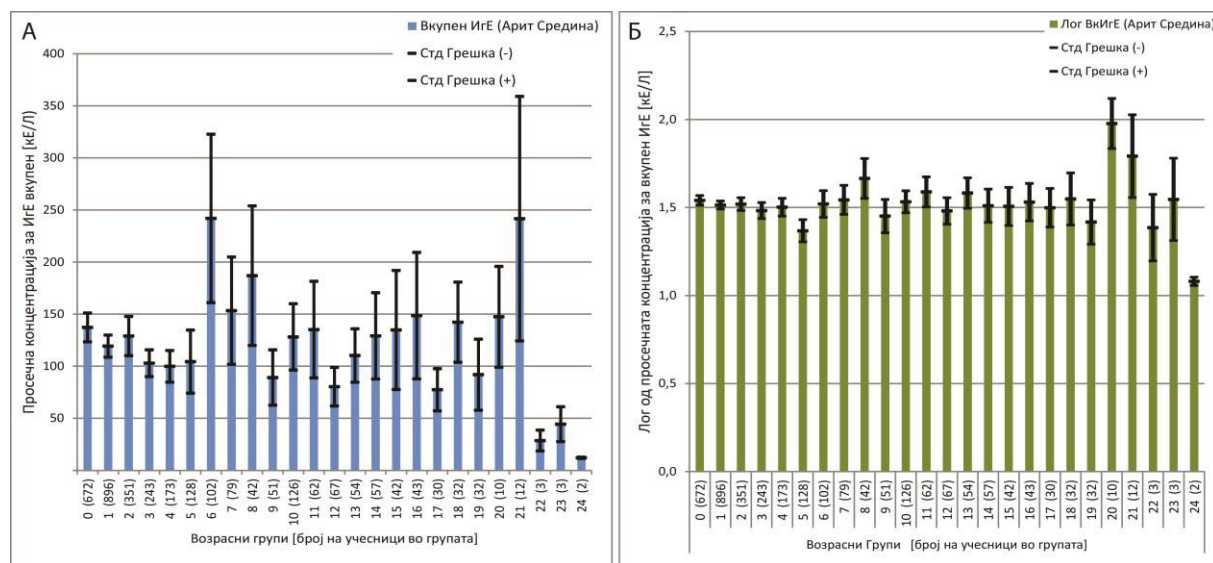


Слика 7. Дистрибуција на број на пациенти во секоја група на концентрација на ИгЕ вкупен

Добиените резултати за дистрибуција на бројот на пациенти во секоја група на концентрација на вкупниот ИгЕ покажуваат дека најголем дел од пациентите имале нормални вредности за вкупниот ИгЕ во серумот.

Сите пациенти кои имаат изработени вкупен ИгЕ и специфични ИгЕ противтела кон алергени од храна (n = 3312) беа категоризирани според возраста на 25 групи како што е прикажано на табела 2. При анализата на просечната концентрација на вкупниот ИгЕ споредено со возрастните групи добивме една асиметрична крива (слика 8А), па затоа на слика 8Б е прикажан

логаритам од вкупниот ИгЕ при што се гледа корекција на дистрибуцијата на ИгЕ според возрастните групи на пациентите.



Слика 8. А) Дистрибуција на вкупниот ИгЕ помеѓу возрастните групи на пациентите; Б) Дистрибуција на логаритмиран вкупен ИгЕ помеѓу возрастните групи на пациентите; Серумските концентрации за ИгЕ се прикажани како столбови во боја (плаво и зелено) и стандардната грешка на просечните вредности како линија

При анализа на бројот на пациентите во возрастните групи односно при анализа на фреквенцијата на пациентите во секоја група се забележува значителен пораст на бројот на примени пациенти помеѓу 1 и 2 години, потоа пад на фреквенцијата и повторен пораст на примените пациенти помеѓу 10 и 15 годишна возраст.

Но и покрај поголемиот број на примени пациенти во тие возрастни групи, зголемување на концентрацијата на вкупниот ИгЕ се забележува во група 6 (деца на возраст од 6 до 7 години) која потоа опаѓа и благо се зголемува во група 8 (деца на возраст од 8 до 9 години), по што се гледа дека концентрациите на вкупниот ИгЕ остануваат делумно константни и во група 21 (пациенти на возраст од 65 до 70 години) се забележува повторен пораст на вредностите.

Направени се два статистички теста за анализа на вкупниот ИгЕ по возрастни групи. Тестовите како основа имаат слични (не идентични) претпоставки и фокусот е кај различните аспекти на толкување на исходот од тестот, а двата теста се спроведени паралелно со цел да имаме што поголема објективност на добиените резултати. Дефинирана е нулта хипотеза дека не постои статистички значајна разлика помеѓу различните возрастни групи за вкупниот ИгЕ и алтернативна хипотеза дека постои статистички значајна разлика помеѓу различните возрастни групи за вкупниот ИгЕ.

1) Крускал-Валис тестот се користи кога едната варијабла е континуирана а другата дискретна (ранг варијабла), не претпоставува нормална распределба на податоците, и покажува дали аритметичките средини на ранговите се еднакви во секоја група.

**Табела 5.** Крускал-Валис тест за значајност на разликата кај вкупниот ИгЕ по возрастни групи

Возрасна група	Бр. на пациенти	Арит средина на рангот
0	672	1128,21
1	896	1492,13
2	351	1840,77
3	243	1923,65
4	173	2040,51
5	128	2059,82
6	102	2179,62
7	79	2119,37
8	42	2219,95
9	51	2154,46
10	126	2160,13
11	62	2010,98
12	67	2063,34
13	54	1684,90
14	57	1621,89
15	42	1574,15
16	43	1919,71
17	30	1449,27
18	32	1532,88
19	32	1600,94
20	10	1463,10
21	12	2235,33
22	3	3089,17
23	3	848,83
24	2	1954,50
Вкупно	3312	

Вкупен ИгЕ	
Хи-квадрат	466,944
степен на слобода	24
Асимптотска значајност	,000

Резултатот од Крускал-Валис тестот гласи:  $KV(24) = 466,944$   $p < 0.01 < 0.05$ ; што значи дека постои статистички значајна разлика кај вредностите на вкупниот ИгЕ помеѓу посебните возрастни групи. Значи се отфрла нултата, а се прифаќа алтернативната хипотеза.

2) Ако пак распределбите се хетероскедастични (имаат различна форма), тогаш се користи Велхова анова (или Браун-Форсит) тестот, на чии претпоставки повторно се потчинуваат варијаблите од хипотезата.

**Табела 6.** Дескриптивна табела за статистичките белези на вкупниот ИГЕ по возрастни групи

Група возраст	Бр. пац.	Аритметичка Средина	Стандардна Девијација	Стандардна Грешка	95% интервал на доверба за аритметичката средина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
0	672	58,94	225,47	8,70	41,86	76,01	1,99	3884,00
1	896	80,61	202,91	6,78	67,31	93,92	1,99	2517,00
2	351	141,49	325,88	17,39	107,28	175,70	1,99	4025,00
3	243	164,67	475,98	30,53	104,52	224,81	1,99	4412,00
4	173	308,95	688,84	52,37	205,58	412,33	1,99	4760,00
5	128	200,71	429,44	37,96	125,60	275,82	1,99	3489,00
6	102	205,33	360,83	35,73	134,45	276,20	3,11	2665,00
7	79	230,69	547,60	61,61	108,04	353,35	1,99	4530,00
8	42	270,24	660,44	101,91	64,43	476,05	1,99	4061,00
9	51	269,16	558,94	78,27	111,95	426,36	3,45	3316,00
10	126	187,68	295,03	26,28	135,66	239,70	1,99	1730,00
11	62	165,25	307,06	39,00	87,27	243,23	1,99	1638,00
12	67	118,67	151,04	18,45	81,83	155,51	3,65	937,00
13	54	101,96	171,06	23,28	55,26	148,65	1,99	750,00
14	57	77,33	130,54	17,29	42,70	111,97	2,31	668,00
15	42	56,15	71,36	11,01	33,91	78,38	1,99	333,00
16	43	98,33	127,45	19,44	59,11	137,55	1,99	567,00
17	30	46,77	67,09	12,25	21,72	71,82	1,99	279,00
18	32	53,18	62,59	11,06	30,61	75,74	1,99	233,00
19	32	146,07	563,37	99,59	-57,05	349,18	1,99	3222,00
20	10	78,70	163,02	51,55	-37,92	195,31	3,23	537,00
21	12	155,20	202,87	58,56	26,30	284,10	8,08	726,00
22	3	1702,00	1367,31	789,42	-1694,59	5098,59	138,00	2671,00
23	3	12,80	11,82	6,82	-16,56	42,16	2,94	25,90
24	2	70,40	72,97	51,60	-585,24	726,04	18,80	122,00
Вкупно	3312	126,50	346,80	6,03	114,68	138,31	1,99	4760

Спроведен е Левеновиот тест за хомогеност на варијансите за да се утврди дали е нарушена нивната еднаквост.

**Табела 7.** Тест за хомогеност на варијансите

Левенов тест	степен на слобода 1	степен на слобода 2	значајност
12,128	24	3287	,000

Добиена е статистички значајна разлика помеѓу варијансите  $p < 0,001$  што може да се воочи и од дескриптивната табела за стандардната девијација.

Табела 8. АНОВА тест

	збир од квадрати	степен на слобода	Пресек од квадрат	распределба	значајност
Помеѓу групите	24128746,130	24	1005364,422	8,834	,000
Во групите	374095402,241	3287	113810,588		
Вкупно	398224148,371	3311			

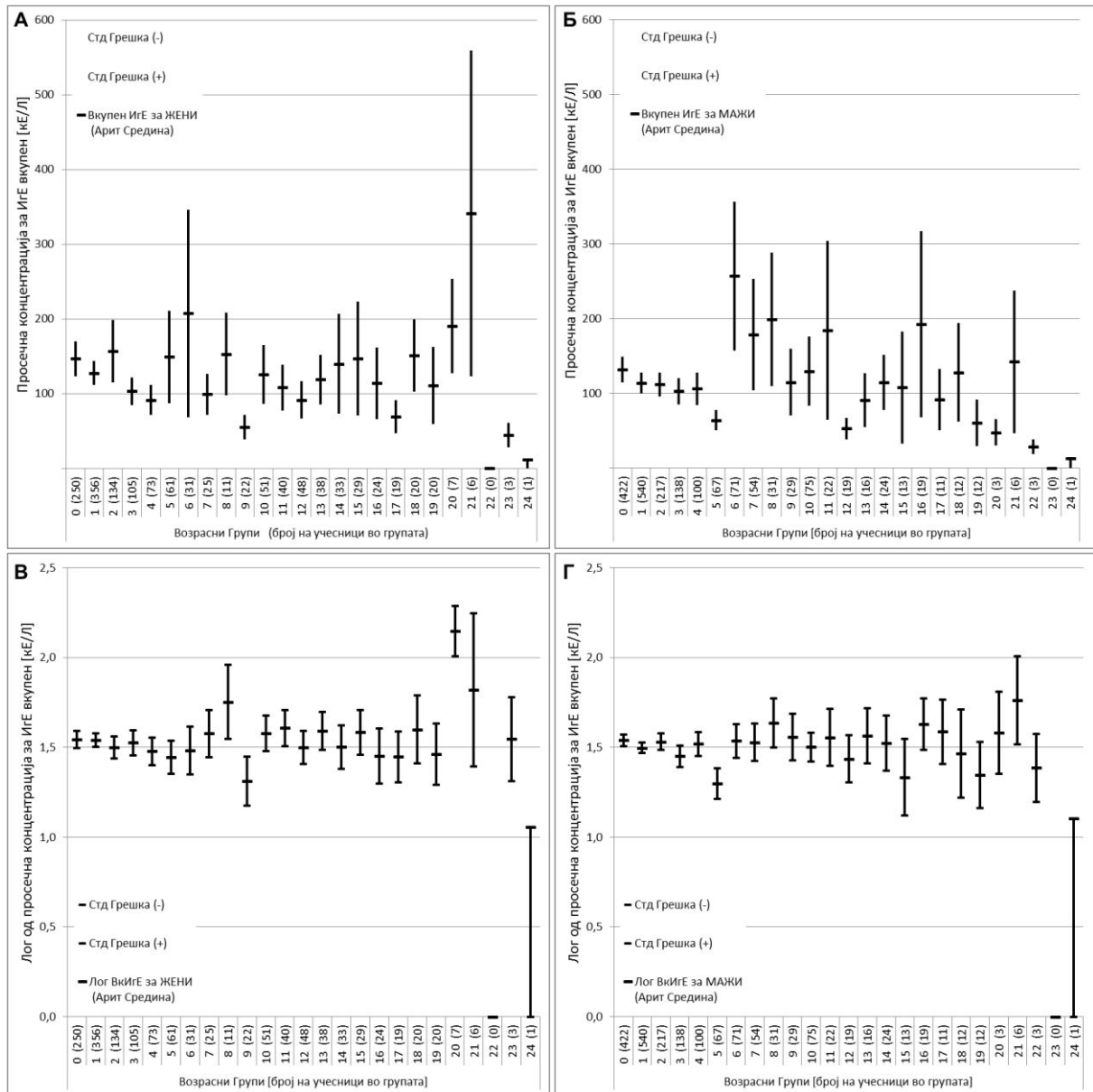
Табела 9. Робуст тест за еднаквост на аритметичките средини

