

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

**DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ANAFILAKSIJO PRI OTROCIH Z
ALERGIJO NA ARAŠIDE**

BLAŽKA KRAŠOVEC, MIJA LAJHAR

MARIBOR, 2023



Univerza v Mariboru

Medicinska fakulteta

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA ANAFILAKSIJO PRI OTROCIH Z ALERGIJO NA ARAŠIDE

BLAŽKA KRAŠOVEC, MIJA LAJHAR

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom izr. prof. dr. Vojka Berceta, dr. med., specialista pediatrije.

MARIBOR, 2023

IZVLEČEK

NAMEN. Alergija na arašide je najpogostejši posamezen vzrok za anafilaksijo pri otrocih. Dejavniki tveganja za anafilaksijo pri otrocih z alergijo na arašide niso dobro opredeljeni. V raziskovalni nalogi želimo opredeliti epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti otrok z alergijo na arašide, ki bi lahko napovedale resnost alergične reakcije in anafilaksijo. Z opredelitvijo teh dejavnikov bi lahko identificirali otroke z večjim tveganjem za razvoj anafilaksije in jim svetovali izogibanje tistim dejavnikom, na katere lahko vplivamo.

HIPOTEZE. Predvidevali smo, da bo pogostnost anafilaksije večja pri: otrocih dojenih manj kot 4 mesece; otrocih z družinsko anamnezo alergije na prehranske alergene, arašide in vdihane alergene; otrocih s komorbidnostmi (atopijski dermatitis, astma in/ali piskanje ob virusnih infekcijah, alergijski rinokonjunktivitis); otrocih z osebno anamnezo alergijske reakcije na drug prehranski alergen; otrocih z alergijo na druge oreščke in otrocih z alergijo na vdihane alergene; poznem uvajanju arašidov v prehrano; višji starosti ob prvi reakciji; večji količini zaužitih arašidov ob reakciji; večjem številu alergijskih reakcij na arašide; senzibilizaciji na več prehranskih alergenov; večjem premeru urtike pri kožnem vbodnem testu; višjih krvnih vrednostih celokupnih IgE, specifičnih IgE za arašide ter specifičnih IgE na Ara h2 komponento arašida; višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide, pri višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / celokupni IgE.

METODE. Izvedli smo presečno študijo, v katero smo vključili 94 otrok z alergijo na arašide, starih od 3 mesece do 18 let. Podatke o epidemioloških in kliničnih dejavnikih tveganja smo zbirali s pomočjo zastavljenega vprašalnika. Izvedli smo alergološke teste, vključno s kožnimi vbodnimi testi in določanjem ravni specifičnih IgE za arašide ter njihovo komponento Ara h2. V primeru neskladja med anamnezo in alergološkimi testi smo izvedli obremenitveno provokacijsko testiranje z arašidi.

REZULTATI. Anafilaksijo na arašide je imelo 33 (35.1%) otrok, zmerno reakcijo 30 (31.9%) otrok in blago reakcijo 31 (33.0%) otrok. Preiskovanci z anafilaksijo so predhodno zaužili (mediana) 1 g arašidov, preiskovanci z zmerno reakcijo (mediana) 0.3 g arašidov in preiskovanci z blago reakcijo (mediana) 2.5 g arašidov ($p = 0.03$). Mediana števila vseh alergičnih reakcij na arašide je bila 2 pri otrocih z anafilaksijo v primerjavi z 1 pri drugih pacientih ($p = 0.05$). Mediana ravni specifičnih IgE na komponento Ara h2 je bila 5.3 IU/mL pri otrocih z anafilaksijo, v primerjavi z 10.7

IU/mL pri otrocih z zmerno alergijo na arašide in 0.6 IU/mL pri otrocih z blago reakcijo ($p = 0.06$). Optimalna meja za razlikovanje med anafilaksijo in manj resno alergično reakcijo na arašide je bila raven specifičnih IgE na Ara h2 0.92 IU/mL z 90-odstotno občutljivostjo in 47.5-odstotno specifičnostjo za napovedovanje anafilaksije ($p = 0.04$).

ZAKLJUČKI. Epidemiološke in klinične značilnosti otrok ne morejo zanesljivo napovedati resnosti alergične reakcije na arašide. Tudi s standardnimi alergološkimi testi, vključno s komponento diagnostiko, ne moremo zanesljivo napovedati resnosti alergične reakcije na arašide. V prihodnosti so potrebni bolj natančni napovedni modeli, vključno z novimi diagnostičnimi orodji, da bi na ta način zmanjšali potrebo po obremenitvenem provokacijskem testiranju z arašidi in zagotovili večjo varnost otrok z alergijo na arašide.

KLJUČNE BESEDE

alergija na arašide, otroci, anafilaksija, komponentna diagnostika, stopnja alergijske reakcije

ABSTRACT

PURPOSE. Peanut allergy is the most common single cause of anaphylaxis in children. The risk factors for anaphylaxis in children with peanut allergy are not well defined. In this study, we aimed to identify epidemiological, clinical and laboratory characteristics of children with peanut allergy that might predict the severity of allergic reaction and anaphylaxis. By discovering these factors, we could identify children at higher risk of developing anaphylaxis and advise them to avoid those factors that can be influenced.

HYPOTHESES. We hypothesised that the frequency of anaphylaxis would be higher in the following cases: children breastfed for less than 4 months; children with a family history of allergy to food allergens, peanuts and inhalant allergens; children with comorbidities (atopic dermatitis, asthma/ wheezing in viral infections, allergic rhinoconjunctivitis); children with a personal history of a severe allergic reaction to another food allergen; children with allergy to other nuts and to inhalant allergens; late introduction of peanuts into the diet; higher age at first reaction; higher amount of peanuts consumed at reaction; higher number of allergic reactions to peanuts; sensitisation to more than one food allergen; larger urticarial diameter at skin prick test; higher blood levels of total IgE, peanut-specific IgE, Ara h2-specific IgE; higher Ara h2-specific IgE/total IgE ratio, higher Ara h2-specific IgE/total IgE ratio.

METHODS. We conducted a cross-sectional study and included 94 children aged 3 months to 18 years with a peanut allergy. Data on epidemiological and clinical risk factors were collected by using a questionnaire. Allergy testing was performed, including skin prick testing and the determination of specific IgE levels to peanuts and their Ara h2 component. In case of discordance between patient history and allergy testing, an oral food challenge with peanuts was performed.

RESULTS. Anaphylaxis, moderate and mild reactions to peanuts occurred in 33 (35.1%), 30 (31.9%), and 31 (33.0%) patients, respectively. Patients with anaphylaxis had previously consumed (median) 1 g of peanuts, patients with a moderate reaction (median) 0.3 g of peanuts and subjects with a mild reaction (median) 2.5 g of peanuts ($p = 0.03$). The median number of allergic reactions to peanuts was 2 in children with anaphylaxis compared to 1 in other patients ($p = 0.05$). The median level of specific IgE to Ara h2 was 5.3 IU/mL in children with anaphylaxis compared to 0.6 IU/mL and 10.7 IU/mL in children with mild and moderate peanut allergies ($p = 0.06$). The optimal

cutoff for distinguishing between anaphylaxis and a less severe allergic reaction to peanuts was a specific IgE Ara h2 level of 0.92 IU/mL with 90% sensitivity and 47.5% specificity for predicting anaphylaxis ($p = 0.04$).

CONCLUSIONS. Epidemiological and clinical characteristics of the patient cannot predict the severity of the allergic reaction to peanuts in children. Even standard allergy testing, including component diagnostics, is a relatively poor predictor of the severity of an allergic reaction to peanuts. Therefore, more accurate predictive models, including new diagnostic tools, are needed to reduce the need for oral food challenge in most patients.

KEYWORDS

peanut allergy, children, anaphylaxis, allergen components, severity

KAZALO

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	10
1.1	Patofiziologija alergije	11
1.2	Epidemiologija alergije na arašide in anafilaksije	12
1.3	Klinična slika alergije na arašide	12
1.4	Klinična slika in kriteriji za anafilaksijo	13
1.5	Etiopatogeneza alergije na arašide in anafilaksije	14
1.6	Dejavniki, ki vplivajo na pojav anafilaksije pri posameznikih, alergičnih na arašide.....	15
1.7	Namen raziskovalne naloge.....	19
1.8	Hipoteze	19
2	MATERIALI IN METODE.....	19
2.1	Udeleženci.....	19
2.2	Metode	22
2.3	Odobritev etične komisije	24
2.4	Statistična analiza.....	25
3	REZULTATI	26
3.1	Značilnosti otrok z alergijo na arašide v naši raziskovalni nalogi	26
3.2	Vpliv značilnosti otrok na težo alergijske reakcije	28
4	RAZPRAVA	33
5	ZAKLJUČKI.....	39
6	LITERATURA.....	40
7	ZAHVALE.....	47
8	ENOTE IN OKRAJŠAVE	48

KAZALO SLIK

Slika 1: ROC (ang. receiver operating characteristic) krivulja za določitev optimalne mejne vrednosti specifičnih IgE na komponento arašidov Ara h2 za razlikovanje med anafilaksijo in lažjo reakcijo	32
--	----

KAZALO TABEL

Tabela 1: Najpogostejši vzroki za anafilaksijo pri otrocih (9)	12
Tabela 2: Lestvica za oceno stopnje alergijske reakcije po Ringu in Messmerju (14) .	21
Tabela 3: Vprašalnik za pridobitev podatkov o dejavniki tveganja	22
Tabela 4: Značilnosti otrok z alergijo na arašide	27
Tabela 5: Vpliv epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti otrok na težo alergijske reakcije na arašide	30

1 UVOD

Alergija na hrano predstavlja pomemben zdravstveni problem predvsem v populaciji otrok in mladostnikov (1). Najpogosteje gre za alergijo na jajca, kravje mleko, sojo in pšenično moko, ki se pojavljajo predvsem pri dojenčkih in mlajših otrocih, le redko pa v odraslem obdobju. Alergija na arašide, drevesne oreščke, ribe in morske sadeže pa se pojavlja tako pri otrocih kot pri odraslih. Za te alergene je značilno tudi, da pogosteje povzročajo težko alergijsko reakcijo - anafilaksijo (2).

Arašidi so zemeljski oreščki, ki zrastejo na rastlini *Arachis hypogaea* in spadajo v družino metuljnic (Fabaceae). So zelo hranljivo živilo, saj vsebujejo 44-56 % olja in 22-30 % proteinov. Od vseh proteinov, ki jih vsebujejo arašidi, jih je kar 85 % potencialno alergenih za človeka, od teh pa 75 % delež predstavljajo vrstno specifični proteini Ara h1, Ara h2 in Ara h3 (3). V razvitem svetu so arašidi zaradi dobre cenovne dostopnosti pogosto vključeni v jedilnik otrok in mladostnikov, poleg tega pa so v sledih prisotni tudi v številnih predpripravljenih živilih (2). Vse to so vzroki, da alergija na arašide predstavlja eno izmed najpogostejših alergij na hrano in tudi najpogostejši vzrok anafilaksije, povzročene s hrano (2, 4). Alergija na arašide je običajno trajna in predstavlja veliko vsakodnevno breme, ki negativno vpliva na kakovost življenja (5). Kljub veliki razširjenosti alergije na arašide pa je pomembno vedeti, da je veliko ljudi senzibiliziranih na arašide, ne da bi razvili klinično pomembno alergijo (2). Senzibilizacija je opredeljena kot pozitiven kožni vbodni test ali prisotnost specifičnih imunoglobulinov razreda E (IgE) na izvleček arašidov. Pri pacientih, ki so senzibilizirani na arašide, klinično pogosteje opažamo toleranco kot alergijo na arašide. Ocenjena prevalenca senzibilizacije pri splošni populaciji otrok je približno 10 %, kar je 5-10 krat več kot znaša prevalenca alergije na arašide. Prevalenca senzibilizacije na arašide je še višja pri bolnikih z atopijskim dermatitisom ali alergijskimi obolenji dihal, predvsem zaradi senzibilizacije na nespecifične in navzkrižno reaktivne beljakovine arašidov, kot je Ara h8, kar povzroča blage simptome, kot je oralni alergijski sindrom (v nadaljevanju OAS) ali pa so senzibilizirani bolniki celo povsem tolerantni na arašide (6,7). Zato je pacientova anamneza zelo pomembna pri diagnozi alergije na arašide.