	статистика	степен на слобода 1	степен на слобода 2	значајност
Велх	7,697	24	90,574	,000
Браун-Форсит	5,147	24	12,507	,002

АНОВА тестот вели дека  $F(24,3287)=8,834$ ,  $p<0,000$ , што значи дека има статистички значајна разлика помеѓу аритметичките средини на вкупниот ИГЕ за различните возрастни групи (ова може да се види и во дескриптивната табела за аритметичката средина). Но, бидејќи Левеновиот тест покажува разлика кај варијансите, не може да се искористи само основниот АНОВА тест (секако и распределбата не е Гаусова), па затоа е спроведен дополнителен Велх и Браун-Форсит тест. Тој покажа постоење на статистички значајна разлика (во двата случаи) помеѓу варијансите, а резултатот  $B(24)=7,697$   $p<0,001$  и  $BF(24)=5,147$   $p<0,002$ , вели дека иако има статистички значајна разлика помеѓу варијансите, сепак тоа е во ред бидејќи и групите се значајно различни една од друга.

## 5.2. Концентрација на вкупен ИГЕ во испитуваната популација

Во наредната анализа направено е испитување на концентрацијата на вкупниот ИГЕ кај мажи и жени (слика 9А и 9В), и природен логаритам од вредностите за ИГЕ во двете категории (слика 9Б и 9Г).



Слика 9. Дистрибуција на просечната концентрација на вкупниот ИГЕ со стандардна грешка помеѓу жени (А) и мажи (В); Дистрибуција на логаритам од просечната концентрација на вкупниот ИГЕ со стандардна грешка помеѓу жени (Б) и мажи (Г)

Просечната концентрација на серумскиот вкупен ИГЕ за жени бележи раст во возрастната група 6, по што следи стрмен пад во возрастната група 9, потоа просечните концентрации на вкупниот ИГЕ се одржуваат делумно константни со повторен пораст во возрастната група 21.

За мажи просечната серумска концентрација на вкупниот ИГЕ е највисока во возрастната група 6 за која се гледа дека е значајно повисока од просечните концентрации на вкупниот ИГЕ во сите останати возрастни групи. И кај мажите се забележува повторен пораст на концентрацијата на вкупниот ИГЕ во возрастната група 21, кој е понизок во споредба со порастот кај жените во истата возрастна група.

Геометриската средина за серумскиот ИгЕ е повисока кај мажи во споредба со жени (табела 10).

**Табела 10.** Вредности на вкупен ИгЕ и Лог\_ВкИгЕ кај мажи и кај жени.

		Мажи	Жени
ВкИгЕ	Арит средина	145.24	101.12
	Стд девијација (од арит средина)	372.61	306.75
	Геом средина	37.35	27.65
Лог ВкИгЕ	Арит средина	1.57	1.44
	Стд девијација (од арит средина)	0.71	0.67
	Геом средина	1.38	1.26
Аритметичка средина од возраста (во години)		5.90	9.67

За анализа на дистрибуцијата на вкупниот ИгЕ помеѓу мажи и жени изработивме независно-примерочен т-тест со цел да се види значајноста на разликата на вкупниот ИгЕ кај двата пола. Добиените резултати се прикажани на табела 11 односно  $p < 0.01$ ,  $t(3271) = 3.732$ ;  $p = 0.00 < 0.01 < 0.05$  што значи дека постои статистички значајна разлика помеѓу вкупниот ИгЕ кај мажи и жени.

**Табела 11.** Т-тест за дистрибуцијата на вкупниот ИгЕ помеѓу мажи и жени

		Левенов тест за еднаквост на варијансите		т-тест за еднаквост на средна вредност						
		Распределба	Значајност	т дистрибуција	степен на слобода	Значајност (двостран тест)	Разлика во аритмет. Средина	Разлика во стандард. грешка	95% Интервал на доверба на разликата	
									Долна граница	Горна граница
Вкупен ИгЕ	Претпоставени се еднакви варијанси	23.78	.00	3.63	3310.00	.00	44.11	12.17	20.26	67.97
	Не се претпоставени еднакви варијанси			3.73	3271.32	.00	44.11	11.82	20.93	67.29

### 5.3. Концентрации на специфичен ИгЕ за алергени на храна

При анализите за дистрибуцијата на специфичните ИгЕ противтела насочени кон алергени од храна (табела 4) според возрастните групи забележавме дека дел од наведените алергени се анализирани кај многу мал број на пациенти па затоа ги исклучивме од понатамошните анализи. Исклучените алергени кои беа тестирани кај помалку од 31 пациенти се: f81 – сирење, f82 – мувлосано сирење, f45 – квасец, f17 – лешник, f247 – мед, f10 – сусам, f8– пченка, f49 – јаболко, f9 – ориз.

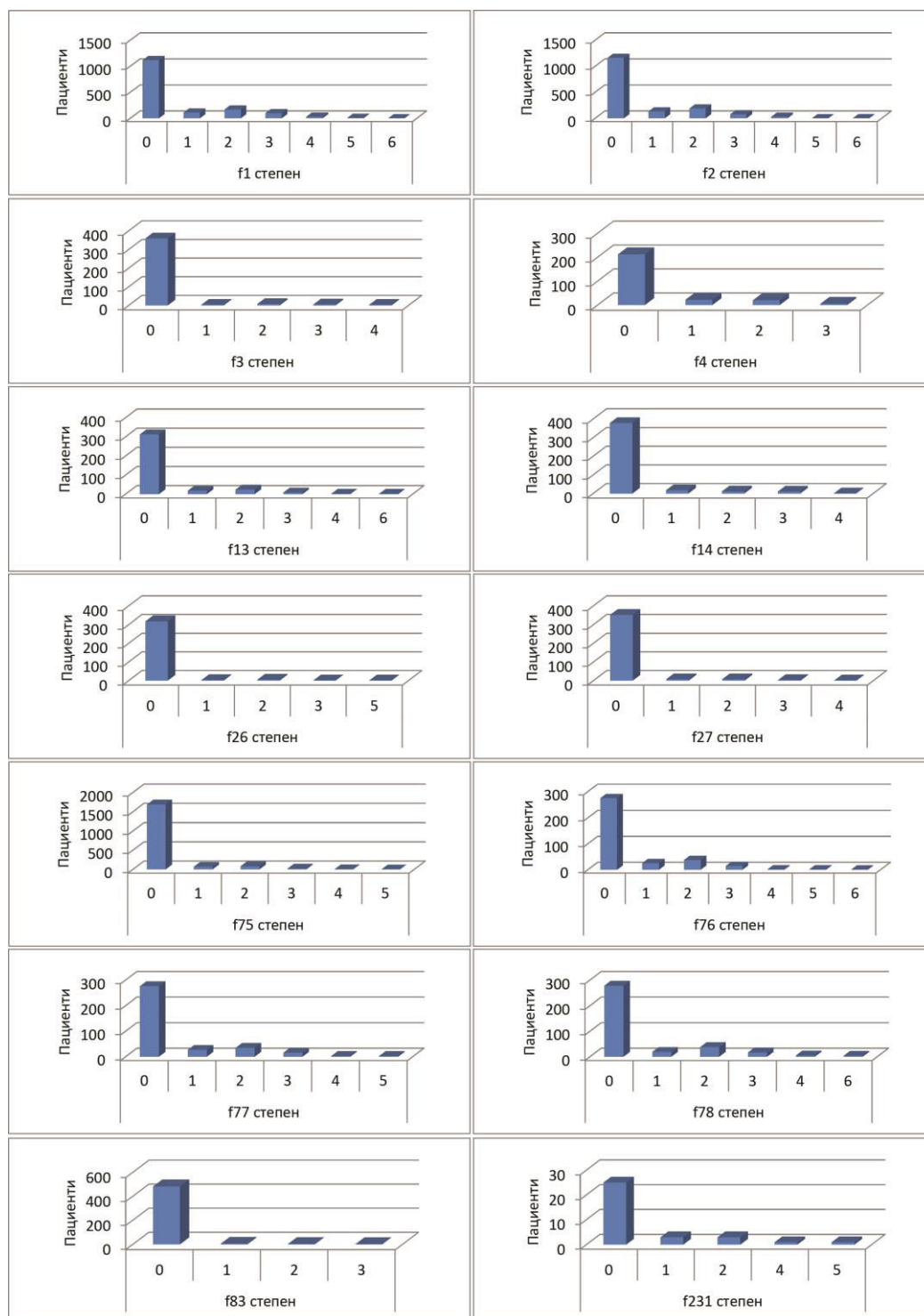
Исто така за дел од анализираниите алергени има голем број на негативни резултати, а само еден или неколку позитивни. Овие алергени не можевме да ги анализираме целосно бидејќи таквите примероци не се соодветни. Алергените кои се со несоодветен примерок се: f44 – јагода, f79 – глутен, f93 – какао, f33 – портокал, f25 – домат.

Анализираните алергени се: f1 – белка од јајце, f2 – млеко, f75 – жолчка од јајце, f231 – варено млеко, f3 – риба, f4 – пченица, f13 - кикирики, f14 - соја,



f26 – свинско месо, f27 – телешко месо, f83 – пилешко месо, f76 – алфа-лакталбумин, f77 – бета-лактоглобулин и f78 – казеин.

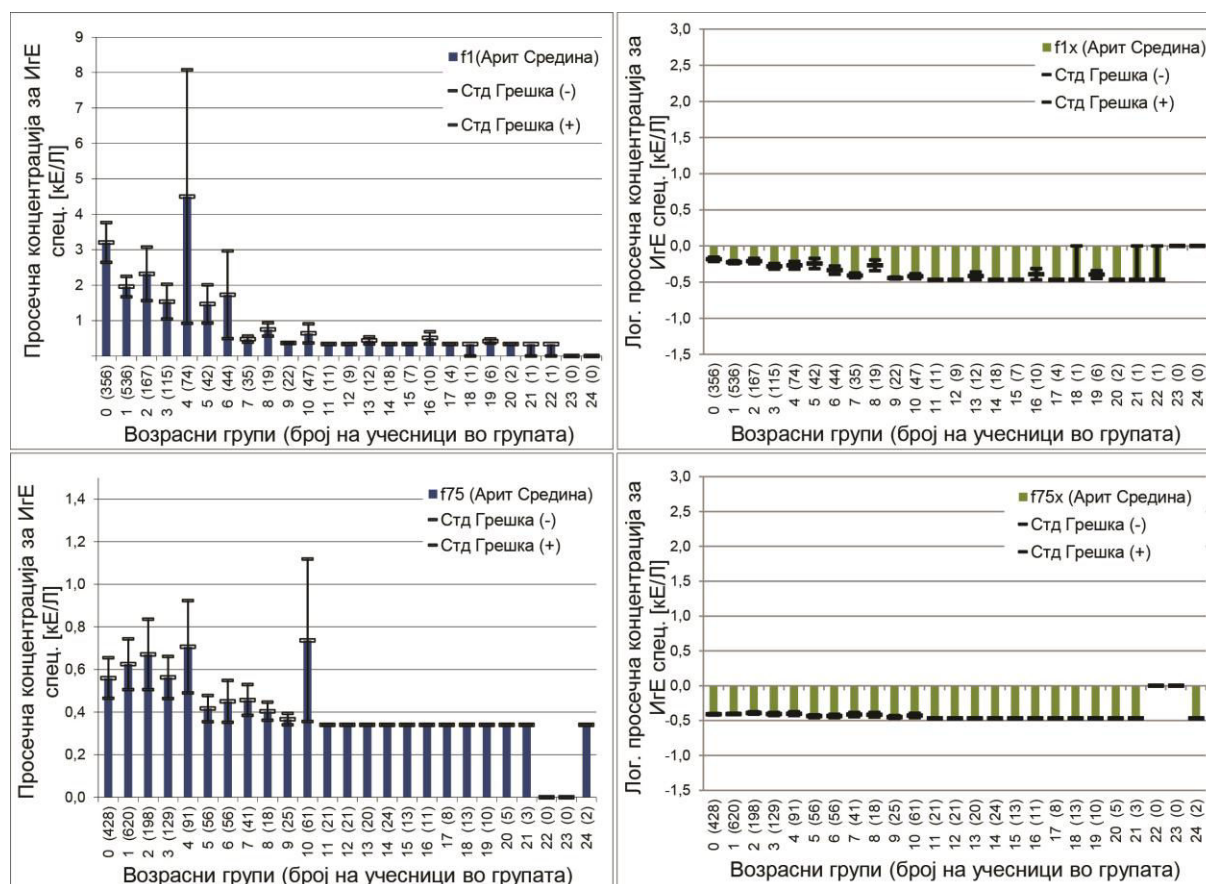
На сликата 10 е прикажана дистрибуцијата на бројот на пациенти во однос на добиените степени на специфичните ИГЕ противтела кон анализираните алергени од храна.



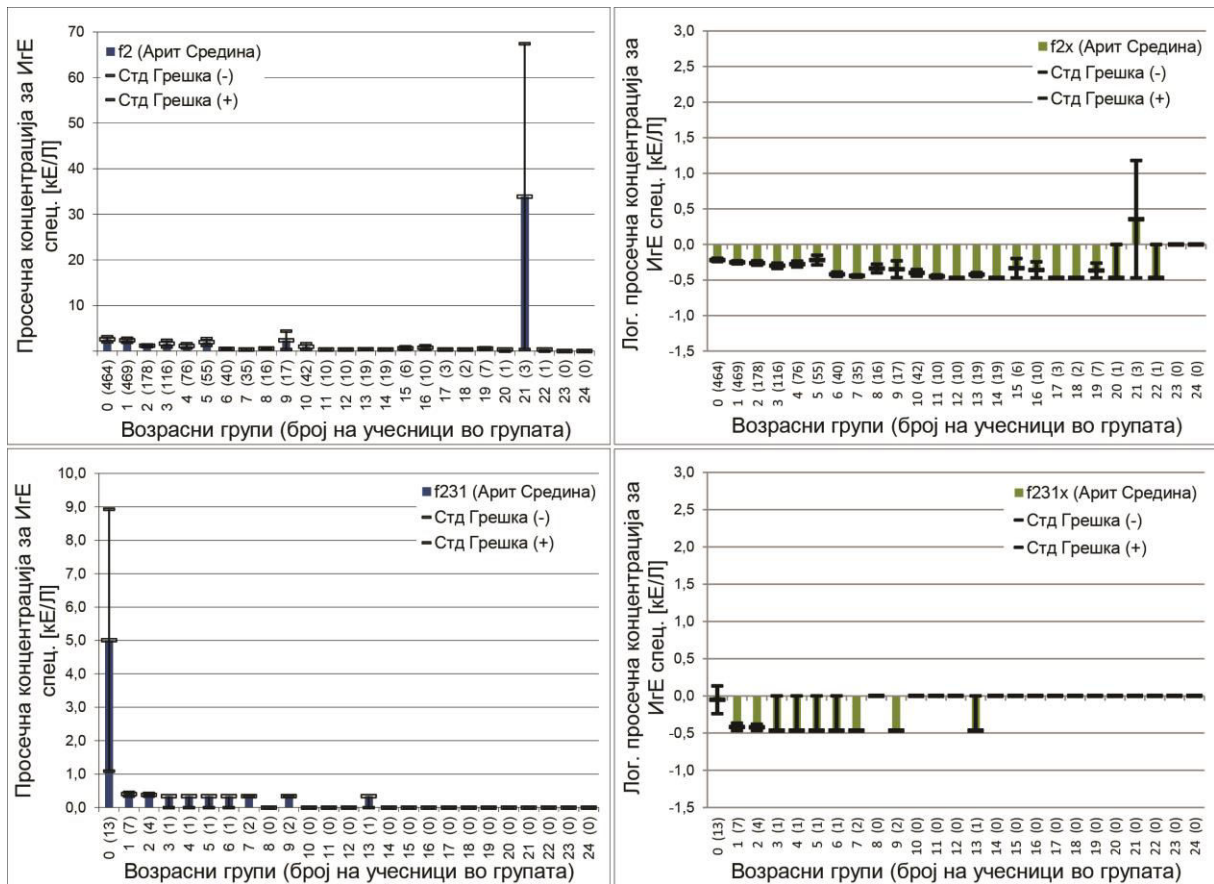
Слика 10. Дистрибуција на бројот на пациенти во однос на степен на алергиска реакција  
Анализите за дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон  
алергени од храните од во однос на возрастните групи на пациентите, како и

бројот на пациентите во секоја група кај кои се одредени вредностите за специфичниот ИГЕ се прикажани на сликите 11-15. Добиените резултати се прикажани како просечна концентрација на специфични ИГЕ противтела и како логаритам од просечната концентрација на специфични ИГЕ противтела. Серумските концентрации за ИГЕ се прикажани како столбови во боја (сино и зелено) и стандардната грешка на просечните вредности како линија.

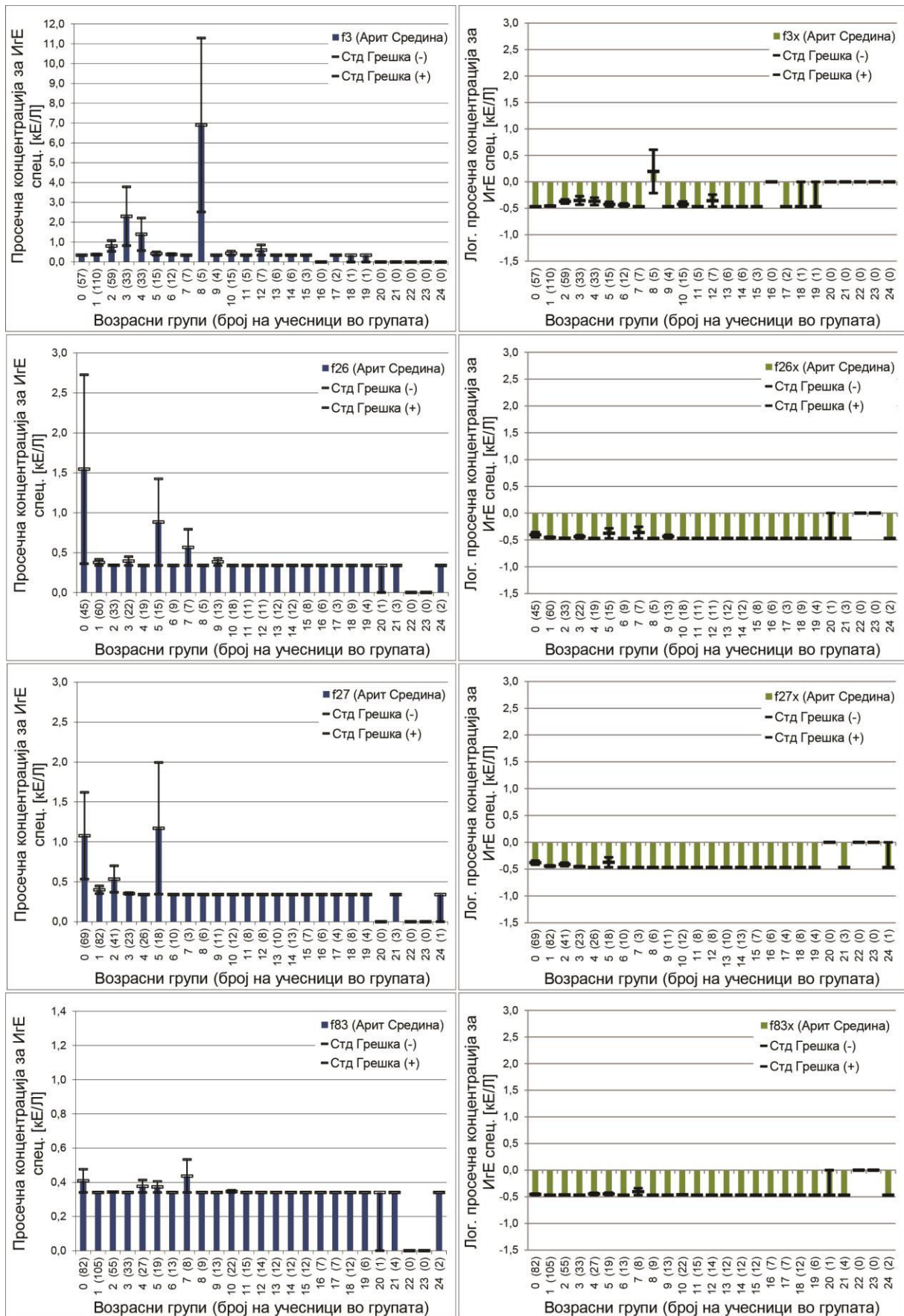
Од добиените резултати се забележува дека постојат разлики помеѓу нивоата на сите специфични ИГЕ противтела во однос на возрасните групи, односно секој алерген предизвикува различен тренд на производство на ИГЕ противтела со возраста.