Raziskave kažejo, da večina s hrano sproženih anafilaksij ni življenje ogrožajočih, saj 80 % mladih odraslih po takšni reakciji spontano okreva. Vendar je potek s hrano povzročene anafilaksije nepredvidljiv in lahko privede tudi do usodnega izida. Zato je

pomembno, da vsako anafilaksijo obravnavamo kot življenje ogrožajočo in bolnika ter svojce poučimo o ustreznem ukrepanju (uporaba avtoinjektorja adrenalina) (5).

1.1 Patofiziologija alergije

Pri alergijskih reakcijah pride do neustreznega in pretiranega imunskega odziva na snov (alergen), ki sicer organizmu ni škodljiva. Človeškemu organizmu naredi škodo lasten imunski odziv in ne alergen (2,8).

V procesu senzibilizacije se imunski sistem atopika na alergen odzove s povečano produkcijo citokinov (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), proizvedeno s strani Th2 celic in vnetnih citokinov (predvsem IL-3, TNF in v nekaterih primerih IL-17). Navedeni mediatorji sprožijo tvorbo IgE, specifičnih za alergen ter vnetni odziv, ki vključuje aktivacijo eozinofilcev, bazofilcev, mastocitov, v nekaterih primerih pa tudi makrofagov in nevtrofilcev (2). Citokini, ki se sprostijo pri alergijski reakciji privedejo do pomembnih sprememb funkcije celic, ki primarno niso del imunskega odziva. Epitelijske celice postanejo bolj permeabilne, izločajo več sluzi in kemokinov. Gladko-mišičnim celicam se poveča kontraktilnost in produkcija kemokinov. Vaskularnim endotelnim celicam se prav tako poveča permeabilnost, na svoji površini pa začnejo izražati več molekul, ki spodbujajo kemotakso (2).

Alergijske reakcije razvrščamo na tiste posredovane z IgE protitelesi in alergijo, ki je ne posredujejo protitelesa IgE. Pri alergiji na arašide je praviloma vključen z IgE protitelesi posredovan odziv (8). Najhujša stopnja alergijske reakcije je anafilaksija, kjer pride do masivne degranulacije mastocitov v več organskih sistemih hkrati (koža, dihala, prebavila...). Najpogosteje nastane zaradi z IgE posredovanega mehanizma. Redko nastane zaradi direktne (neimunske) aktivacije mastocitov. Pri neznanem vzroku za nastanek pa govorimo o idiopatski anafilaksiji (9). Osnovni mehanizem pri imunsko posredovani anafilaksiji je vezava alergena s specifičnimi protitelesi IgE, ki so na mastocitih in bazofilcih. To sproži obilno in hitro izločanje vazoaktivnih posrednikov, predvsem histamina in triptaze, kar poveča prepustnost kapilar (urtikarija, angioedem, edem grla, padec krvnega tlaka), sproži krčenje gladkih mišic (bronhospazem, krčevite bolečine v trebuhu) ter izcejanje sluzi (rinitis) in srbež. Do podobne reakcije in klinične slike, kot se pojavi pri anafilaksiji, pride tudi pri nekaterih nealergijskih preobčutljivostnih reakcijah. V tem primeru govorimo o psevdoalergijskih reakcijah (1, 8).

1.2 Epidemiologija alergije na arašide in anafilaksije

Med najpogostejše vzroke za anafilaksijo spadajo hrana, strup kožekrilcev in (predvsem pri odraslih) zdravila (10). V zadnjih nekaj desetletjih prevalenca alergije na arašide predvsem v zahodnem svetu narašča (4). Po zadnjih podatkih se ocenjuje, da ima alergijo na arašide 1-3 % otrok, vendar se prevalenca v različnih delih sveta razlikuje (4).

Prevalenca anafilaksije v Evropi je ocenjena na 0.3 %, v ZDA je višja in znaša 1.6-5.1 %. V številnih državah narašča tudi število hospitalizacij zaradi anafilaksije, posebno v skupini mlajših otrok. Evropski register za anafilaksijo (The European Anaphylaxis Registry) navaja arašide kot pogost vzrok za anafilaksijo v zgodnjem otroštvu. Arašidi so odgovorni za približno 1/3 anafilaksij sproženih s hrano v pediatrični populaciji. Bassegio Conrado in sodelavci so izvedli metaanalizo in poročali, da se je približno 17 % vseh alergijskih reakcij na arašide pri otrocih v Evropi pojavilo kot anafilaksija (11).

V spodnji tabeli 1 so povzeti najpogostejši sprožilci anafilaksije pri otrocih (9).

Tabela 1: Najpogostejši vzroki za anafilaksijo pri otrocih (9)

SKUPINE VZROKOV ZA ANAFILAKSIJO	ALERGEN
HRANA	<i>arašidi, drevesni oreščki, školjke, ribe, kravje mleko, jajca, soja, pšenična moka, sezam</i>
ZDRAVILA	<i>beta-laktamski antibiotiki, NSAR, nekatera biološka zdravila, opioid</i>
STRUPI	<i>piki žuželk-kožekrilcev</i>
PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA	<i>mišični relaksanti, lateks, dekstran, kontrastna sredstva</i>
Z NAPOROM IZZVANA ANAFILAKSIJA	
FIZIKALNI DEJAVNIKI	<i>mraz, UV sevanje</i>
IDIOPATSKI VZROKI	<i>t.i. skriti antigeni, bolezni mastocitov</i>

1.3 Klinična slika alergije na arašide

Spekter alergijskih reakcij na arašide obsega blage lokalne reakcije (kot je OAS), generalizirane kožne reakcije (npr. urtikarija), angioedem in življenje ogrožajočo

anafilaksijo (12). Klinična slika alergije na arašide se lahko razvije znotraj nekaj sekund do dveh ur po stiku z arašidi. Med organske sisteme, ki so najbolj prizadeti uvrščamo kožo, gastrointestinalni in respiratorni sistem. Na koži se lahko pojavi urtikarija, angioedem, poslabšanje obstoječega atopijskega dermatitisa ali pa se razvije oralni alergijski sindrom, ki se kaže kot srbenje in blago otekanje sluznice ustne votline ali žrela. Gastrointestinalni simptomi, ki se pojavijo ob alergijski reakciji vključujejo bolečino v trebuhu, bruhanje in drisko. Med respiratornimi simptomi pa lahko opazimo ponavljajoč kašelj, stridor in piskanje. Razvoj klinične slike in pojav simptomov se razlikuje glede na posameznika in stopnjo njegove senzibilizacije na arašide (2).

1.4 Klinična slika in kriteriji za anafilaksijo

Anafilaksija je resna, nepredvidljiva preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in ima lahko v redkih primerih usoden izid (8, 10, 13).

Z izrazom anafilaksija tako označujemo težke sistemske (generalizirane) alergijske reakcije, pri katerih pride do hkratne prizadetosti več organskih sistemov in s tem do življenje ogrožajočega stanja (1).

Diagnoza anafilaksije je klinična. Literatura navaja različne opredelitve kriterijev za anafilaksijo, ki so povzeti v nadaljevanju.

Za diagnozo anafilaksije mora bolnik izpolnjevati vsaj enega izmed treh naštetih kliničnih kriterijev, simptomi in znaki pa se pojavijo akutno (v minutah ali urah):

1. akutno nastale spremembe na koži in/ali sluznicah (generalizirana urtikarija in/ali angioedem, difuzna rdečica, srbež) in hkrati prizadetost respiratornega sistema (dispneja, stridor, piskanje) in/ali kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, sinkopa, inkontinenca) (8, 13).
2. prizadetost vsaj dveh od naštetih organskih sistemov v minutah ali nekaj urah po izpostavitvi verjetnemu alergenu:
 - generalizirana prizadetost kože (urtikarija, srbež/rdečina) in/ali oteklina sluznic (ustnice, jezik, uvula)
 - prizadetost respiratornega sistema (enako kot pri točki 1)
 - prizadetost kardiovaskularnega sistema (enako kot pri točki 1)
 - gastrointestinalni simptomi (bruhanje, krčevite bolečine v trebuhu) (13).
3. hipotenzija po izpostavitvi znanemu alergenu (na katerega je bolnik že znano alergičen) (13).

Pri alergiji na hrano je simptomatika s strani prebavil relativno pogostejša, kot pri ostalih alergenih (13).

Stopnjo oz. težo anafilaksije lahko ocenjujemo po različnih lestvicah (Mueller, Ring & Messmer). V naši študiji bomo uporabili lestvico po Ringu in Messmerju, ki deli anafilaksijo na štiri stopnje:

1. stopnja: generalizirani kožni simptomi (rdečica, generalizirana urtikarija, angioedem)
2. stopnja: blagi do zmerni simptomi s strani respiratornega, kardiovaskularnega in/ali gastrointestinalnega trakta
3. stopnja: anafilaktični šok, izguba zavesti
4. stopnja: srčni zastoj/apnea (14).

1.5 Etiopatogeneza alergije na arašide in anafilaksije

Alergeni so definirani kot antigeni, ki so v serumu atopika sposobni vezave IgE protiteles in aktivacije mastocitov in/ali bazofilcev. Odkritih je 11 alergenov v arašidih (Ara h1 - Ara h11), ki se med seboj razlikujejo v alergenosti. O senzibilizaciji govorimo, kadar posameznik tvori (za določen prehranski antigen) specifične imunoglobuline razreda E (IgE), o alergiji pa šele, kadar uživanje tega antigena dejansko sproži vnetni odziv oz. klinične težave. Vrsto specifični alergen (prisotni samo v arašidih) Ara h1 - Ara h3 in Ara h6 so antigeni, ki se vežejo na specifične imunoglobuline razreda E (IgE) pri večjem številu posameznikov, ki so dejansko alergični na arašide. Od naštetih veljata Ara h2 in Ara h6 za najbolj potentna. Alergen Ara h8 pa je homologen primarnemu alergenu peloda breze (Bet v1) in je termolabilen ter se v prebavnem traktu hitro razgradi. Zato je prisotnost specifičnih IgE na Ara h8 praviloma povezana z odsotnostjo kliničnih težav ob uživanju arašidov ali pa le z zelo blago simptomatiko draženja sluznice ust in žrela (oralni alergijski sindrom - OAS) (2). Govorimo tudi o navzkrižni reaktivnosti med arašidi in pelodom breze (15).

Poleg poznavanja alergenosti pa je pomembno dejstvo, da so različne etnične skupine predominantno občutljive na različne alergene v arašidih. Tako so v študiji, kjer so proučevali alergene arašidov, ugotovili, da je protein Ara h9 (ki je sicer nespecifičen za arašide) na območju Mediterana celo bolj potenten alergen kot Ara h1- Ara h3, pri posameznikih v ZDA pa nima tolikšnega pomena. Kljub temu da alergena Ara h2 in Ara h6 v serumu posameznika vežeta veliko večino za arašide specifičnih IgE protiteles, naj bi bile ostale komponente v arašidih bolj pomembne za začetek senzibilizacije (2).