Слика 11. Дистрибуција на специфичниот ИГЕ кон белка (f1) и жолчка (f75) од јајце помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (лево); Дистрибуција на логаритмиран специфичен ИГЕ кон белка (f1) и жолчка (f75) од јајце помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (десно);

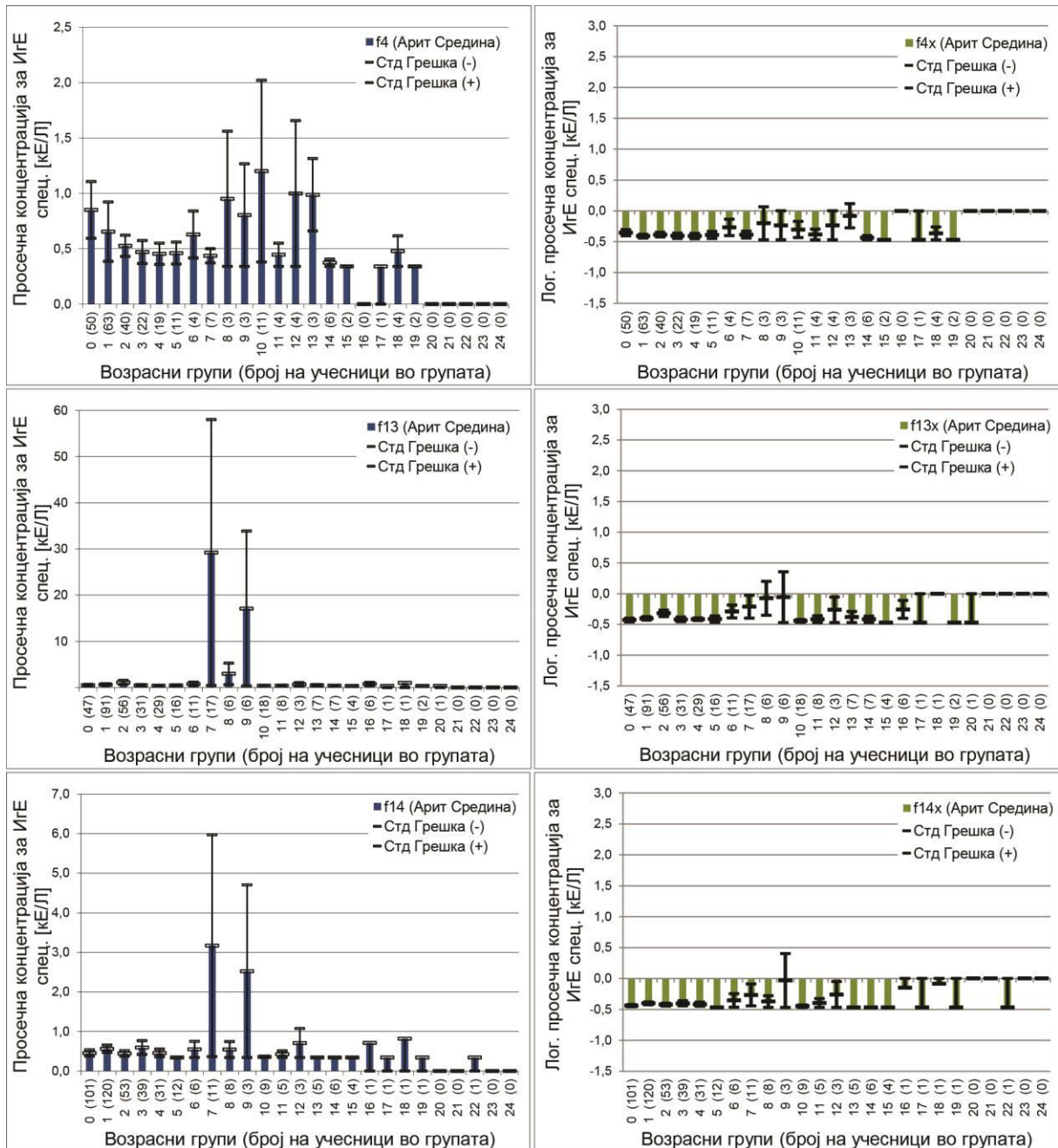


**Слика 12.** Дистрибуција на специфичниот ИГЕ кон млеко (f2) и варено млеко (f231) помеѓу возрастните групи на пациентите со стандардна грешка (лево); Дистрибуција на логаритмиран специфичен ИГЕ кон млеко (f2) и варено млеко (f231) помеѓу возрастните групи на пациентите со стандардна грешка (десно);

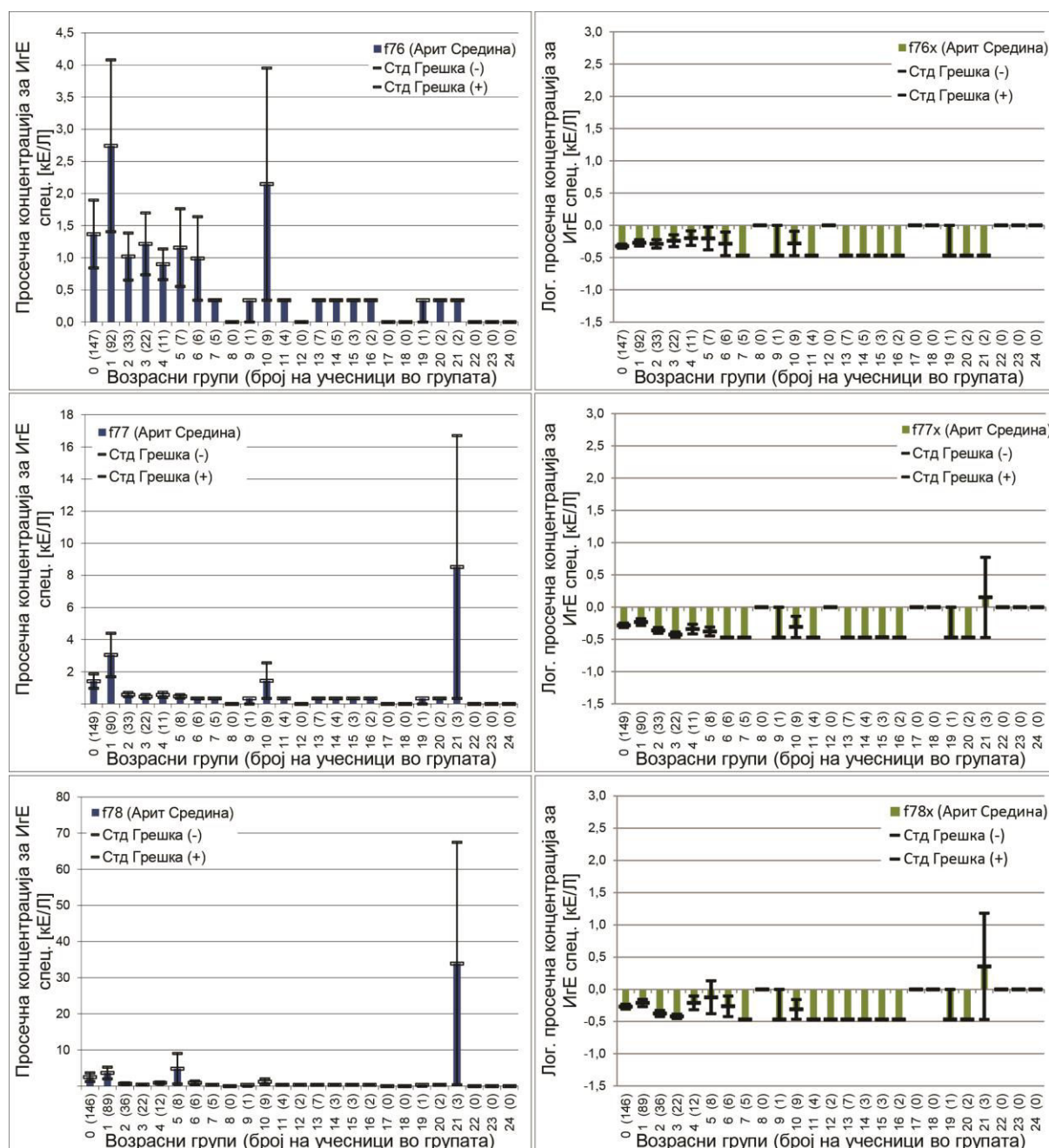


Слика 13. Дистрибуција на специфичниот ИгЕ кон риба (f3), свинско месо (f26), телешко месо (f27) и пилешко месо (f83) помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (лево); Дистрибуција на

логаритмиран специфичен ИгЕ кон риба (f3), свинско месо (f26), телешко месо (f27) и пилешко месо (f27) помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (десно);



**Слика 14.** Дистрибуција на специфичниот ИгЕ кон пченица (f4), кикирики (f13) и соја (f14) помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (лево); Дистрибуција на логаритмиран специфичен ИгЕ кон пченица (f4), кикирики (f13) и соја (f14) помеѓу возрасните групи на пациентите со стандардна грешка (десно);



Слика 15. Дистрибуција на специфичниот ИГЕ кон алфа-лакталбумин (f76), бета-лактоглобулин (f77) и казеин (f78) помеѓу возрастните групи на пациентите со стандардна грешка (лево); Дистрибуција на логаритмиран специфичен ИГЕ кон кон алфа-лакталбумин (f76), бета-лактоглобулин (f77) и казеин (f78) помеѓу возрастните групи на пациентите со стандардна грешка (десно);

#### 5.4. Корелација помеѓу концентрацијата на вкупен ИГЕ и специфичен ИГЕ кон алергени од храна

По анализата на дистрибуцијата на вкупниот и специфичниот ИГЕ според возраста и полот направивме анализа за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИГЕ и специфичните ИГЕ кон храна како и помеѓу вкупниот ИГЕ и групно специфичните ИГЕ кон храна.

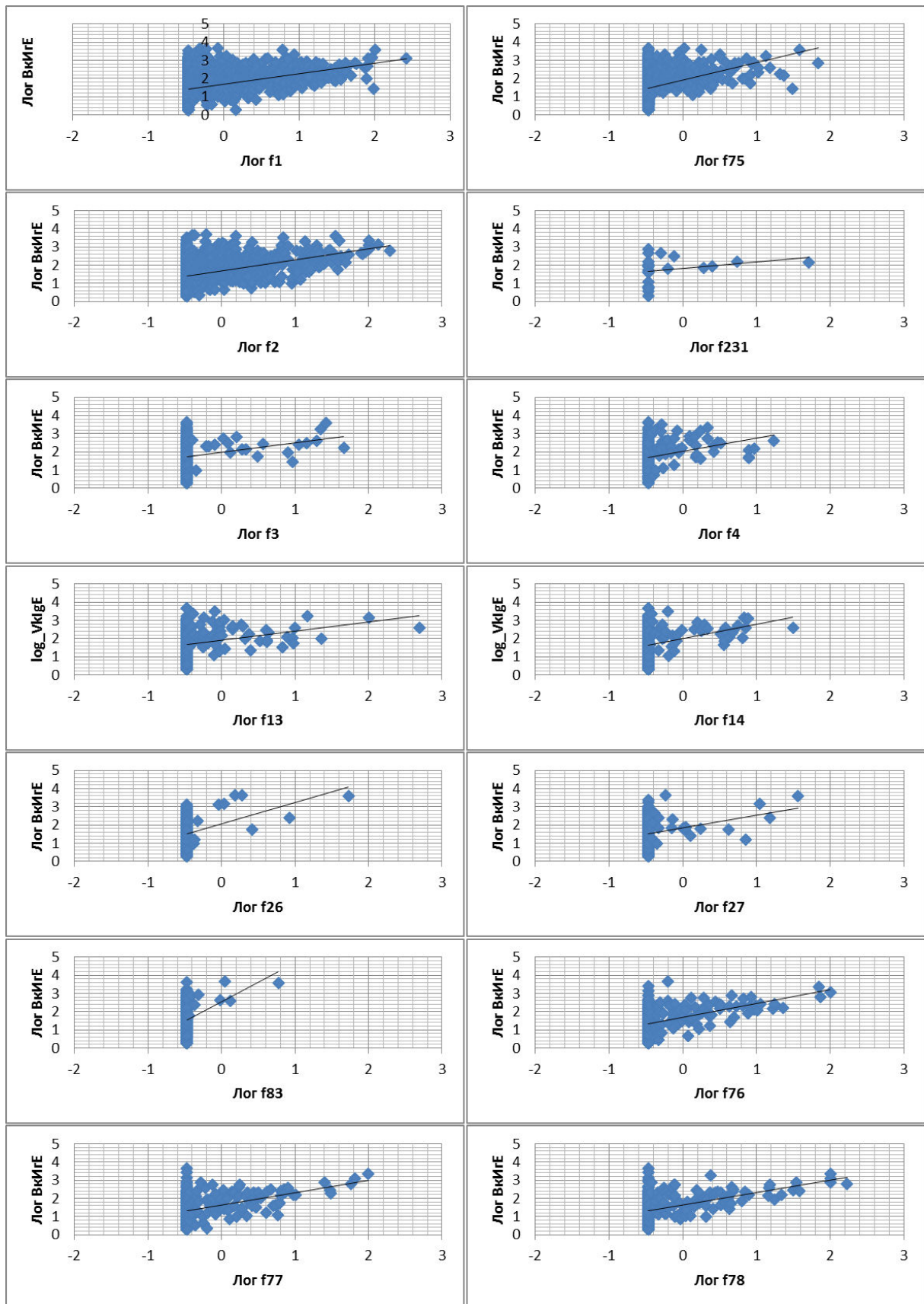
За тестирање на корелацијата помеѓу вкупниот ИГЕ и специфичните ИГЕ кон храна употребивме Kendall's tau ( $\tau$ ) коефициент и одговарачките  $p$  вредности за статистичка значајност. Добиените резултати се прикажани на табела 12. Со

сина боја се означени алергените кај кои пронајдовме посилна позитивна корелација со вкупниот ИГЕ која е статистички значајна.

**Табела 12.** Корелација помеѓу вкупниот ИГЕ и специфичните ИГЕ кон алергени од храна (лево);  
Корелација помеѓу логаритмиран вкупен ИГЕ и логаритмирани специфични ИГЕ кон алергени од храна  
(десно)

Вкупен ИГЕ		РЕЗУЛТАТИ ЗА Kendall's tau_b		Лог_Вкупен ИГЕ		РЕЗУЛТАТИ ЗА Kendall's tau_b	
Вкупен ИГЕ	Коеф. на корелација	1.000	Вкупен ИГЕ	Лог вкупен ИГЕ	Коеф. на корелација	1.000	Вкупен ИГЕ
Знач. (двостран тест)	.			Знач. (двостран тест)	.		
Бр. на пациенти	3312		соодветно според колона	Бр. на пациенти	3312		соодветно според колона
f1	Коеф. на корелација	.324	$r(1539) = 0.324$	f1x	Коеф. на корелација	.324	$r(1539) = 0.324$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	1539	Позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	1539	Позитивна корелација Статистички значајна
f75	Коеф. на корелација	.265	$r(1874) = 0.265$	f75x	Коеф. на корелација	.265	$r(1874) = 0.265$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	1874	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	1874	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f2	Коеф. на корелација	.313	$r(1600) = 0.313$	f2x	Коеф. на корелација	.313	$r(1600) = 0.313$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	1600	Позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	1600	Позитивна корелација Статистички значајна
f231	Коеф. на корелација	.225	$r(33) = 0.225$	f231x	Коеф. на корелација	.225	$r(33) = 0.225$
	Знач. (двостран тест)	.106	$p = 0.106 > 0.05$		Знач. (двостран тест)	.106	$p = 0.106 > 0.05$
	Бр. на пациенти	33	Слаба позитивна корелација Статистички незначајна		Бр. на пациенти	33	Слаба позитивна корелација Статистички незначајна
f3	Коеф. на корелација	.159	$r(381) = 0.159$	f3x	Коеф. на корелација	.159	$r(381) = 0.159$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	381	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	381	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f4	Коеф. на корелација	.283	$r(259) = 0.283$	f4x	Коеф. на корелација	.283	$r(259) = 0.283$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	259	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	259	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f13	Коеф. на корелација	.244	$r(368) = 0.244$	f13x	Коеф. на корелација	.244	$r(368) = 0.244$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	368	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	368	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f14	Коеф. на корелација	.241	$r(421) = 0.241$	f14x	Коеф. на корелација	.241	$r(421) = 0.241$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	421	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	421	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f26	Коеф. на корелација	.145	$r(328) = 0.145$	f26x	Коеф. на корелација	.145	$r(328) = 0.145$
	Знач. (двостран тест)	.001	$p = 0.001 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.001	$p = 0.001 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	328	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	328	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f27	Коеф. на корелација	.129	$r(373) = 0.129$	f27x	Коеф. на корелација	.129	$r(373) = 0.129$
	Знач. (двостран тест)	.002	$p = 0.002 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.002	$p = 0.002 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	373	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	373	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f83	Коеф. на корелација	.150	$r(490) = 0.150$	f83x	Коеф. на корелација	.150	$r(490) = 0.150$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	490	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	490	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f76	Коеф. на корелација	.335	$r(359) = 0.335$	f76x	Коеф. на корелација	.335	$r(359) = 0.335$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	359	Позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	359	Позитивна корелација Статистички значајна
f77	Коеф. на корелација	.274	$r(360) = 0.274$	f77x	Коеф. на корелација	.274	$r(360) = 0.274$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	360	Слаба позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	360	Слаба позитивна корелација Статистички значајна
f78	Коеф. на корелација	.343	$r(361) = 0.343$	f78x	Коеф. на корелација	.343	$r(361) = 0.343$
	Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$		Знач. (двостран тест)	.000	$p = 0.000 < 0.01 < 0.05$
	Бр. на пациенти	361	Позитивна корелација Статистички значајна		Бр. на пациенти	361	Позитивна корелација Статистички значајна

Добиените резултати се прикажани и графички на слика 16. Прикажани се графици со логаритмирани вредности за вкупниот ИГЕ и специфичниот ИГЕ кон алергени од храна.



Слика 16. Корелација помеѓу логаритмиран вкупен ИгЕ и логаритмирани специфични ИгЕ кон алергени од храна



При анализата на групно специфичните ИГЕ односно на смешите од алергени забележавме дека и кај овие алергени имаме неколку кои се анализирани кај мал број на пациенти, а дел се со несоодветен примерок. Смешите од алергени кои беа исклучени поради мал број на примероци се: fx2 (смеша од морски плодови) – која се состои од f3 - риба, f24 - ракчиња, f37 - школки, f40 – туна, f41 – лосос, fx8 (смеша од храна) – која се состои од f17 - лешник, f18 - бразилски орев, f33 – портокал, f49 - јаголко, f93 – какао, fx23 (смеша од месо) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f83 – пилешко месо, f284 – мисиркино месо. Смешите fx9 (смеша од овошје) – која се состои од f20 – бадеми, f84 - киви, f87 - дињи, f92 – банана, f259 – грозје и fx73 (смеша од месо) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f83 – пилешко месо беа исклучени од анализите поради несоодветен примерок.

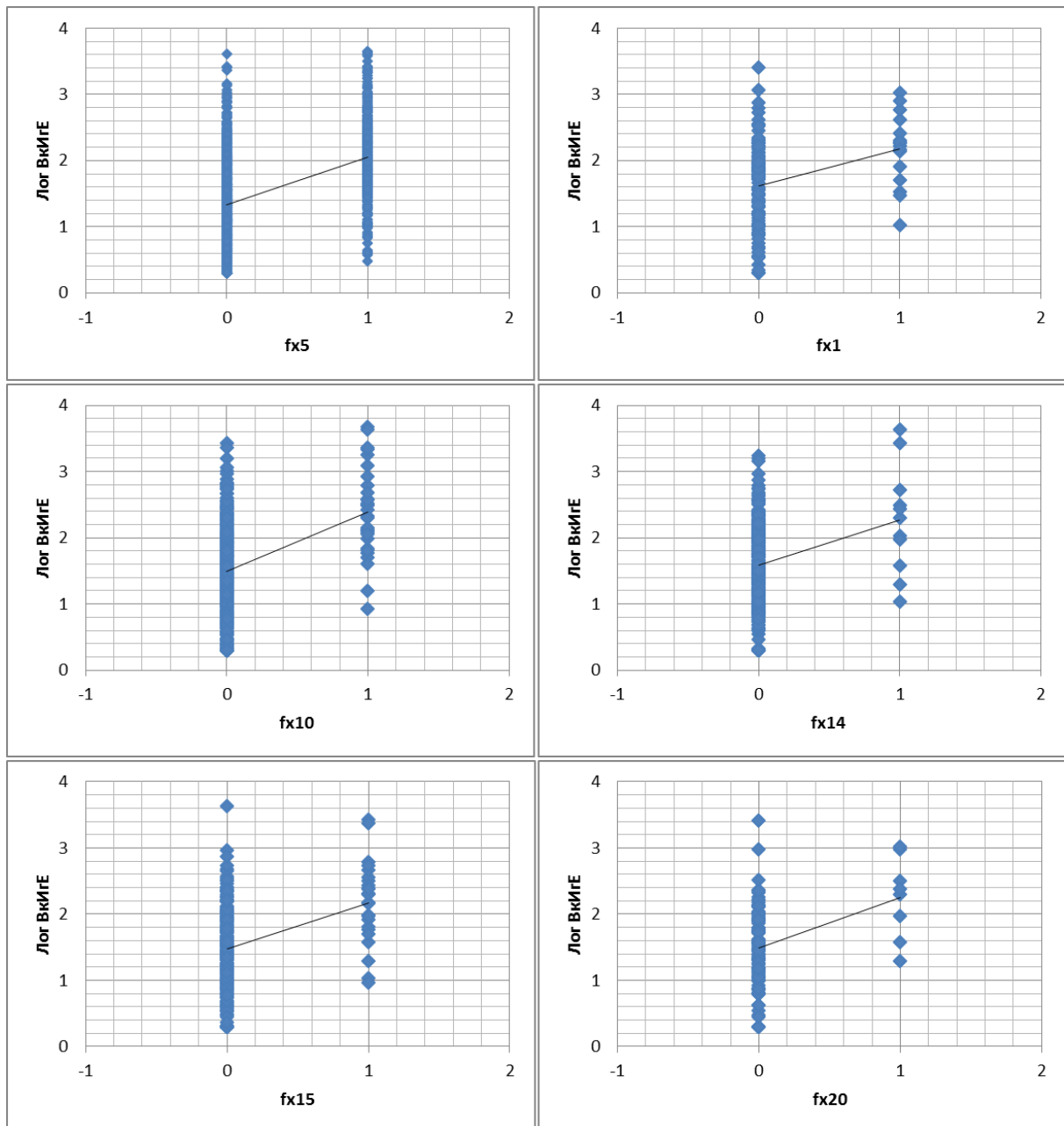
За постоење на кореалција помеѓу вкупниот ИГЕ и групно специфичниот ИГЕ ги анализиравме следниве смеси од различни видови на храна:

- fx1 (смеша од апетисани) – која се состои од f13 - кикирики, f17 - лешник, f18 - бразилски орев, f20 -бадем, f36 –кокос
- fx5 (смеша од храна) – која се состои од f1 – белка од јајце, f2 - млеко, f3 - риба, f4 – пченица, f13 – кикирики, f14 – соја
- fx10 (смеша од месо и јајце) – која се состои од f26 – свинско месо, f27 – говедско месо, f75 – жолчка од јајце, f83 – пилешко месо, f284 – мисиркино месо
- fx14 (смеша од зеленчук) – која се состои од f25 – домат, f214 – спанаќ, f216 – зелка, f218 – пиперка
- fx15 (смеша од овошје) – која се состои од f33 – портокал, f49 - јаголко, f92 – банана, f95 – праска
- fx20 (смеша од житарици) – која се состои од f4 – пченица, f5 - 'рж, f6 – јачмен, f9 – ориз

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички. Во табелата со сина боја се означени алергените кај кои пронајдовме позитивна корелација со вкупниот ИГЕ која е статистички значајна.