1.6 Dejavniki, ki vplivajo na pojav anafilaksije pri posameznikih, alergičnih na arašide

Dejavnike, ki lahko vplivajo na pojavnost in stopnjo alergijske reakcije, lahko razdelimo na:

- dejavnike, povezane z bolnikovim spolom, starostjo in družinsko obremenitvijo
- pridružena bolezenska stanja (astma, atopijski dermatitis, alergijski rinitis)
- dejavnike, povezane z bolnikom in njegovim življenjskim slogom (dojenje, uvedba arašidov v prehrano, zgodnje uvajanje drugih alergenov, pomanjkanje vitamina D, zdravila, telesna aktivnost),
- dejavnike, povezane z rezultati alergijskega testiranja oz. stopnjo senzibilizacije (5).

DRUŽINSKA ANAMNEZA, SPOL IN STAROST

K razvoju alergije na arašide pripomorejo različni genetski in okoljski dejavniki. Pogosteje se razvije pri otrocih, ki imajo pozitivno družinsko anamnezo (4). V družinah, kjer je eden izmed otrok alergičen na arašide, se alergija pogosteje pojavlja tudi pri njegovih sorojencih. K temu naj bi delno pripomoglo izogibanje uživanja arašidov v prehrani takšne družine, saj naj bi zgodnje uvajanje prehrane, ki vključuje arašide, zmanjšalo možnost za razvoj alergije oz. izzvalo toleranco. Nasprotno pa je zgodnja neoralna izpostavitvev arašidom (npr. dermalna izpostavitvev) povezana z večjim tveganjem za senzibilizacijo na alergene v arašidih. Zaradi okvare kožne bariere je transkutano prehajanje alergenov olajšano pri otrocih z atopijskim dermatitisom (2). Večina študij je pokazala, da se alergija na arašide pogosteje pojavlja pri fantih (4). V NORA (Network for online-registration of anaphylaxis) registru je bilo zabeleženih nekaj več primerov anafilaksije pri postpubertetnih moških (13 - 56 let) v primerjavi z ženskami iste starosti (5).

S hrano sprožena usodna anafilaksija je bolj pogosta v skupini mladostnikov in mlajših odraslih. Ti so manj dosledni pri izogibanju hrani, na katero so alergični, in kljub znanemu tveganju s seboj ne nosijo avtoinjektorja adrenalina (9, 10). Pri mlajših otrocih pa se pogosteje pojavlja anafilaksija, ki nima smrtnega izida (10). Pri dojenčkih anafilaksijo težje prepoznamo, saj so njeni znaki podobni fiziološkimi pojavom (zardevanje, disfonija po joku, spahovanje in iztrebljanje po hranjenju) (9).

ASTMA IN ANAFILAKSIJA

Mladi odrasli s pridruženo astmo in že znano alergijo na arašide so bolj ogroženi za nastanek anafilaksije. Posamezniki z alergijo na hrano imajo pogosteje pridruženo astmo v primerjavi s splošno populacijo. V Evropskem registru za anafilaksijo je 1970 pediatričnih primerov anafilaksije, od katerih ima 23 % otrok astmo. Pri astmatikih z anafilaksijo pride zaradi že obstoječega vnetja prej do bronhospazma in laringealnega angioedema, kar privede do respiratornega zastoja, kardiovaskularni kolaps pa se pojavi sekundarno (2, 10).

ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis poveča tveganje za razvoj alergije na hrano, astme, alergijskega rinitisa, drugih imunsko posredovanih vnetnih bolezni in duševnih bolezni. Pozitivna anamneza in stopnja atopijskega dermatitisa predstavljata dejavnik tveganja za razvoj alergije na arašide. Hipoteza dvojno alergenske izpostavitve predpostavlja, da do alergijske senzibilizacije na arašide pride preko transkutane izpostavitve, predvsem pri otrocih, ki imajo poškodovano kožno bariero (npr. otroci z atopijskim dermatitisom) (4, 16).

ALERGIJSKI RINITIS

Prisotnost alergijskega rinitisa predstavlja dejavnik tveganja za pojav edema žrela (in s tem težje alergijske reakcije) pri posameznikih, alergičnih na arašide (5).

DRUGE BOLEZNI

Prisotnost drugih kroničnih respiratornih bolezni, kožna ali sistemska mastocitoza, kardiovaskularnih bolezni in hudega ekcema je povezana s povečanim tveganjem za življenje ogrožajočo anafilaksijo. Depresija in druge duševne bolezni lahko otežijo prepoznavo simptomov anafilaksije in ustrezno terapevtsko ukrepanje (9).

POVIŠANA VREDNOST BAZALNE TRIPTAZE

Serumska triptaza je marker aktivacije mastocitov, njen dvig pa je pomemben marker anafilaksije. V diagnostiki alergijskih reakcij je meritev serumske triptaze uporabna predvsem pri reakcijah povzročenih z zdravili in s strupom kožekrilcev. Dua in sodelavci pa so v študiji prišli do zaključka, da pri alergijski reakciji povzročeni s hrano pride do porasta serumske triptaze, ki pa je pri otrocih po navadi še znotraj referenčnih vrednosti. Po anafilaksiji je zato po določenem časovnem intervalu pomembno določiti

bazalno raven serumske triptaze, saj lahko le tako ugotovimo dvig znotraj normalnih vrednosti (17). Hkrati pa povišana bazalna raven serumske triptaze predstavlja dejavnik tveganja za hujšo sistemsko reakcijo. Tudi pri bolnikih, ki imajo bazalno raven serumske triptaze malo nad zgornjo mejo, je tveganje za hudo in zelo hudo sistemsko reakcijo večje kot pri bolnikih z normalnimi nivoji bazalne triptaze (18).

ZDRAVILA

Zdravila lahko sprožijo ali dodatno poslabšajo alergijsko reakcijo. Pogosteje do tega pride pri odraslih zaradi pogostejše uporabe zdravil v primerjavi z otroki. Med zdravila, ki so najpogosteje vpletena v alergijsko reakcijo, uvrščamo nesteroidne antirevmatike (povečajo absorpcijo alergenov iz hrane in ojačajo sintezo levkotrienov v imunskih celicah), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (zaradi zmanjšanega učinka adrenalina v zdravljenju anafilaksije) in ACE inhibitorji (verjetno zaradi senzibilizacije mastocitov) (5, 9).

TELESNA AKTIVNOST

Telesna aktivnost je eden izmed najpogostejših dodatnih dejavnikov, ki pripomorejo k nastanku anafilaksije. Vpliva lahko na poslabšanje klasične z IgE posredovane reakcije ali pa se alergijska reakcija pojavi v hujši obliki ob simultanjem uživanju alergene hrane in telesni aktivnosti, ki sledi. Med telesno aktivnostjo se spremenita perfuzija in absorpcija v gastrointestinalnem traktu. Poleg tega ima gibanje neposreden vpliv tudi na mastocite in druge imunske celice. Vse to lahko pripomore k težjemu poteku alergijske reakcije, čeprav je z naporom izzvana anafilaksija pri otrocih redkejša kot pri odraslih (5, 9).

POMANJKANJE VITAMINA D

V številnih študijah so ugotovili povezavo med večjo pojavnostjo alergije na hrano/anafilaksije in zemljepisno širino. Pri višji zemljepisni širini je pojavnost večja, kar bi lahko bilo povezano z manjšo izpostavljenostjo sončni svetlobi in s posledičnim pomanjkanjem vitamina D. V preteklosti je bila ugotovljena tudi povezava s pomanjkanjem vitamina D in atopijskim dermatitisom v otroštvu (4, 19).

DRUGI OKOLJSKI DEJAVNIKI

Med druge dejavnike, ki povečajo tveganje za anafilaksijo, spadajo še izpostavitve ekstremnim temperaturam, visoki vlažnosti, veliki količini cvetnega prahu, potovanja

in sprememba vsakodnevne rutine, okužbe, stres, obdobja menstruacije pri ženskah in uživanje alkohola (5, 9).

DEJAVNIKI, POVEZANI Z REZULTATI ALERGIJSKEGA TESTIRANJA

Rezultati kožnega testiranja, nivo specifičnih IgE, Ara h2-specifičnih IgE in testa aktivacije bazofilcev (BAT) v krvi predstavljajo diagnostične napovedne dejavnike za stopnjo alergijske reakcije. Pri otroku s sumom na alergijo na arašide se običajno kot preiskave prvega reda opravijo kožni vbodni testi in določitev specifičnih IgE za arašide. Vendar imata obe preiskavi nizko specifičnost (kljub visoki občutljivosti) in relativno slabo korelirata z resnostjo alergijske reakcije (20). Med izvedbo obremenitvenega provokacijskega testiranja (PT) z arašidi je bila resnost alergije na arašide pomembno povezana s količino zaužitih arašidov in ravno specifičnih IgE na arašide (21).

S komponentno diagnostiko v serumu določamo nivoje protiteles IgE proti specifičnim alergenim komponentam arašidov. Izkazalo se je, da so specifični IgE na Ara h2 napovedni dejavnik za alergijo, pri čemer serumska koncentracija korelira z verjetnostjo klinično pomembne alergije in pozitivnim PT (4, 22). Določitev serumske koncentracije Ara h2 za diagnozo alergije na arašide pri dojenčkih se je izkazala za boljše kot serologija na osnovi celotnega izvlečka arašidov ali testiranje s kožnimi vbodnimi testi (23). Ara h6 ima skupnih več epitopov z Ara h2 in prav tako zagotavlja ustrezno diagnostično natančnost, kljub temu da je Ara h2 prevladujoči alergen pri arašidih (24).

Santos in sodelavci so ugotovili, da je velikost urtike pri kožnih vbodnih testih povezana s stopnjo alergijske reakcije. Posameznik, pri katerem nastane urtika, katere premer je večji od 8 milimetrov, ima večjo verjetnost za razvoj hude alergijske reakcije (1, 25).

S testom aktivacije bazofilcev (BAT) z visoko natančnostjo diagnosticiramo alergijo na arašide. Višji delež aktiviranih bazofilcev pri posamezniku je povezan s hujšo alergijsko reakcijo med (PT) z alergeno hrano. BAT lahko napove odziv glede na odmerek zaužitih arašidov in potencialno zmanjša potrebo po PT (25, 26).

PT tako še vedno predstavlja zlati standard za diagnozo alergije na arašide. Ker pa lahko tudi pri provokacijskem testiranju izzovemo težko alergijsko reakcijo, se ga pri jasni anamnezi le-te in visoko pozitivnih alergoloških testih (predvsem sIgE na Ara h2) izogibamo (27).

1.7 Namen raziskovalne naloge

Namen raziskovalne naloge je bil opredeliti epidemiološke, klinične in laboratorijske dejavnike tveganja, ki bi lahko napovedali resnost alergijskih reakcij pri otrocih s preobčutljivostjo na arašide. Z opredelitvijo teh dejavnikov bi lahko identificirali otroke z večjim tveganjem za razvoj anafilaksije in jim svetovali izogibanje tistim dejavnikom, na katere lahko vplivamo. Te otroke (in njihove starše) bi tudi dodatno izobraževali in spodbujali k pravilni in pravočasni uporabi avtoinjektorja adrenalina. Posledično bi lahko zmanjšali tveganje za nastanek anafilaksije pri teh otrocih in povečali delež otrok, ki so ob anafilaksiji ustrezno zdravljeni.