**Табела 13.** Корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и групно специфичните ИгЕ кон алергени од храна (лево);  
Корелација помеѓу логаритмиран вкупен ИгЕ и групно специфични ИгЕ кон алергени од храна (десно)

Вкупен ИгЕ		Резултати за PointBiserial (Вкупен ИгЕ)		ЛОГ Вкупен ИгЕ		Резултати за PointBiserial (ЛОГ10(Вкупен ИгЕ))	
Вкупен ИгЕ	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	1  3312	Вкупен ИгЕ  соодветно според колона	ЛОГ ВкИгЕ	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) N	1  3312	ЛОГ10(Вкупен ИгЕ)
fx5e	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.282 .000 1596	$r(1596) = 0.282$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички значајна	fx5e	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.451 .000 1596	$r(1596) = 0.451$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна
fx1	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.165 .079 114	$r(114) = 0.165$ $p = 0.079 > 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички незначајна	fx1	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.283 .002 114	$r(114) = 0.283$ $p = 0.002 < 0.01 < 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички значајна
fx10	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.388 .000 484	$r(484) = 0.388$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна	fx10	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.319 .000 484	$r(484) = 0.319$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна
fx14	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.369 .000 241	$r(241) = 0.369$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна	fx14	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.217 .001 241	$r(241) = 0.217$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички значајна
fx15	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.238 .000 241	$r(241) = 0.238$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички значајна	fx15	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.316 .000 241	$r(241) = 0.316$ $p = 0.000 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна
fx20	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.242 .017 98	$r(98) = 0.242$ $p = 0.017 < 0.05$ Слаба позитивна корелација Статистички значајна	fx20	Пирсон корелација Знач. (двостран тест) Бр. на пациенти	.322 .001 98	$r(98) = 0.322$ $p = 0.001 < 0.01 < 0.05$ Позитивна корелација Статистички значајна

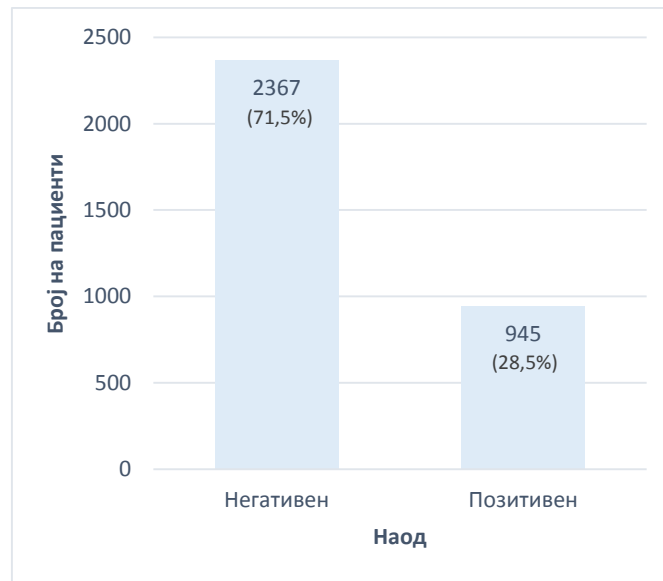


Слика 17. Корелација помеѓу логаритмиран вкупен ИгЕ и групно специфични ИгЕ кон алергени од храна

### 5.5. Квалитативна анализа на специфичен ИгЕ за алергени на храна

Преку квалитативната анализа на специфичните ИгЕ противтела за алергени на храна можеме да го утврдиме процентот на алергии на храна во Република Македонија.

На слика 18 е прикажан бројот односно процентот на пациенти кои имале позитивен наод за ИгЕ противтела во серумот. Од вкупно 3312 пациенти со сомневање за постоење на ИгЕ посредувана алергија на храна кај 2367 сме добиле негативен наод за постоење на зголемени нивоа на ИгЕ противтела, а само кај 945 испитаници сме докажале постоење на ИгЕ посредувана алергија на храна.



**Слика 18.** Број на пациенти (проценти) со негативен и позитивен наод на алергии на храна

На табелата 14 е прикажан точниот број на пациенти со негативен и позитивен наод за секој специфичен алерген од храната одделно, како и за смешите од храна. Од неа можеме да го видиме и точниот процент на алергии за алергените од храна во Република Македонија.

**Табела 14.** Број на анализи и број (процент) на позитивен и негативен наод за специфичните и за групно специфичните ИгЕ противтела кон алергени од храната

Алергени кон храна	Број на анализи	Негативен наод		Позитивен наод	
		n	[%]	n	[%]
f1	1539	1117	72.6	422	27.4
f75	1874	1689	90.1	185	9.9
f2	1600	1160	72.5	440	27.5
f231	33	25	75.8	8	24.2
f3	381	360	94.5	21	5.5
f4	259	212	81.9	47	18.1
f13	368	313	85.1	55	14.9
f14	421	379	90.0	42	10.0
f44	89	87	97.8	2	2.2
f26	328	318	97.0	10	3.0
f27	373	352	94.4	21	5.6
f83	490	482	98.4	8	1.6
f76	359	275	76.6	84	23.4
f77	360	276	76.7	84	23.3
f78	361	278	77.0	83	23.0
f79	54	51	94.4	3	5.6
f93	138	137	99.3	1	0.7
f33	37	34	91.9	3	8.1
f25	32	29	90.6	3	9.4
f81	5	5	100.0	0	0.0
f82	3	3	100.0	0	0.0
f45	0	0	0.0	0	0.0
f17	30	24	80.0	6	20.0
f247	27	24	88.9	3	11.1
f10	10	10	100.0	0	0.0
f8	30	28	93.3	2	6.7
f49	28	23	82.1	5	17.9
f9	23	22	95.7	1	4.3
fx1	114	98	86.0	16	14.0
fx2	30	29	96.7	1	3.3
fx5	1596	1230	77.1	366	22.9
fx8	3	3	100.0	0	0.0
fx9	36	33	91.7	3	8.3
fx10	484	454	93.8	30	6.2
fx14	241	230	95.4	11	4.6
fx15	241	217	90.0	24	10.0
fx20	98	90	91.8	8	8.2
fx23	3	3	100.0	0	0.0
fx73	32	30	93.8	2	6.3

## 6. ДИСКУСИЈА

Во изминативе 10 години бројките на пациентите со алергии на храна значително се зголемуваат ширум светот.

Дел од овие реакции на организмот може да се должат на егзотичните и етничките состојки кои се повеќе се користат во подготовката на храната. Друга можност за нивниот пораст е поради се поголемата изложеност на вештачки препарати во фабрички преработената храна (51). Во различните популации постојат големи варијации во преваленцата на алергии на храна поради тоа што методите за собирање на примероците не се стандардизирани. Едно истражување во САД проценило дека од алергии на храна страдаат 6-8% од децата помлади од четири години и 4% од населението постаро од 10 години (20, 52). Друго истражување со двојно слеп, плацебо контролиран орален предизвик покажа дека преваленцата на ИгЕ-посредувана алергија на храна се движи помеѓу 2 и 5% кај возрасните, а кај деца помали од три години имаше вкупна стапка на преваленца од 6% (53).

Алергијата на храна обично се манифестира во детството со највисоки врвови на едногодишна возраст и опаѓа по три години. Кај децата, над 80% од реакциите на храна се резултат на млеко, јајца, соја, пченица, кикирики, ореви, додека кај возрасните најмногу се должат на кикирики, ореви, школки и риба (54).

Првите испитувања во Република Македонија со УниКап се направени во далечната 1996 година од проф. д-р Маргарета Балабанова-Стефанова од Универзитетската клиника за кожни и венерични болести при Медицинскиот факултет во Скопје за хиперсензитивни кутани реакции на беталактамски антибиотици (55).

Испитувањата на алергените, ткивните медијатори и автопротивтела со УниКап системите се воведени за прв пат во 1999 година од проф. д-р Мирко Спироски на Институтот за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет во Скопје, каде што и денес редовно се изведуваат. До сега се објавени неколку трудови од резултатите добиени во оваа лабораторија (56-59).

Од резултатите за примени пациенти на Институтот за имунобиологија и хумана генетика во периодот од 01.01.2001 година до 01.01.2011 година (слика 5) се гледа дека постои континуиран пораст на примени пациенти за анализа на алергии. Бројот на примени пациенти се одржува константен во последните две години. Порастот се должи најверојатно на се поголемиот број на пријавени пациенти со алергии што е во согласност и со светскиот тренд на пораст на алергиите.

Според голем број на истражувања се смета дека алергиите (алергии кон инхалаторни алергени и алергии кон храна) се хетерогена група, а нејзината хетерогеност зависи од географската положба (60-63). На слика 6 се гледа дистрибуцијата на сите примени пациенти во десет годишен период во Република Македонија според градовите. На сликата се гледа дека најголем дел од примените пациенти потекнуваат од Скопје што е и разбирливо бидејќи тоа е најголемиот град во Република Македонија, но на второ и трето место се наоѓаат

Куманово и Тетово итн. На слика 6 Б се дадени процентите на испратени пациенти според градови во споредба со бројот на жители од истите. Кога го изразивме бројот на примени пациенти во однос на бројот на жители во градовите на второ место се појави Крива Паланка. Во 2006 година е направено истражување за алергиските болести во Република Македонија и најголемиот број на пациенти со преосетливост на храна потекнувале од Прилеп и Дојран (64). Но сепак ова истражување се заснова на прашалници за само-пријавена преосетливост на храна, а не на откривање на вредностите на специфични ИГЕ противтела кон различни алергени од храна во серум.

Разликите во примените пациенти може да се објаснат со различната информираност/неинформираност на матичните лекари за анализите кои се вршат на ИИБХГ, во географската раздалеченост на градовите, а секако од сето ова се наметнува и потребата за отварање на алерголошки лаборатории низ повеќе градови во Република Македонија. Но сепак процентот на пациентите испратени за алерготестови за сите градови освен за Скопје е под 1% што во споредба со другите земји е многу низок. Дури и за Скопје кој претставува најголем град во Република Македонија бројот на примени пациенти во однос на бројот на жители изнесува околу 1,2% што е многу ниско во споредба со другите земји.

При анализата на бројот на пациенти (слика 7) според добиените вредности за вкупниот ИГЕ кој е прикажан како групи забележавме дека најголем дел од пациентите имаат нормални вредности за вкупниот ИГЕ во серумот, но сепак имаме и група на пациенти со зголемени вредности за вкупниот ИГЕ кои се поголеми од 200 кЕ/Л.

При прикажувањето на вредностите за вкупниот ИГЕ според возрастните групи и бројот на пациентите во секоја од групите добивме една асиметрична крива (слика 8А). Кривата е таква поради тоа што вредностите за ИГЕ се со нередовни фреквенции, па затоа и средната вредност и медијаната се на различни точки. Затоа користевме природен логаритам од 10 за вредностите од вкупниот ИГЕ и добивме една симетрична дистрибуција (слика 8Б). Ако се анализира фреквенцијата на пациентите во секоја група се забележува значителен пораст на бројот на примени пациенти помеѓу 1 и 2 години, како и помеѓу 10 и 15 годишна возраст.