1.8 Hipoteze

Predvidevamo, da bo teža alergijske reakcije oz. pogostnost anafilaksije večja pri: otrocih dojenih manj kot 4 mesece; otrocih z družinsko anamnezo alergije na prehranske alergene, arašide in vdihane alergene; otrocih s komorbidnostmi (atopijski dermatitis, astma in ali piskanje ob virusnih infekcijah, alergijski rinokonjunktivitis); otrocih z osebno anamnezo težje alergijske reakcije na drug prehranski alergen; otrocih z alergijo na druge oreščke in otrocih z alergijo na vdihane alergene; poznem uvajanju arašidov v prehrano; višji starosti ob prvi reakciji; večji količini zaužitih arašidov ob reakciji; večjem številu alergijskih reakcij na arašide; senzibilizaciji na več prehranskih alergenov; večjem premeru urtike pri kožnem vbodnem testu; višjih krvnih vrednostih celokupnih IgE, specifičnih IgE za arašide ter ravni specifičnih IgE na Ara h2; višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide ter pri višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / celokupni IgE.

MATERIALI IN METODE

2.1 Udeleženci

Izvedli smo presečno študijo, ki vključuje zbiranje podatkov iz populacije ali vzorca v enem samem časovnem trenutku in si prizadeva zajeti informacije o razširjenosti določenih značilnosti znotraj populacije v tem specifičnem trenutku (28).

V študijo smo vključili vse paciente s preobčutljivostjo na arašide, stare od 3 mesece do 18 let, napotene v v alergološko ambulanto Enote za pediatrično pulmologijo,

revmatologijo in alergologijo Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, od 1. januarja 2020 do 31. decembra 2022.

Diagnoza je temeljila na anamnezi alergijske reakcije na arašide, ki se je pojavila v roku 2 ur po zaužitju arašidov in pozitivnem alergološkem testu.

V raziskavo smo vključili tiste otroke, pri katerih je kadarkoli v preteklosti prišlo do pomembne alergijske reakcije v roku največ dveh ur po zaužitju arašidov, ki je obsegala generalizirane kožne alergijske reakcije bodisi v smislu urtikarije in/ali angioedema ali generalizirane sistemske reakcije oziroma anafilaksije. Prav tako smo vključili otroke, pri katerih je v roku največ dveh ur po zaužitju arašidov prišlo do lažje alergijske reakcije kot je poslabšanje atopijskega dermatitisa ali srbenja in/ali otekanja sluznice ustne votlini ali žrela v smislu oralnega alergijskega sindroma (OAS). Pogoji za vključitev v študijo so bili tudi pozitivni (kožni in/ali krvni) alergološki testi na arašide.

Pri pacientih z anamnezo alergijske reakcije in negativnimi alergološkimi testi smo izvedli provokacijsko testiranje z arašidi in v primeru negativnega rezultata, pacienta nismo vključili v študijo (27, 29). Pri preiskovancih s pozitivnimi alergološkimi testi, ki v anamnezi niso imeli alergijske reakcije na arašide in/ali še nikoli niso uživali arašidov smo prav tako izvedli provokacijsko testiranje in jih vključili samo v primeru, da je bilo le-to pozitivno. V primeru anamneze lažje ali zmerne alergijske reakcije (brez anafilaksije) in ravnjo specifičnih IgE na Ara h2 <2 IU/mL, smo za natančnejšo opredelitev stopnje alergijske reakcije prav tako izvedli provokacijsko testiranje, če so se otroci in njihovi skrbniki (pri otrocih, mlajših od 15 let) s tem strinjali (27). Provokacijsko testiranje smo izvedli pri 44 (46%) otrocih, vključenih v študijo, pri preostalih smo stopnjo alergijske reakcije opredelili na podlagi anamneze. Iz študije smo izključili otroke z mastocitozo, kronično ali recidivno urtikarijo, imunskimi pomanjkljivostmi in avtoimunskimi obolenji.

S pomočjo zastavljenega vprašalnika smo zbirali podatke kot so spol, starost, trajanje dojenja, družinska anamneza alergije na prehranske alergene, arašide in vdihane alergene, osebna anamneza alergijske reakcije na drug prehranski alergen ter na druge oreščke, osebna anamneza alergije na vdihane alergene, starost pri prvi uvedbi arašidov v prehrano, starost pri prvi alergijski reakciji na arašide in skupno število vseh alergijskih reakcij na arašide.

Prav tako smo zabeležili sočasne pridružene bolezni (atopijski dermatitis, piskanje ob virusnih infekcijah, astma in druge alergijske bolezni dihal). Zabeležili smo tudi količino arašidov, ki je sprožila alergijsko reakcijo, ob predpostavki, da eno jedrce arašida tehta približno 0.5 g (27). Zabeležili smo tudi predpis avtomatskega injektorja adrenalina (Epipen) pred prvim obiskom naše ambulante.

Alergijsko reakcijo na arašide smo ocenili s pomočjo lestvice po Ring in Messmerju, ki je prikazana v tabeli 2. Opredelitev stopnje reakcije je v naši raziskovalni nalogi vedno temeljila na najhujšem simptomu pri vsakem pacientu (14).

Tabela 2: Lestvica za oceno stopnje alergijske reakcije po Ringu in Messmerju (14)

STOPNJA PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE	KOŽA	GASTROINTESTINALNI TRAKT	RESPIRATORNI TRAKT	KARDIOVASKULARNI SISTEM
I	srbečica rdečica generalizirana urtikarija angioedem	brez simptomov in znakov	brez simptomov in znakov	brez simptomov in znakov
II	srbečica rdečica generalizirana urtikarija angioedem	slabost krči	rinoreja hripavost dispnea	tahikardija (porast ≥20 utripov/min) hipotenzija (padec sistolnega krvnega tlaka za ≥20 mmHg)
III	srbečica rdečica generalizirana urtikarija angioedem	Bruhanje Diareja	laringealni edem (stridor) bronhospazem cianoza	cirkulatorni šok
IV	srbečica rdečica generalizirana urtikarija angioedem	Bruhanje Diareja	zastoj dihanja	zastoj srca

V primeru, da je pacient v svojem življenju imel več kot eno alergijsko reakcijo na arašide, vključno z reakcijo med provokacijskim testiranjem, smo za nadaljnjo statistično analizo zabeležili najhujšo reakcijo.

Paciente smo za statistično analizo razvrstili v tri skupine. V prvo skupino smo uvrstili paciente z blago reakcijo na arašide, kot je OAS ali poslabšanje atopijskega dermatitisa v roku 2 ur po zaužitju arašidov. V drugo skupino smo uvrstili paciente z urtikarijo in/ali angioedemom (stopnja 1 po lestvici po Ringu in Messmerju), v tretjo skupino pa paciente z anafilaksijo na arašide (stopnja 2 ali več po lestvici Ringu in Messmerju).

2.2 Metode

Za opredelitev dejavnikov tveganja smo pred alergološkim testiranjem s pomočjo heteroanamneze staršev uporabili v naprej zastavljen vprašalnik, ki je prikazan v Tabeli 3.

Tabela 3: Vprašalnik za pridobitev podatkov o dejavnikih tveganja

POSAMEZNA SKUPINA DEJAVNIKOV TVEGANJA	VPRAŠANJA
<u>EPIDEMIOLOŠKI PODATKI</u>	<ul style="list-style-type: none"> - spol otroka - starost otroka
<u>DRUŽINSKA ANAMNEZA</u>	<ul style="list-style-type: none"> - alergija na druge prehranske alergene, alergija na druge oreščke, alergija na vdihane alergene, alergija na kožekrilce v ožji družini (otrokovi starši, bratje, sestre) - družinska anamneza alergija na arašide (da, ne)
<u>OSEBNA ANAMNEZA</u>	<ul style="list-style-type: none"> - trajanje izključnega dojenja (nikoli, 1-4 mesece, 4-6 mesece, 6 - 12 mesece, > 12 mesecev, ne vem) - starost pri uvedbi arašidov v prehrano (< 4 mesece, 4 - 6 mesecev, 6 - 12 mesecev, 12 mesecev, ne vem) - komorbiditete (brez pridruženih bolezni, AD, alergijski

	<p>rinokonjuktivitis, astma, piskanje ob virusnih infekcijah)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pridružena alergija na druge prehranske alergene, alergija na druge oreščke, alergija na vdihane alergene
<u>PRVA ALERGIJSKA REAKCIJA NA ARAŠIDE</u>	<ul style="list-style-type: none"> - starost ob prvi reakciji - način stika z arašidi (zaužitje, kontaktno, aerogeno, ne vem) - zaužito živilo z vsebnostjo arašidov (arašid, arašidovo maslo, smoki, drugo) - količina zaužitih arašidov ob reakciji - čas od zaužitja arašidov do nastanka prvih težav (< 1 minuta, 1 - 5 minut, 5 - 30 minut, 30 - 60 minut, 60 - 120 minut, > 120 minut) - ustanova obravnave ob reakciji (ni bil, urgentna služba v ZD, urgentni center, ne vem) - terapija prve reakcije (brez terapije, AH, sistemski KS, B2 agonist inhalatorno, tekočine intravenozno, adrenalin intramuskularno, ne vem) - stopnja reakcije po Ring in Messmerju (OAS ali poslabšanje AD, 1., 2., 3., 4. stopnja) -
<u>NADALJNJE ALERGIJSKE REAKCIJE NA ARAŠIDE</u>	<ul style="list-style-type: none"> - število nadaljnjih alergijskih reakcij na arašide - stopnja reakcije po Ring in Messmerju (OAS ali poslabšanje AD, 1., 2., 3., 4. stopnja) - skupno število vseh alergijskih reakcij na arašide
<u>PREDPIS AVTOINJEKTORJA ADRENALINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> - predpisan avtoinjektor adrenalina (ni predpisan, da, ne, ne vem)

<u>PROVOKACIJSKO TESTIRANJE</u>	<ul style="list-style-type: none"> - opravljeno provokacijsko testiranje (da, ne) - stopnja reakcije po Ring in Messmerju (OAS ali poslabšanje AD, 1., 2., 3., 4. stopnja)
---------------------------------	--

Pri vseh preiskovancih smo opravili alergološke kožne vbodne teste po »prick« metodi na notranji strani podlahti s preparati proizvajalca Lofarma SpA (Milano, Italija) na arašide, vse drevesne oreške (lešniki, orehi, mandlji, indijski oreški, brazilski oreški, pistacija), kravje mleko, jajca, sojo in pšenično moko ter pozitivno (histamin dihidroklorid 10 mg/mL) in negativno kontrolo (fiziološka raztopina). Rezultati so bili zabeleženi po 15 minutah, test pa je bil pozitiven, če je bil največji premer urtike vsaj 3 mm večji od negativne kontrole (30).

Preiskovance smo po privolitvi odvzeli vzorec venske krvi za določitev specifičnih IgE na celotni ekstrakt kakor tudi na rekombinantno determinanto arašida (rAra h 2) po metodi ImmunoCAP (Phadia, Inc., Uppsala, Švedska). Prav tako smo določili vrednosti specifičnih IgE na vse zgoraj naštetih prehranske alergene. Za potrditev senzibilizacije je bila uporabljena mejna vrednost vrednosti 0.35 IU/mL (31).

Krvne alergološke preiskave smo izvedli v laboratoriju Oddelka za nuklearno medicino UKC Maribor.

Provokacijsko testiranje z arašidi smo izvedli pri pacientih s pozitivno anamnezo in negativnimi alergološkimi testi ter v primeru negativne anamneze anafilaksije in ravnjo specifičnih IgE na Ara h2 <2 IU/mL (27), če so se otroci in njihovi skrbniki (pri otrocih, mlajših od 15 let) s tem strinjali. Provokacijsko testiranje smo vedno izvedli v bolnišničnem okolju. Začeli smo z 0.25 g 100 % arašidovega masla (ali polovico enega arašidovega jedrca) in dvakrat povečali odmerek vsakih 30 minut, dokler se niso pojavili znaki preobčutljivostne reakcije tipa I ali dokler nismo dosegli končnega odmerka (4 g arašidov pri otrocih <5 let in 8 g pri otrocih >5 let) (27,32).

2.3 Odobritev etične komisije

Študija je bila odobrena s strani Etične komisije Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC-MB-KME-25/20) in izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo iz leta 1975, revidirano v Edinburghu leta 2000. Vsi udeleženci ali njihovi zakoniti skrbniki (za otroke, mlajše od 15 let) so podpisali informirano soglasje, dodatno ločeno soglasje pa je bilo pridobljeno pred izvedbo provokacijskega testiranja.

Raziskava z etičnega vidika ni sporna, saj so bili vsi preiskovanci obravnavani po enakem protokolu, kot tudi sicer velja za bolnike z alergijo na arašide, ki niso vključeni v raziskavo in se zdravijo na Kliniki za pediatrijo, UKC Maribor. Dodatno so preiskovanci izpolnili le vprašalnik in za namen same študije niso bili deležni dodatnih odvzemov krvi ali drugih neprijetnih postopkov.

2.4 Statistična analiza

Statistična analiza je bila izvedena s pomočjo IBM SPSS 24.0 (IBM Inc., Armonk, NY, ZDA). Povezavo atributivnih spremenljivk (npr. spol, družinska anamneza alergije, prisotnost sočasnih bolezni, alergija na druge prehranske alergene ali inhalacijske alergene) s stopnjo alergične reakcije (ki je bila obravnavana kot ordinalna spremenljivka) na arašide smo analizirali z Mann-Whitney-U testom. Za analizo povezave atributivnih spremenljivk z anafilaksijo (v primerjavi z manj resno reakcijo) smo uporabili test Hi-kvadrat ali Fisherjev natančni test. Povezavo kvantitativnih spremenljivk (npr. trajanje dojenja, starost ob uvedbi arašidov, starost ob prvi reakciji na arašide, količina arašidov, ki sproži reakcijo, število alergenov, na katere je pacient senzibiliziran, velikost urtike pri kožnem vbodnem testu z arašidi, serumska koncentracija specifičnih IgE proti celotnim arašidom in njihovemu proteinu Ara h2 z resnostjo alergične reakcije smo analizirali z ordinalno regresijo po predhodno opravljenem Kolmogorov-Smirnovem testu normalnosti porazdelitve ter z Mann-Whitneyevim-U testom, kadar smo primerjali samo dve skupini (z ali brez anafilaksije). Analizo krivulje ROC (ang. receiver operating characteristic) smo uporabili za določitev optimalnih mejnih vrednosti, ki razlikujejo med anafilaksijo in manj resnimi alergičnimi reakcijami na arašide za tiste spremenljivke, ki so bile pomembno povezane z resnostjo reakcije. Stopnja α za vse teste je bila nastavljena na 0.05, in p-vrednosti so podane za obojestranske teste.

3 REZULTATI

3.1 Značilnosti otrok z alergijo na arašide v naši raziskovalni nalogi

V raziskavo smo vključili 94 otrok s preobčutljivostjo na arašide, od katerih je bilo 30 deklet (31.9 %) in 64 fantov (68.1%). Vsi naši pacienti so bili kavkaškega porekla.

Družinska anamneza prehranske alergije je bila pozitivna pri 23 otrocih (25%), od teh je bila družinska anamneza alergije na arašide pozitivna pri 15 otrocih (16.3%). Družinska anamneza alergije na vdihane alergene je bila pozitivna pri 57 otrocih (60.6%). Najmanj štiri mesece je bilo dojenih 62 otrok(67.4%).

Atopijski dermatitis je imelo 69 otrok (75%), astmo in/ali piskanje ob virusnih infekcijah 33 otrok (35.9%) in alergijski rinitis 33 otrok (35.9%).

Osebna anamneza prehranske alergije na druge prehranske alergene je bila pozitivna pri 64 otrocih (69.6%), od teh jih je bilo 44 (47.8%) alergičnih na ostale (drevesne) oreščke. Osebna anamneza alergije na vdihane alergene je bila pozitivna pri 53 otrocih (57.6%).

Blage reakcije na arašide (npr. OAS ali poslabšanje atopijskega dermatitisa) so se pojavile pri 31 pacientih (33.0 %), in sicer pri 11 deklicah (35.5%) in 20 fantih (64.5%). Zmerno hude reakcije (urtikarija in/ali angioedem) so se pojavile pri 30 pacientih (31.9%), od tega pri 11 deklicah (36.7%) in 19 fantih (63.3%). Anafilaksija se je pojavila pri 33 pacientih (35.1%), od tega pri 8 deklicah (24.2%) in 25 fantih (75.8%). Anafilaktično reakcijo II. stopnje po lestvici po Ringu in Messmerju je doživelo 21 otrok (63.6% od vseh otrok z anafilaksijo), reakcijo III. stopnje je doživelo 11 otrok (33.34%), pri eni osebi (3 %) pa je bila reakcija življenje ogrožujoča (IV. stopnja).

Skrbniki so arašide v prehrano otrok uvedli pri mediani starosti 12 mesecev. Prva alergijska reakcija se je pojavila pri mediani starosti 30 mesecev. V večini primerov se je alergijska reakcija pojavila samo enkrat (mediana 1). Mediana količine arašidov, ki je sprožila alergijsko reakcijo, je bila 1 g.

Glede testiranja preobčutljivosti pri otrocih smo ugotovili, da so bili (razen arašidov) preobčutljivi še na 1.5 (mediana) ostalih prehranskih alergenov. Mediana velikosti urtike na kožnem vbodnem testu pri arašidih je bila 6 mm, mediana ravni celokupnih IgE v serumu je bila 328 IU/ml, mediana specifičnih IgE na arašide 8.4 IU/ml in mediana specifičnih IgE na komponento Ara h2 4.9 IU/ml. Epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti pacientov so prikazane v Tabeli 4.

Tabela 4: Značilnosti otrok z alergijo na arašide

Značilnost	Število bolnikov (n)	Odstotek (%)
Ženski spol	30	31.9
Dojenje *	62	67.4
Družinska anamneza prehranske alergije	23	25
- na arašide	15	16.3
Družinska anamneza inhalatorne alergije	57	60.6
Atopijski dermatitis	69	75
Astma/ piskanje ob virusnih infekcijah	33	35.9
Alergijski rinitis	33	35.9
Alergija na druge prehranske alergene	64	69.6
na druge oreščke	44	47.8
Alergija na inhalatorne alergene	53	57.6
Anafilaksija po stiku z arašidi (skupno)	33	35.1
2. stopnja**	21	63.6
3. stopnja**	11	33.3
4. stopnja**	1	3.0
Značilnost	Mediana	IQR
Starost pri uvedbi arašidov (mesece)	12	12
Starost pri prvi reakciji na arašide (mesece)	30	33
Količina zaužitih arašidov (g)***	1	2.6
Skupno število alergijskih reakcij na arašide	1	1
Število prehranskih alergenov****	1.5	4
Kožni vbodni test na arašide – premer urtike (mm)	6	9
Raven celokupnih IgE v serumu (IU/ml)	328	729
Raven specifičnih IgE na arašide v serumu (IU/ml)	8.4	90.8
Raven specifičnih IgE na Ara h2 v serumu (IU/ml)	4.9	82.7

* Najmanj štiri mesece dojenja. ** Odstotek vseh primerov anafilaksije glede na lestvico po Ringu in Messmerju (29). *** Količina arašidov, ki je sprožila preobčutljivostno reakcijo. **** Število prehranskih alergenov (brez arašidov), na katere je bila ugotovljena senzibilizacija. IQR, interkvartilni razmik.

3.2 Vpliv značilnosti otrok na težo alergijske reakcije

Najmanj 4 mesece je bilo dojenih 18 otrok (58.1%) z blago reakcijo, 20 otrok (66.7%) z zmerno reakcijo in 24 otrok (72.7%) z anafilaksijo ($p = 0.62$).

Družinska anamneza alergije na prehranske alergene je bila pozitivna pri 6 otrocih (19.4%) z blago reakcijo, pri 8 otrocih (26.7%) z zmerno hudo reakcijo in pri 9 otrocih (27.3%) z anafilaksijo ($p = 0.7$). Družinska anamneza alergije na arašide je bila pozitivna pri 6 otrocih (19.4%) z blago reakcijo, pri 4 otrocih (13.3%) z zmerno hudo reakcijo in pri 5 otrocih (15.1%) z anafilaksijo ($p = 0.64$). Družinska anamneza alergije na vdihane alergene je bila pozitivna pri 15 otrocih (48.4%) z blago reakcijo, pri 22 otrocih (73.3%) z zmerno hudo reakcijo in pri 20 otrocih (60.6%) z anafilaksijo ($p = 0.51$).

Atopijski dermatitis je imelo 21 otrok (67.7%) z blago reakcijo, 22 otrok (73.3%) z zmerno hudo reakcijo in 26 otrok (78.8%) z anafilaksijo ($p = 0.9$). Astmo in/ali piskanje ob virusnih infektih je imelo 8 otrok (25.8%) z blago reakcijo, 14 otrok (46.7%) z zmerno hudo reakcijo in 11 otrok (33.3%) z anafilaksijo ($p = 0.37$). Alergijski rinitis je imelo 10 otrok (32.3%) z blago reakcijo, 11 otrok (36.7%) z zmerno hudo reakcijo in 12 otrok (36.4 %) z anafilaksijo ($p = 0.96$).

Na druge prehranske alergene (razen arašidov) je bilo alergičnih 20 otrok (64.5%) z blago reakcijo, 18 otrok (60%) z zmerno reakcijo in 26 otrok (78.8%) z anafilaksijo ($p = 0.87$). Osebna anamneza prehranske alergije na druge oreščke je bila pozitivna pri 13 otrocih (41.9%) z blago reakcijo, pri 12 otrocih (40 %) z zmerno reakcijo in pri 19 otrocih (57.6%) z anafilaksijo ($p = 0.87$). Osebna anamneza alergije na inhalatorne alergene je bila pozitivna pri 13 otrocih (41.9%) z blago reakcijo, pri 19 otrocih (63.3 %) z zmerno reakcijo in pri 21 otrocih (63.6%) z anafilaksijo ($p = 0.14$).

Pri otrocih z blago reakcijo so bili arašidi prvič uvedeni v prehrano pri (mediani) starosti 12 mesecev, pri otrocih z zmerno reakcijo pri (mediani) starosti 13 mesecev in pri otrocih z anafilaksijo pri (mediani) starosti 13 mesecev ($p = 0.06$).

Pri otrocih z blago reakcijo je bila mediana starosti ob prvi reakciji 24 mesecev, pri otrocih z zmerno reakcijo je bila mediana starosti 18 mesecev in pri otrocih z anafilaksijo (mediana) starosti 36 mesecev ($p = 0.6$).

Količina arašidov, ki je sprožila alergijsko reakcijo, je bila najvišja (mediana 2.5 g) pri pacientih z blago reakcijo in najnižja (mediana 0.3 g) pri pacientih z zmerno reakcijo. Pri pacientih z anafilaksijo je bila količina arašidov, ki je povzročila reakcijo, med tema dvema vrednostima, z mediano 1 g. ($p = 0.03$). Pacienti z anafilaksijo so poročali o značilno več alergijskih reakcijah na arašide (mediana dve reakciji) v primerjavi s pacienti brez anafilaksije (mediana ena reakcija) ($p = 0.05$).

Bolniki z blago reakcijo so bili razen na arašide alergični še na 1 (mediana) prehranski alergen, bolniki z zmerno reakcijo prav tako na 1 (mediana) prehranski alergen in bolniki z anafilaksijo na 2 (mediana) prehranska alergena ($p = 0.28$).

Bolniki z blago reakcijo na arašide so imeli premer kožnega vbodnega testa na arašide (mediana) 5 mm, bolniki z zmerno hudo reakcijo so imeli premer (mediana) 5 mm in bolniki z anafilaksijo (mediana) 7mm ($p = 0.47$).