Ова може да се објасни со фактот дека новородените немаат имунитет и за нив велиме дека имаат физиолошка имунонедостаточност (65). Сепак, при раѓањето тие имаат имуноглобулин Г од мајката кој ја поминува плацентата, а секако овде е и секреторниот ИГА кој го добиваат преку мајчиното млеко. Овие пасивно пренесени противтела може да го заштитат новороденото до 18 месечна возраст иако вообичаено нивниот одговор е краток и со мал афинитет (66, 67). Токму поради оваа причина најголемиот дел од примените пациенти се на две годишна возраст. За време на адолесценцијата човековото тело подлегнува на низа физички, физиолошки и имунолошки промени. Овие промени започнуваат и се посредувани од различни хормони. Во зависност од полот промените започнуваат на возраст од 10 и 12 години (68). Токму затоа имаме и повторен пораст на примени пациенти со таа возраст.

За анализата на дистрибуцијата на вкупниот ИгЕ според возрастните групи добивме дека постои статистички значајна разлика кај вкупниот ИгЕ помеѓу посебните возрастни групи. Во литературата пронајдовме идентично добиени резултати за поврзаноста помеѓу вкупниот ИгЕ и возраста (69). Исто така геометриската средина за серумскиот ИгЕ е повисока кај мажи во споредба со жени (табела 10).

При распределбата на просечните концентрации на вкупниот ИгЕ според возрастните групи во две категории односно кај мажи и жени забележуваме пораст на концентрациите во возрастната група 6 и во возрастната група 21. Сепак по употребениот т-тест утврдивме дека постои статистички значајна разлика помеѓу вкупниот ИгЕ кај мажи и вкупниот ИгЕ кај жени.

Просечните концентрации за вкупниот ИгЕ кај мажи се повисоки од оние кај жени, но затоа пак порастот на концентрацијата на вкупниот ИгЕ кај жени во возрастната група 21 е повисок од порастот на концентрацијата кај мажите. Во литературата податоците за половите разлики во вкупниот ИгЕ се различни. Некои автори забележале дека мажите имаат повисоки серумски нивоа за ИгЕ вкупен од жените (70, 71), додека пак други автори не забележале постоење на разлики за вкупниот ИгЕ помеѓу двата пола (72-74). Спротивно на нашите резултати некои автори забележале повисок пораст на концентрациите на вкупниот ИгЕ кај повозрасните мажи (75).

Од прикажаните резултати може да се забележи дека вредностите за вкупниот ИгЕ не се намалуваат со стареењето. Дури како што веќе и опишавме се забележува поголем пораст на вкупниот ИгЕ со возраста кај жените. Едно можно објаснување за ова може да биде дека за време на стареење настанува оштетување на регулаторната функција на имунолошкиот систем (76).

И за прашањето дали нивоата на вкупниот ИгЕ опаѓаат во текот на животот пронајдовме различни податоци во литературата. Повеќето автори објавиле пад на нивоата на ИгЕ со стареењето и кај мажите и кај жените (70, 72, 77), други автори опишале пад на концентрациите на вкупниот ИгЕ со стареењето кај жените, но не и кај мажите (75). Сепак, најголем дел од авторите кои анализираше здрави испитаници заклучиле дека нивоата на вкупниот ИгЕ не се поврзани со возраста (71, 72).

Од друга страна при прикажување на дистрибуцијата на специфичните ИгЕ противтела кон алергени од храните во однос на возрастните групи на пациентите се забележува дека специфичните ИгЕ противтела се намалуваат во тек на возраста. Овој резултат е добиен и при анализа на дистрибуцијата на специфичните ИгЕ противтела кон инхалаторните алергени (69).

Се забележува дека различните алергени имаат различен тренд за специфичните ИгЕ противтела во однос на возраста. Специфичните противтела кон белка од јајце се зголемуваат кај најмалите возрастни групи и достигнуваат највисоки вредности до 5 година од животот. Истото се забележува и со вредностите за специфичните ИгЕ противтела кон жолчка од јајце кои после 5 година се намалуваат и повторно се зголемуваат во возрастната група 10. Овој ран одговор кон јајцето може да се должи на тоа што јајцето е помеѓу првите храни кои ги јадат децата и е постојана состојка на голем дел од прехранбените продукти. Алергените од белката од јајце вклучуваат овалбумин, овомукоид, овомуцин, овотрансферин и лизозим (78). Исто така има бројни алергени и во жолчката од јајцето, но најчестиот е алфа-ливитин. Намалувањето на



алергеноста со топлина или преку дигестијата од гастроинтестиналниот тракт овозможува објаснување за тоа зошто некои деца реагираат на необработено јајце, но не реагираат на зготвено јајце (79), а и за децата кои реагираат на јајцето при кожните тестови, а не реагираат на него при внесување во организмот (80). Околу две третини од децата со алергија кон јајце ја надминуваат нивната алергија до петата година од животот (81).

Сличен тренд се забележува и кај дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон млеко и варено млеко. За вареното млеко е познато дека доведува до намалување на алергиите од млеко, поради тоа што се губи алергеноста со топлина (82). Вареното млеко може да се користи за да се тестира дали пациентите алергични на млеко ќе можат да толерираат варени или печени млечни производи. Алергијата на кравјо млеко е честа појава во детството. Преваленцијата е околу 2,5% во текот на првите 3 години од животот (83). Од нашите резултати се забележува дека највисоки нивоа на специфични ИГЕ противтела кон млеко и варено млеко се наоѓаат кај најмалите возрастни групи, но исто така се гледа и еден нагорен тренд во возрастната група 21. Но, ако го погледнеме бројот на анализирани пациенти на таа возраст ќе видиме дека се примени само тројца пациенти кои имаат високи вредности за специфични ИГЕ противтела кон млеко и кои најверојатно не развиле толеранција во текот на животот. Поради малиот број на пациенти не можеме да изведеме заклучок за дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон млеко кај возрастната група 21.

Специфичните ИГЕ противтела кон риба (бакалар) се зголемуваат континуирано со возраста и достигнуваат високи вредности во третата возрастна група, по што започнуваат да се намалуваат. Повторен највисок пораст на нивните вредности се забележува во возрастната група 8.

До денес се откриени два алергена од оваа риба кои се означени како Gad m 1 (84) и Gad m 45kD (85). Преваленцата варира од приближно 10% до приближно 40% кај atopични пациенти. Во една германска студија на 419 возрастни лица под сомневање за алергија на храна, за 214 пациенти (51,1%) било пронајдено дека имаат ИГЕ-посредувана алергија на храна, од кои 15 пациенти биле алергични на риба (бакалар) (86). Во нашата група на пациенти бројот на повозрасните пациенти тествани за специфични ИГЕ противтела кон риба е екстремно мал. Но, дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон риба кај децата е во согласност со податоците кои ги пронајдовме во литературата. Така во група на италијански деца со алергија на храна, околу 18% имале ИГЕ антитела на риба, а две третини имале клинички манифестации по инхалација или ингестија на риба, што укажува на пораст на специфични ИГЕ противтела кон риба во раната возраст (87).

Кај дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон свинското и телешкото месо се забележуваат највисоки нивоа во раното детство кој се највисоки во возрастната група 5 со повторен пораст на специфичните ИГЕ противтела кон свинското месо во возрастната група 7. За дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон пилешкото месо се забележува пораст во возрастната група 7. Иако сите три вида на месо се скоро подеднакво застапени кај исхраната на нашите деца сепак забележуваме дека поттикнуваат создавање на различни нивоа на специфични ИГЕ противтела.

Постојат голем број на различни клинички релевантни алергени во пченицата и сензибилизацијата на овие алергени е поврзана со различни модели на клиничка реактивност. Другите житарици како што се јачмен и 'рж може да содржат сродни алергени. Главни алергени од пченицата се албумините / глобулините кои се важни во појавата на егземи, потоа омега5-глијадините што може да предизвикаат анафилакса или уртикарија и глутенинот кој исто така може да предизвика анафилакса (88). Некои истражувачи открија дека алергијата кон пченицата е поверојатно да биде присутна и подоцна во детството и во зрелите години во споредба со алергијата кон јајце и кравјото млеко (89), што е во согласност со дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон пченицата во нашата анализирана популација. Специфичните алергени кон пченицата се присутни со зголемени вредности во сите возрасни групи при што највисоки се во возрасната група 10. Потоа имаме пад на вредностите и повторен пораст во возрасните групи 12 и 13.

Алергијата кон кикирики се чини дека се зголемува во многу општества. Една популациска студија во Велика Британија на три годишни деца откри дека преваленцата на сензибилизација на кикириците се зголемила од 1,3% на 3,2% во период од 1989-1995 година (51). Дополнително, утврдено е дека кикириците претставуваат еден од најчестите алергени од храната кои предизвикуваат анафилакса (90).

Алергената компонента на кикириците се наоѓа во протеинот. Поради ова маслото од кикирики нема да предизвика алергиска реакција доколку не е контаминирано со протеинот. Идентификувани се осум алергени од кикириците, кои се означени како Ara h 1 до Ara h 8. Повеќето од овие алергени од кикирики се членови на протеинските фамилии кои се складираани во семето. Кикириците припаѓаат на фамилија на растенија на мешунки, во кои исто така се вклучени и сојата, зелениот грав и леќата. Сепак, клиничката вкрстена реактивност меѓу кикирики и други мешунки е невообичаена (помалку од 10% од случаите) (91).

Дистрибуцијата на специфичните ИГЕ кон кикирики покажува високи вредности во возрасната група 7 и 9. За жал немаме претходни податоци за алергија кон кикирики во нашата популација за да изведеме заклучок за евентуален пораст на бројот на пациенти.

Алергијата кон соја се јавува кај помалку од 1% во детската популација (12). Постојат бројни алергени во сојата (најмалку 16), но сепак се уште постои несигурност околу тоа кои од нив се важни за клиничките реакции (92). Постои вкрстена реакција помеѓу алергените на соја и алергените на кикирики (92), па најверојатно и ова би можело да биде објаснување за скоро идентичната дистрибуција на специфичните ИГЕ противтела кон соја и кон кикирики.

Кравјото млеко содржи голем број на потенцијални алергени. Главни алергени од кравјото млеко се алфа-лакталбуминот, бета-лактоглобулинот и казеинот. Само 40-80% од децата со ИГЕ посредувана алергија на кравјо млеко ќе ја надминат алергијата до осмата година од животот, додека пак децата со не-ИГЕ посредувана алергија на кравјо млеко ќе развијат толеранција до петтата година од животот (93, 94). Резултатите покажуваат дека алергиите на протеините на кравјо млеко кај возрасните се поретки и имаат тенденција да се задржат подолго време (95). При прикажувањето на дистрибуцијата на специфичните ИГЕ противтела кон алфа-лакталбуминот, бета-лактоглобулинот и казеинот се забележува дека алфа-лакталбуминот предизвикува најголем пораст на ИГЕ противтелата кај најмалите возрасни група и е најголем во

возрасната група 10, додека бета-лактоглобулинот предизвикува пораст на ИгЕ противтелата во групите 1 и 21. Казеинот предизвикува раст на противтелата кај децата помеѓу пет и шест години, по што се забележува пад и повторен пораст кај повозрасните односно во група 21.

Од сето ова може да се види различниот тренд на производство на ИгЕ специфични противтела со возраста кој е предизвикан од различните алергени кон храна.