Mediana ravni celokupnih IgE v serumu je bila pri blagi reakciji 441 IU/ml, pri zmerno hudi reakciji 347 IU/ml in pri anafilaksiji 482 IU/ml ($p = 0.97$). Mediana ravni serumskega specifičnega IgE na arašide je bila pri blagi reakciji 2.5 IU/ml, pri zmerno hudi reakciji 15.7 IU/ml in pri anafilaksiji 9.4 IU/ml ($p = 0.13$).

Pri blagi reakciji je bila mediana specifičnih IgE na Ara h2 v serumu 0.6 IU/ml, pri zmerno hudi reakciji je bila mediana 10.7 IU/ml in pri anafilaksiji 5.3 IU/ml ($p=0.06$). Ko smo združili otroke z blago in zmerno reakcijo na arašide v eno skupino, je bila mediana specifičnih IgE na Ara h2 v tej skupini 1.51 IU/mL, kar je bilo značilno manj primerjavi s skupino pacientov, ki so doživeli anafilaksijo, kjer je bila mediana specifičnih IgE na Ara h2 5.3 IU/mL ($p=0.04$). Prav tako smo analizirali povezanost ali korelacijo vseh značilnosti, predstavljenih v Tabeli 4, s samo stopnjo anafilaksije, vendar nismo ugotovili nobene statistično značilne korelacije.

Bolniki z blago reakcijo na arašide so imeli razmerje specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide (mediana) 0.63, bolniki z zmerno reakcijo (mediana) 0.56 in bolniki z anafilaksijo (mediana) 0.64 ($p = 0.43$).

Razmerje specifični IgE na Ara h2 / celokupni IgE je bilo pri bolnikih z blago reakcijo (mediana) 0.07, pri bolnikih z zmerno reakcijo (mediana) 0.24 in pri bolnikih z anafilaksijo (mediana) 0.17 ($p = 0.45$).

Primerjava epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti pacientov z blago alergijsko reakcijo, zmerno alergijsko reakcijo (urtikarijo in/ali angioedemom) ter anafilaksijo po zaužitju arašidov je prikazana v tabeli 4.

Tabela 5: Vpliv epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti otrok na težo alergijske reakcije na arašide

Značilnost [n (%)] *	Blaga reakcija (n=31) **	Urtikarija/ Angioedem (n=30)	Anafilaksija (n=33)	p-vrednost***	p-vrednost za anafilaksijo (da/ne) ****
Ženski spol	11 (35.5)	11 (36.7)	8 (24.2)	0.77	0.25
Dojenje °	18 (58.1)	20 (66.7)	24 (72.7)	0.62	0.65
Družinska anamneza alergije na prehranske alergene	6 (19.4)	8 (26.7)	9 (27.3)	0.70	0.81
Družinska anamneza alergije na arašide	6 (19.4)	4 (13.3)	5 (15.1)	0.64	1.00
Družinska anamneza alergije na inhalatorne alergene	15 (48.4)	22 (73.3)	20 (60.6)	0.51	1.00
Atopijski dermatitis	21 (67.7)	22 (73.3)	26 (78.8)	0.90	0.62
Astma/piskanje ob virusnih infekcijah	8 (25.8)	14 (46.7)	11 (33.3)	0.37	0.66
Alergijski rinitis	10 (32.3)	11 (36.7)	12 (36.4)	0.96	1.00
Alergija na druge prehranske alergene	20 (64.5)	18 (60)	26 (78.8)	0.87	0.16
Alergija na druge oreščke	13 (41.9)	12 (40)	19 (57.6)	0.87	0.16
Alergija na inhalatorne alergene	13 (41.9)	19 (63.3)	21 (63.6)	0.14	0.66
Značilnosti [mediana (IQR)]					
Starost pri uvedbi arašidov (mesece)	12 (0)	13 (6)	13 (23)	0.06	0.53
Starost pri prvi reakciji na arašide (mesece)	24 (29)	18 (22)	36 (30)	0.60	0.53
Količina zaužitih arašidov (g) °°	2.5 (7.1)	0.3 (0.6)	1 (1.9)	0.03	0.40

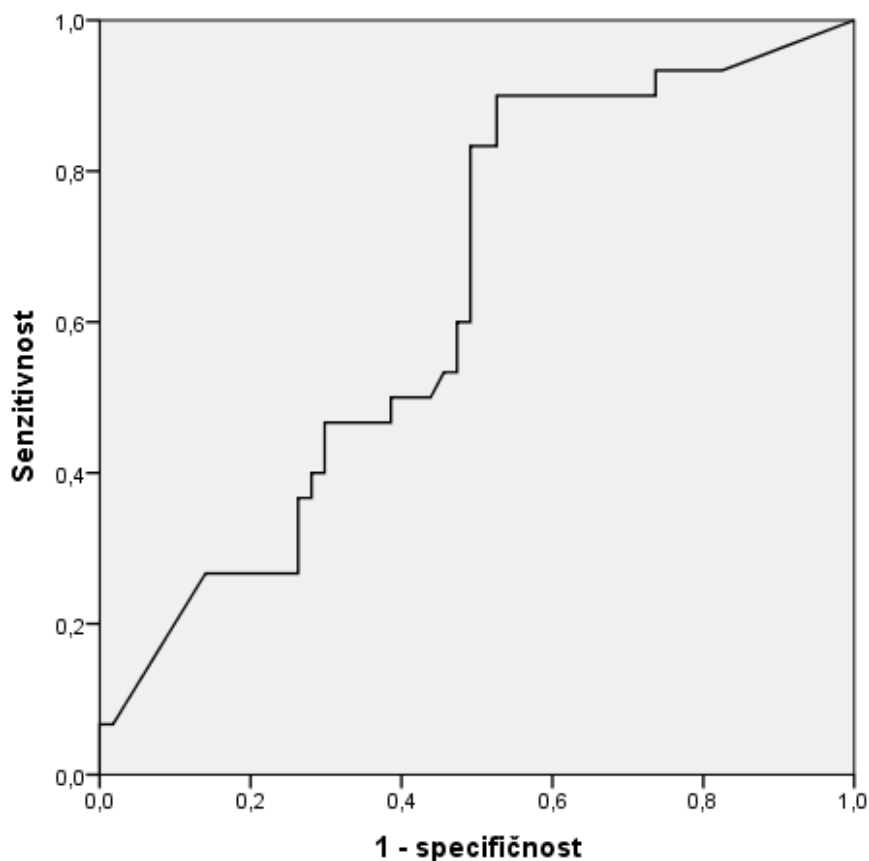
Skupno število alergijskih reakcij na arašide	1 (0)	1 (1)	2 (2)	0.43	0.05
Število prehranskih alergenov ***	1 (4)	1 (5)	2 (4)	0.28	0.22
Kožni vbodni test na arašide (mm)	5 (9)	5 (8)	7 (10)	0.47	0.52
Raven celokupnih IgE v serumu (IU/ml)	441 (1005)	347 (1463)	482 (1209)	0.97	0.54
Raven specifičnih IgE na arašide v serumu (IU/ml)	2.5 (20.6)	15.7 (98.4)	9.4 (96.9)	0.13	0.10
Raven specifičnih IgE na Ara h2 v serumu (IU/ml)	0.6 (8.1)	10.7 (89.1)	5.3 (98.3)	0.06	0.04
Razmerje specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide	0.63	0.56	0.64	0.43	0.48
Razmerje specifični IgE na Ara h2 / celokupni IgE	0.07	0.24	0.17	0.45	0.48

* Število pacientov (odstotek v oklepaju). ** Oralni alergijski sindrom (OAS) ali poslabšanje atopijskega dermatitisa znotraj dveh ur po zaužitju arašidov. *** Povezavo atributivnih spremenljivk z resnostjo alergične reakcije na arašide smo analizirali z Mann-Whitney-U testom. Za analizo povezave atributivnih spremenljivk z anafilaksijo (v primerjavi z manj resno reakcijo) smo uporabili test Hi-kvadrat ali Fisherjev natančni test. Povezavo kvantitativnih spremenljivk z resnostjo alergične reakcije smo analizirali z ordinalno regresijo. **** Druga p-vrednost se nanaša na primerjavo značilnosti pacientov z anafilaksijo z združenima drugima dvema skupinama pacientov brez anafilaksije.

° Najmanj štiri mesece dojenja. ** Količina arašidov, ki je sprožila preobčutljivostno reakcijo. *** Število prehranskih alergenov (brez arašidov) pri pacientih, pri katerih je bila diagnosticirana preobčutljivost.

Analiza ROC krivulje (Slika 1) je pokazala, da je optimalna mejna vrednost za razlikovanje med anafilaksijo in manj hudo alergično reakcijo na arašide nivo specifičnih IgE na Ara h2 0.92 IU/mL, s senzitivnostjo 90 % in specifičnostjo 47,5 % za napoved anafilaksije. Površina pod ROC krivuljo je bila 0.63 ($p = 0.04$; 95% CI 0.52-0.75).

Slika 1: ROC (ang. receiver operating characteristic) krivulja za določitev optimalne mejne vrednosti specifičnih IgE na komponento arašidov Ara h2 za razlikovanje med anafilaksijo in lažjo reakcijo



Recept za avtoinjektor je pred prvim obiskom v naši ambulanti prejelo skupaj 26 (27.7 %) pacientov, od tega 4 (12.9%) z blago reakcijo (OAS ali poslabšanje atopijskega dermatitisa), 5 (16.7%) z zmerno reakcijo (urtikarija in/ali angioedem) ter 17 (51.5%) s hudo reakcijo (anafilaksijo) na arašide ($p < 0.01$).

4 RAZPRAVA

V naši raziskovalni nalogi smo ugotovili, da epidemiološke in klinične značilnosti otrok s preobčutljivostjo na arašide niso povezane s težo reakcije in ne morejo dobro napovedati anafilaksije. Glede rezultatov standardnih testov za alergijo na arašide smo ugotovili, da je samo raven specifičnih IgE na Ara h2 komponento arašidov šibko značilno povezana z anafilaksijo.

Ugotovili smo, da je imelo 35 % otrok, ki so imeli reakcijo na arašide, anafilaksijo. Ta odstotek je višji v primerjavi z metaanalizo, ki so jo izvedli Bassegio Conrado in sodelavci in poročali, da se je približno 17 % vseh alergijskih reakcij na arašide pri otrocih v Evropi pojavilo kot anafilaksija (11). Delež anafilaksij med vsemi alergijskimi reakcijami na arašide bi bil v naši študiji še višji, če ne bi vključevali blagih reakcij (kot je OAS ali poslabšanje atopijskega dermatitisa) na arašide, ki jih pogosto poročajo samo starši. Vendar pa je ugotovljen višji odstotek anafilaksij verjetno tudi posledica zasnove naše študije, saj smo pri pacientih z večkratnimi alergijskimi reakcijami na arašide za statistično analizo upoštevali samo najhujšo reakcijo. Etnična pripadnost lahko vpliva na razširjenost preobčutljivosti na arašide v razvitem svetu in je pogostejša pri afroameriških otrocih (33). Vendar pa ni podatkov, ki bi nakazovali, da etnična pripadnost vpliva na težo same alergijske reakcije na arašide, zato menimo, da etnična sestava naših pacientov (vsi so bili kavkaškega porekla) ni vplivala na naše rezultate.

V naši raziskovalni nalogi nismo odkrili povezave med starostjo otrok in težo reakcije. Arkwright in sodelavci so v svoji študiji ugotovili, da so najstniki pri provokacijskem testiranju trikrat pogosteje razvili anafilaksijo kot mlajši otroci, še posebej v primeru, da so reagirali na manjše količine arašidov (34). Tudi v študiji, ki so jo izvedli Du Toit G in sodelavci je bila dokazana povezava med resnostjo reakcije in starostjo (35). Na tem mestu je pomembno poudariti, da smo v našo študijo vključili predvsem mlajše otroke, pri katerih bi glede na starost pričakovali manj anafilaksij, vendar je bil v naši študiji kljub temu delež otrok z anafilaksijo relativno velik, kar se razlikuje od ugotovitev zgoraj navedenih študij. Morda je odsotnost vpliva starosti na resnost alergijske reakcije v naši študiji posledica dejstva, da smo vključili veliko predšolskih otrok in le malo otrok v puberteti (mediana starost ob reakciji 30 mesecev), zato je naša kohorta lahko manj primerna za preučevanje vpliva starosti na težo alergije na arašide.

Ugotovili smo, da priporočeno izključno dojenje (vsaj 4 mesece) ni vplivalo na težo alergijske reakcije na arašide pri otrocih. Wendy H Oddy navaja, da lahko dojenje otroka zmanjša tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij (36), vendar Abrams in sodelavci ugotavljajo, da vloga dojenja pri preprečevanju nastanka alergij ostaja nejasna (37). Azad in sodelavci pa so ugotovili, da lahko kombinacija vključitve arašidov v prehrano matere v času dojenja, pomaga zmanjšati tveganje za senzibilizacijo na arašide pri otroku (38). V naši študiji smo preučevali vpliv izključnega dojenja (vsaj 4 mesece) na težo alergijske reakcije, in ne pogostosti senzibilizacije na arašide v odvisnosti od dojenja, zato je primerjava z zgornjimi študijami nekoliko otežena. V literaturi podobnih študij, ki bi preučevale vpliv dojenja na težo alergijske reakcije, nismo zasledili, zato bi bilo v prihodnosti smiselno to področje še natančneje raziskovati.

Dejavniki tveganja za alergijo na arašide, kot so družinska anamneza prehranske alergije in alergije na arašide ter družinska anamneza alergije na vdihane alergene v naši raziskavi niso bili povezani s težo alergijske reakcije na arašide. V nasprotju z rezultati naše študije pa so Datema in sodelavci v svoji študiji navedli anamnezo družinske atopije kot dejavnik tveganja za težjo alergijsko reakcijo na arašide (39).

Komorbidnosti, ki so v literaturi navedene kot dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo, predvsem atopijski dermatitis, astma in/ piskanje ob virusnih infekcijah ter alergijski rinitis, niso bile povezane s težo alergijske reakcije na arašide v naši raziskovalni nalogi.

V nasprotju z našo študijo so Calvani in sodelavci v prospektivni študiji otrok s prehranskimi alergijami pokazali, da je klinična anamneza astme povečala tveganje za piskanje in dihalni zastoj ob stiku z alergenom (40). Tudi Colver in sodelavci so pokazali, da je astma pomemben dejavnik tveganja za hude alergijske reakcije na hrano, predvsem za arašide, pa tudi za druge prehranske alergene (41). Summers in sodelavci so v svoji študiji, ki je preučevala alergijo na oreščke in arašide, pokazali, da je poleg hude astme, hujša alergijska reakcija pogostejša tudi pri pacientih s hudim alergijskim rinitisom. V študiji so izpostavili, da za težo alergijske reakcije ni tako pomembna sama prisotnost atopijskih bolezni, ampak predvsem stopnja same bolezni ter da so težje alergijske reakcije pogostejše pri napredovalih atopijskih boleznih (42). Tako bi v nadaljevanju naše študije bilo smiselno, da bi opredelili tudi stopnjo posamezne pridružene atopijske bolezni in ne le njeno prisotnost, saj bi nam ta podatek morda boljše napovedal stopnjo alergijske reakcije na arašide. Ena izmed

omejitev naše raziskave je bila tudi ta, da smo se pri opredelitvi prisotnosti pridružene atopijske bolezni zanašali predvsem na heteroanamnestične podatke staršev, ki v več primerih niso vedeli, kakšno je trenutno stanje bolezni pri otroku. V prihodnje bi bilo smiselno te podatke pridobiti s pomočjo informacijskih sistemov v zdravstveni ustanovi in podatkov osebnih pediatrov.

V naši raziskovalni nalogi smo preučevali tudi vpliv alergij na druge prehranske in vdihane alergene na težo alergijske reakcije na arašide, vendar povezave nismo ugotovili. Preučevali smo tudi anamnezo alergije na druge oreščke, ki tudi ni bila povezana s težo alergijske reakcije na arašide v naši raziskovalni nalogi. Prav tako število prehranskih alergenov (na katere je bolnik senzibiliziran) ni bilo povezano s težo alergijske reakcije na arašide. V naši raziskavi je imelo 44 otrok (47.8%) pridruženo alergijo na druge oreščke. V raziskavi so Abrams in sodelavci poročali, da imajo otroci alergični na arašide večje tveganje za razvoj alergije na ostale drevesne oreščke (43). V multicentrični prospektivni študiji, ki je vključevala 159 otrok so ugotovili, da je 60.7% otrok imelo sočasno alergijo na arašide, drevesne oreščke in sezam (44). V drugi študiji Sesaki in sodelavci poročajo, da so otroci, ki so imeli alergijo na arašide pri starosti 1 leto, v 27 % razvili sočasno alergijo na drevesne oreščke pri starosti 6 let (45). Sicherer in sodelavci so v svoji študiji ugotovili, da je tveganje za razvoj potencialne alergije na arašide večje pri malčkih, ki imajo v anamnezi prisotno alergijo na mleko ali jajca (46). Glede na rezultate naše študije in podatke iz zgoraj navedenih študij lahko sklepamo, da ima prisotnost alergije na druge prehranske alergene vpliv na pojav alergije na arašide, vendar pa ne vpliva na težo alergijske reakcije.

Starost pri uvedbi arašidov in pri prvi reakciji na arašide nista bili povezani s težo alergijske reakcije na arašide v naši raziskovalni nalogi, kljub temu da bi glede na pregledano literaturo to pričakovali. Prav tako so bili arašidi pri preiskovancih, vključeni v študijo, uvedeni v prehrano relativno pozno (mediana starosti uvedbe pri preiskovancih z blago reakcijo 12 mesecev, pri zmerni reakciji 13 mesecev, pri anafilaksiji 13 mesecev) glede na smernice Evropske akademije za alergologijo in klinično imunologijo (ang. European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ki priporočajo uvedbo arašidov v prehrano dojenčkov med 4. in 6. mesecem v populaciji z visokim tveganjem za razvoj alergije na arašide (47). Relativno pozno uvajanje arašidov v prehrano naših preiskovancev lahko pojasnimo z nizkim deležem (16 %) alergije na arašide pri ostalih družinskih članih.

Arkwright in sodelavci so v nasprotju z našo raziskavo ugotovili, da je lahko eden izmed dejavnikov tveganja za težjo alergijsko reakcijo tudi pozno uvajanje arašidov v prehrano in izogibanje arašidov v otroštvu. Nakazali so tudi, da lahko izogibanje arašidov v otroštvu poveča tveganje za hujšo alergijsko reakcijo pri izpostavitvi že manjši količini arašidov (34). Tudi Vickery BP in sodelavci ter Glaumann in sodelavci so v svojih študijah navedli, da uvajanje hrane, ki vsebuje arašide, še posebej v prehrano mladih otrok, preprečuje in olajšuje klinično alergijo in zmanjša tveganje za prihodnjo anafilaksijo (48, 49). Čeprav v naši raziskavi nismo potrdili ugotovitev o povezavi med kasnim uvajanjem arašidov in večjo pogostnostjo težjih reakcij med otroci alergičnimi za arašide, pa morda relativno velik delež otrok z anafilaksijo v naši študiji vendarle posredno nakazuje možnost tovrstne povezave. Lahko, da je odsotnost tovrstne povezave v naši študiji posledica dejstva, da smo v Sloveniji še vedno zadržani do zgodnjega uvajanja arašidov (seveda v primerni obliki) v prehrano dojenčkov in da v naši študiji zato niti ni bilo otrok, pri katerih bi arašide v prehrano vključili med 4. in 6. mesecem, pač pa so bili pri večini otrok vključeni okrog 1. leta starosti, kar v tem primeru onemogoča študijo vpliva starosti ob uvedbi arašidov na težo bodoče alergije.

Ugotovili smo povezavo med količino zaužitih arašidov in stopnjo alergijske reakcije. Prav tako smo ugotovili povezavo med večjim številom prejšnjih alergijskih reakcij in anafilaksijo. Naše ugotovitve kažejo, da se lahko pri istem pacientu pojavijo alergijske reakcije različnih stopenj, odvisno tudi od količine zaužitih arašidov. V študiji Arkwright in sodelavcev so ugotovili, da anafilaksija med provokacijskim testiranjem z arašidi ni vedno korelirala s preteklo anamnezo težjih alergijskih reakcij in se lahko pri posameznem pacientu alergija pojavlja v različnih stopnjah, kar se ujema z rezultati naše študije (34).

Kožni vbodni test ni bil povezan s težo alergijske reakcije na arašide v naši raziskovalni nalogi. Santos in sodelavci so v nasprotju z našimi rezultati poročali, da je kožni vbodni test povezan s stopnjo alergijske reakcije in nižjim pragom za pojav alergijske reakcije na arašide med provokacijskim testiranjem (25). Arkwright in sodelavci pa so ugotovili majhno, vendar signifikatno povezanost med velikostjo kožnega vbodnega testa in pojavom anafilaksije med provokacijskim testiranjem (34). Vrednost celokupnih IgE in specifičnih IgE na celoten ekstrakt arašidov nista bili povezani s težo alergijske reakcije na arašide v naši raziskovalni nalogi. Summers in sodelavci v svoji študiji prav tako niso ugotovili povezave med celokupnimi in za arašide specifičnimi IgE ter resnostjo alergijske reakcije (42). Santos in sodelavci so poročali, da je specifični IgE proti

celotnim arašidom povezan s stopnjo alergijske reakcije in nižjim pragom za pojav alergijske reakcije na arašide med provokacijskim testiranjem (25).

V naši raziskovalni nalogi smo ugotovili povezavo ravni specifičnih IgE na Ara h2 in stopnjo alergijske reakcije. S tem smo delno potrdili ugotovitev Datema in sodelavcev, da je raven specifičnih IgE na Ara h2 neodvisen dejavnik tveganja za anafilaksijo pri odraslih s preobčutljivostjo na arašide; vendar v naši študiji nismo ugotovili pomembnih razlik v ravni specifičnih IgE na Ara h2 med skupinami z zmernimi in s hudimi alergijskimi reakcijami (39). Mediana ravni specifičnih IgE na Ara h2 je bila celo višja (čeprav ne pomembno) v naši skupini z zmerno reakcijo na arašide v primerjavi s pacienti z anafilaksijo. Optimalne mejna vrednost specifičnih IgE na Ara h2 za razlikovanje med anafilaksijo in manj hudimi reakcijami na arašide ni enostavno določiti. Vrednost 0.92 IU/mL, ki smo jo za ta namen določili s pomočjo krivulje ROC (ang. receiver operating characteristic) ima 90% občutljivost, vendar manj kot 50% specifičnost za napoved anafilaksije. Seveda si pri tem prizadevamo identificirati veliko večino otrok (90%), ki bi lahko imeli anafilaksijo ob zaužitju arašidov, četudi na račun nizke specifičnosti, kar pomeni, da več kot 50% otrok z vrednostjo specifičnih IgE na Ara h2 nad 0.92 IU/ml ob uživanju arašidov ne bo imelo anafilaksije.