Од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и специфичните алергени откривме дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и белка од јајце, млеко, алфа-лакталбумин и казеин. Додека од анализите за постоење на корелација помеѓу вкупниот ИгЕ и групно специфичните алергени откривме дека постои статистички значајна корелација помеѓу ИгЕ вкупен и fx5, fx10, fx15 и fx20. Добиените корелации се во согласност со најчестите алергени кои предизвикуваат алергија кај испитуваните пациенти што може да се забележи и од анализите за дистрибуцијата на специфичните ИгЕ противтела според возрасните групи, како и при анализата за степените на алергиските реакции предизвикани од различните алергени.

Толкувањето на поврзаноста помеѓу вкупниот и специфичниот ИгЕ може да има различни правци. Една можност е дека нивото на вкупниот ИгЕ укажува на поопшто активирање на имуниот систем, што резултира во зголемен ризик од сензибилизација кон овие специфични алергени, особено кај помладите возрасни групи. Ова е во согласност со резултатите од една студија каде се правеле мерења на вкупниот ИгЕ преку крвта и кожни тестови во период од 5 години. Ова истражување покажа многу стабилен вкупен ИгЕ за кој се чини дека е добар предвидувач на промените на кожата при кожните тестови (96).

Друга можност е дека нивото на вкупниот ИгЕ се зголемува како резултат на сензибилизација на овие алергени од храната. Вкупното ниво на ИгЕ се зголемува кога изложеноста на овие алергени се зголемува со исхраната. А сепак ако ги погледнеме специфичните алергени со кои има корелација ќе забележиме дека ова се најчестите прехранбени продукти карактеристични за нашата популација. Можеме да заклучиме дека ова се најчестите алергени од храна кои се јавуваат во нашата популација како предизвикувачи на ИгЕ посредувана алергија од храна и сето ова може да ни послужи како еден водич за одредување на најчестиот панел кој треба да се тестира во нашата популација.

На крајот е прикажан процентот на алергии кон храна кај сите анализирани пациенти. Дваесет и осум записки пет проценти (28,5%) од упатените пациенти имаат позитивен наод за ИгЕ противтела во крвта, а кај 71,5% сите направени анализи биле негативни. Ова укажува на огромен број на негативни резултати и за да се намали бројот на непотребно направените анализи би требало да се придржуваме кон алгоритмот за дијагностицирање на ИгЕ посредуваните алергии прикажан на слика 2, а секако постои и потребата од зголемување на бројот на алерголошки лаборатории низ Република Македонија како и зголемување на едукацијата на матичните лекари преку семинари, конференции и предавања.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(4):1018-9.
2. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(2):452-6.
3. Poulos LM, Waters A-M, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(4):878-84.
4. Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2006;6(3):197-201.
5. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):434-42.
6. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):668-76. e2.
7. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(3):638-46.
8. Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(4):906-20.
9. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(3):731-6.
10. Allen K, Dharmage S. The role of food allergy in the atopic march. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(10):1439-41.
11. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;106(1):53-6.
12. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(5):1210-8. e4.
13. Mulla ZD, Simon MR. Hospitalizations for anaphylaxis in Florida: epidemiologic analysis of a population-based dataset. *International archives of allergy and immunology*. 2007;144(2):128-36.
14. Mullins R, Clark S, Camargo C. Socio-economic status, geographic remoteness and childhood food allergy and anaphylaxis in Australia. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(10):1523-32.
15. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
16. Cataldo F, Accomando S, Fragapane ML, Montaperto D. Are food intolerances and allergies increasing in immigrant children coming from developing countries? *Pediatric allergy and immunology*. 2006;17(5):364-9.
17. Roehr C, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(10):1534-41.
18. Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(3):270-4.

19. Eriksson NE, Moller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U, Zolubas M. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania and Russia. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2004;14(1):70-9.
20. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(5):717-28.
21. Bendiner E. Baron von Pirquet: the aristocrat who discovered and defined allergy. *Hospital practice*. 1981;16(10):137, 41, 44 passim.
22. von Pirquet C, Schick B. *Serum sickness: Williams & Wilkins; 1951*.
23. Turk J. Von Pirquet, allergy and infectious diseases: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1987;80(1):31.
24. Portier P, Richet C. Action anaphylactique des quelques venims. *CR Soc Biol*. 1902;54(170):2.
25. Becker E. Elements of the history, of our present concepts of anaphylaxis, hay fever and asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 1999;29:875-95.
26. Opie EL. The significance of allergy in disease *Medicine*. 1936;15(4):489-509.
27. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *The journal of immunology*. 1923;8(3):163-82.
28. Wise F. Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification, Wise F., Sulzberger MB, the 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology, 1993, 38-39. The Year Book Publishers, Chicago.
29. Schwartz M. Heredity in bronchial asthma; a clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with Baker's asthma. *Acta allergologica Supplementum*. 1951;2:1-288.
30. Stifler Jr W. A 21 year follow up of infantile eczema *The Journal of pediatrics*. 1965;66:SUPPL: 166-7.
31. Johansson S. Serum IgND levels in healthy children and adults. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1968;34(1):1-8.
32. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B, Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1975;55(4):256-67.
33. Coombs R, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clinical aspects of immunology*. 1975;3(1):761-81.
34. Weetman AP. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1236-48.
35. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
36. Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry P, Shaw B, Baker M. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;342.
37. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):832-6.
38. 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. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(1):135-47.
39. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(5):805-19.
40. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58(4):457-66.
41. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;92(2):217-24.
42. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatric allergy and immunology*. 1998;9(4):186-91.

43. Eigenmann PA, Calza Am. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology*. 2000;11(2):95-100.
44. Skolnick H. Correlation of Initial Food Reactions to Observed Reactions on Challenges. *Pediatrics*. 2005;116(Supplement 2):547-.
45. 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. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(3):268-73.
46. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(5):891-6.
47. Cots P, Pena J, Botey J, Eseverri J, Marin A, Ras R. Determination of total and specific IgE using UNICAP 100: comparative study with the CAP system. *Allergologia et immunopathologia*. 1997;26(5):223-7.
48. Спироски М, Трајков Д, Петличковски А, Арсов Т, Стрезова А, Ефинска-Младеновска О, et al. Имунолошки Практикум. Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Универзитет "Св Кирил и Методиј", Скопје, . 2006:167-86.
49. Johansson S, Yman L. In Vitro assays for immunoglobulin E. *Clinical reviews in allergy*. 1988;6(2):93-139.
50. Seagroatt V, Anderson S. The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. *Journal of biological standardization*. 1981;9(4):431-7.
51. Burks A. Peanut allergy. *The Lancet*. 2008;371(9623):1538-46.
52. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(6):1203-7.
53. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8.
54. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2008;34(2):217-30.
55. Балабанова-Стефанова М. Хиперсензитивни кутани реакции на беталактамски антибиотици: рационален дијагностички и прогностички модел [Докторска дисертација]. Скопје, Република Македонија: Универзитет Св Кирил и Методиј, Медицински факултет, Клиника за кожни и венерични болести, 1996.
56. Stavrik K, Kareva L, Mironska K, Peova S, Hristomanova S, Trajkov D, et al. Sensibilization in children with severe form of atopic dermatitis. *Vox Medici*. 2011;20(72):164-7.
57. Hristomanova S, Grunevska V, Balabanova-Stefanova M, Trajkov D, Petlichkovski A, Kirijas M, et al. Hyper IgE in a HIV Positive Patient-Case Report. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2011;4(1):99-103.
58. Trajkovski V, Petlichkovski A, Efinska-Mladenovska O, Trajkov D, Arsov T, Strezova A, et al. Higher plasma concentration of food-specific antibodies in persons with autistic disorder in comparison to their siblings. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 2008;23(3):176-85.
59. Stavrikj K, Peova S, Petlickovski A, Topuzovska I, Spiroski M. Safe Measles, Mumps and Rubella Vaccine Administration in Atopic Children with High Levels of Egg White-Specific IgE Antibody. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2011;4(3):271-4.
60. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):594-602.
61. Mills EC, Mackie A, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*. 2007;62(7):717-22.
62. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(5):1033-9.

63. Hemmens V, Baldo B, Elsayed S, Bass D. Allergic response to birch and alder pollen allergens influenced by geographical location of allergic subjects. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1988;87(3):321-8.
64. Цветанов В. Алергиските болести во Република Македонија. Институт за медицина на трудот; Македонско здружение за базична и клиничка имунологија и алергологија. 2006:199-209.
65. Jaspan HB, Lawn SD, Safrit JT, Bekker L-G. The maturing immune system: implications for development and testing HIV-1 vaccines for children and adolescents. *Aids*. 2006;20(4):483-94.
66. Glezen WP. Maternal vaccines. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2001;28(4):791-806.
67. Holt P, Macaubas C, Cooper D, Nelson D, McWilliam A. Th-1/Th-2 Switch Regulation in Immune Responses to Inhaled Antigens. *Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology*: Springer; 1997. p. 301-6.
68. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *International immunopharmacology*. 2001;1(6):983-93.
69. De Amici M, Ciprandi G. The age impact on serum total and allergen-Specific IgE. *Allergy, asthma & immunology research*. 2013;5(3):170-4.
70. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1981;68(2):106-11.
71. Grigoreas C, Pappas D, Galatas I, Kollias G, Papadimos S, Papadakis P. Serum total IgE levels in a representative sample of a Greek population. *Allergy*. 1993;48(3):142-6.
72. Holford-Strevens V, Warren P, Wong C, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1984;73(4):516-22.
73. NYE L, Merrett T, Landon J, White R. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clinical & Experimental Allergy*. 1975;5(1):13-24.
74. Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1980;66(4):305-13.
75. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanao R, Gulsvik A. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clinical & Experimental Allergy*. 1994;24(6):530-9.
76. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science*. 1996;273(5271):70-4.
77. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;94(6):954-62.
78. Poulsen LK, Hansen TK, Nørgaard A, Vestergaard H, Stahl Skov P, Bindslev-Jensen C. Allergens from fish and egg. *Allergy*. 2001;56(s67):39-42.
79. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5):977-83. e1.
80. Yamada K, Urisu A, Haga Y, MATSUOKA H, KOMADA H, TORII S. A case retaining contact urticaria against egg white after gaining tolerance to ingestion. *Pediatrics International*. 1997;39(1):69-73.
81. Monti G, Muratore M, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32(10):1515-9.
82. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):1191-4.
83. Szepefalusi Z, Ebner C, Urbanek R, Ebner H, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Detection of IgE antibodies specific for allergens in cow milk and cow dander. *International archives of allergy and immunology*. 1993;102(3):288-94.

84. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. Studies of some immunochemical characteristics of allergenic components of a fish extract (cod). *International archives of allergy and applied immunology*. 1966;29(6):536.
85. Ebo D, Kuehn A, Bridts C, Hilger C, Hentges F, Stevens W. Monosensitivity to pangasius and tilapia caused by allergens other than parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):84-8.
86. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A. Food allergy in adults: an over- or underrated problem. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(42):715-23.
87. Bock SA. Natural history of severe reactions to foods in young children. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(5):676-80.
88. Tatham A, Shewry P. Allergens to wheat and related cereals. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(11):1712-26.
89. Matricardi P, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(3):493-500.
90. Finkelman FD. Peanut allergy and anaphylaxis. *Current opinion in immunology*. 2010;22(6):783-8.
91. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(2):367-74.
92. L'Hocine L, Boye JI. Allergenicity of soybean: new developments in identification of allergenic proteins, cross-reactivities and hypoallergenization technologies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2007;47(2):127-43.
93. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(5):1172-7.
94. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(4):869-75.
95. Stöger P, Wüthrich B. Type I allergy to cow milk proteins in adults. *International archives of allergy and immunology*. 1993;102(4):399-407.
96. Oryszczyn M-P, Annesi I, Neukirch F, Doré M-F, Kauffmann F. Longitudinal observations of serum IgE and skin prick test response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3):663-8.