Ta prag je še vedno precej višji od 0.35 IU/mL, kot predlagata Keet in sodelavci ter Nicolaeu in sodelavci, čeprav poročajo o podobni občutljivosti in nekoliko višji specifičnosti. Višjo mejno vrednost v naši študiji lahko razložimo z različnimi zasnovami študij, saj so Keet in sodelavci ter Nicolaeu in sodelavci določili mejno vrednost, ki bi razlikovala med klinično pomembnimi alergijskimi reakcijami in nedolžno senzibilizacijo medtem ko smo mi poskušali določiti mejno vrednost, ki bi razlikovala med anafilaksijo in blažjimi oblikami alergijskih reakcij na arašide (27, 50). Podobno študijo so izvedli tudi Martinet in sodelavci, ki so poročali, da so ravni sIgE na Ara h2 pod 0.44 IU/mL povezane z nizkim tveganjem za anafilaksijo pri otrocih, medtem ko so ravni nad 14 IU/mL povezane z visokim tveganjem za anafilaksijo (51). Naši rezultati se ujemajo s tistimi iz študije Santos in sodelavcev, ki so določili optimalno mejno vrednost sIgE na Ara h2 pri 1.4 IU/mL, ki razlikuje med hudimi in manj hudimi alergijskimi reakcijami na arašide med obremenitvenim provokacijskim testiranjem z arašidi. Santos in sodelavci so ugotovili tudi, da je test aktivacije bazofilcev (BAT) najboljši napovedni dejavnik za stopnjo alergijske reakcije in prag alergijske reakcije na arašide med provokacijskim testiranjem (25).

Da bi še povečali občutljivost testiranja ravni specifičnih IgE na Ara h2 za namen napovedovanja teže alergijske reakcije na arašide smo analizirali tudi vpliv razmerja specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide ter razmerja specifičnih IgE na Ara h2 / celokupni IgE na težo alergijske reakcije, vendar nismo ugotovili statistično značilne povezave. Grabenhenrich in sodelavci so v svoji študiji prišli do podobnih zaključkov in poudarili, da raven samih specifičnih IgE na Ara h2 ostaja najboljši napovedni dejavnik za stopnjo alergijske reakcije na arašide (52).

Pričakovali bi večji delež otrok alergičnih na arašide s predpisanim avtoinjektorjem adrenalina po anafilaksiji, saj je v smernicah Evropske akademije za alergijo in klinično imunologijo (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) priporočeno, da se avtoinjektor adrenalina predpiše vsem otrokom z alergijo na oreščke ali arašide (53). Nizek delež (po anafilaksiji samo nekaj več kot 50 %) pacientov, ki so jim predpisali avtoinjektor adrenalina, je mogoče razložiti s tem, da niso bili vsi otroci z alergijsko reakcijo na arašide ali celo anafilaksijo pregledani v ustrezni nujni službi ob samem dogodku. Pri nekaterih je huda alergijska reakcija ostala neprepoznana. Poleg tega nujne medicinske službe pogosto ne predpišejo avtoinjektorja adrenalina, dokler alergija ni dokazana.

Naša študija ima več omejitev. Glede stopnje alergijske reakcije smo se pri pomembnem deležu pacientov morali zanesti na heteroanamnezo, ki so jo podali skrbniki. Drugič, količina zaužitih arašidov in stopnja alergijske reakcije sta bili odvisni od okoliščin in sta se lahko razlikovali med alergijsko reakcijo, ki je bila sprožena med provokacijskim testiranjem in je bila ustrezno zdravljena, ter med nenamernim in nekontroliranim zaužitjem arašidov doma. Te omejitve v zasnovi študije smo poskušali nasloviti z izvajanjem provokacijskega testiranja pri vseh pacientih z blažjimi in zmernimi reakcijami, ki niso bile zabeležene v medicinski dokumentaciji ali kadar anamneza anafilaksije, ki so jo predstavili skrbniki in rezultati alergijskih testov niso bili skladni.

5 ZAKLJUČKI

Epidemiološke in klinične značilnosti otrok s preobčutljivostjo na arašide v naši raziskavi niso bile povezane s samo težo alergijske reakcije na arašide in z njimi ne moremo napovedovati anafilaksije. Po statistični obdelavi rezultatov smo ovrgli naša predvidevanja da bo pogostost anafilaksije večja pri otrocih dojenih manj kot 4 mesece, pri otrocih z družinsko anamnezo alergije na prehranske alergene, arašide in vdihane alergene. Prav tako smo ovrgli hipotezo, da bo pogostnost anafilaksije večja pri otrocih s pridruženimi atopijskimi boleznimi (atopijski dermatitis, astma, alergijski rinokonjunktivitis, anamneza težje alergijske reakcije na drug prehranski alergen), vendar bi bilo v nadaljnjem raziskovanju potrebno opredeliti tudi stopnjo posamezne pridružene atopijske bolezni in ne le njeno prisotnost.

Ovrgli smo tudi predvidevanja, da bo anafilaksija pogostejša pri otrocih z alergijo na druge oreščke in otrocih z alergijo na vdihane alergene, pri poznem uvajanju arašidov v prehrano, pri višji starosti ob prvi reakcij ter pri senzibilizaciji na več prehranskih alergenov. Potrdili pa smo predvidevanja, da bo pojavnost anafilaksije večja, pri večji količini zaužitih arašidov ob reakciji ter pri večjem številu alergijskih reakcij na arašide. Ovrgli smo predvidevanja glede nekaterih alergoloških diagnostičnih testov v povezavi z anafilaksijo, in sicer da se bo težja reakcija pojavila pri otrocih z večjim premerom urtike pri kožnem vbodnem testu, pri višjih krvnih vrednostih celokupnih IgE, specifičnih IgE za arašide ter pri višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / specifični IgE na arašide ter pri višjem razmerju specifični IgE na Ara h2 / celokupni IgE. Tako smo glede rezultatov standardnih testov za alergijo na arašide ugotovili, da je samo raven specifičnih IgE na Ara h2 šibko povezana z anafilaksijo, kar je potrdilo našo hipotezo.

Alergija na arašide je običajno trajna in predstavlja veliko vsakodnevno breme, ki negativno vpliva na kakovost življenja (2). V zadnjih nekaj desetletjih prevalenca predvsem v zahodnem svetu narašča (4). Pri otrocih lahko vodi do nepredvidljivih življenjske ogrožajočih reakcij, ki se lahko pri istem pacientu kažejo z različnimi stopnjam in jih težko napovemo z epidemiološkimi, s kliničnimi in z diagnostičnimi orodji, zato je na koncu naše raziskovalne naloge zelo pomembno poudariti, da se morajo ogroženi otroci in njihovi skrbniki naučiti prepoznati težje reakcije in ob njih ustrezno ukrepati. Potrebno je večje ozaveščanje tako s strani zdravstvenih delavcev kot tudi bolnikov o predpisu in uporabi avtoinjektorja adrenalina.

6 LITERATURA

1. Koren Jeverica A. Alergija na hrano In: Kržišnik C. et al. *Pediatrics*. Ljubljana: DZS, 2014. p. 275-277.
2. Finkelman FD. Peanut allergy and anaphylaxis. *Current Opinion in Immunology*. 2010;22(6):783-8. doi:10.1016/j.coi.2010.10.005
3. Celakovská J, Bukač J, Ettler K, Vaneckova J, Ettlerova K. Allergy to peanuts in atopic dermatitis patients 14 year or older and the association with food hypersensitivity, inhalant allergens, Asthma Bronchiale and rhinitis. *Indian Journal of Dermatology*. 2018;63(4):317. doi:10.4103/ijd.ijd_576_17
4. Abrams EM, Chan ES, Sicherer S. Peanut allergy: New advances and ongoing controversies. *Pediatrics*. 2020;145(5). doi:10.1542/peds.2019-2102
5. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan C-H, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*. 2016;71(9):1241-55. doi:10.1111/all.12924
6. Johnson J, Malinovschi A, Lidholm J, Petersson CJ, Nordvall L, Janson C, et al. Sensitization to storage proteins in peanut and hazelnut is associated with higher levels of inflammatory markers in asthma. *Clinical and Molecular Allergy*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12948-020-00126-5
7. Čelakovská J, Bukač J, Vaňková R, Krejsek J, Andrýs C. Peanuts allergy in atopic dermatitis patients, analysis of sensitization to molecular components. *Food and Agricultural Immunology*. 2021;32(1):221-36. doi:10.1080/09540105.2021.1911958
8. Košnik M, Štajer D, Blinc A, Buturović-Ponikvar J, Gubenšek J, Vilfan M et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. p. 1281-1283.
9. Simons FE. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2). doi:10.1016/j.jaci.2009.12.981
10. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to General

- Prevention Strategies. *Clinical & Experimental Allergy*. 2018;48(12):1584-93. doi:10.1111/cea.13287
11. Baseggio Conrado A, Patel N, Turner PJ. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(6). doi:10.1016/j.jaci.2021.03.048
 12. Sampson HA. Peanut allergy. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(17):1294-9. doi:10.1056/nejmcp012667
 13. Farbman KS, Michelson KA. Anaphylaxis in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(3):294-7. doi:10.1097/mop.0000000000000340
 14. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet*. 1977;309(8009):466-9. doi:10.1016/s0140-6736(77)91953-5
 15. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6). doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006
 16. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(1). doi:10.1016/j.jaci.2014.10.007
 17. Dua S, Dowe J, Foley L, Islam S, King Y, Ewan P, et al. Diagnostic value of tryptase in food allergic reactions: A prospective study of 160 adult peanut challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(5). doi:10.1016/j.jaip.2018.01.006
 18. Fellingner C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergologia et Immunopathologia*. 2014;42(6):544-52. doi:10.1016/j.aller.2014.05.002
 19. Mullins RJ, Camargo CA. Latitude, sunlight, vitamin D, and childhood food allergy/anaphylaxis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011;12(1):64-71. doi:10.1007/s11882-011-0230-7

20. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *Canadian Medical Association Journal*. 2016;188(15):1087-93. doi:10.1503/cmaj.160124
21. Pettersson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BM, Kollen BJ, Dubois AE. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy*. 2018;73(7):1532-40. doi:10.1111/all.13423
22. Koplin JJ, Perrett KP, Sampson HA. Diagnosing peanut allergy with fewer oral food challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(2):375-80. doi:10.1016/j.jaip.2018.11.010
23. Keet C, Plesa M, Szelag D, Shreffler W, Wood R, Dunlop J, et al. Ara h 2-specific IgE is superior to whole peanut extract-based serology or skin prick test for diagnosis of peanut allergy in infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(3). doi:10.1016/j.jaci.2020.11.034
24. Hemmings O, Du Toit G, Radulovic S, Lack G, Santos AF. Ara h 2 is the dominant peanut allergen despite similarities with Ara h 6. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(3). doi:10.1016/j.jaci.2020.03.026
25. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(2):344-55. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.035
26. Ruinemans-Koerts J, Brouwer ML, Schmidt-Hieltjes Y, Stevens P, Merkus PJFM, Doggen CMJ, et al. The indirect Basophil activation test is a safe, reliable, and accessible tool to diagnose a peanut allergy in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(5). doi:10.1016/j.jaip.2021.12.040
27. Keet CA, Johnson K, Savage JH, Hamilton RG, Wood RA. Evaluation of Ara h2 IgE thresholds in the diagnosis of peanut allergy in a clinical population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(1):101-3. doi:10.1016/j.jaip.2012.08.007
28. Setia M. Methodology series module 3: Cross-sectional studies. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(3):261. doi:10.4103/0019-5154.182410

29. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(9):803-13. doi:10.1056/nejmoa1414850
30. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The Skin Prick Test - European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(1):3. doi:10.1186/2045-7022-3-3
31. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. White Paper Peanut Allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on Molecular Component Diagnostics. *Allergo Journal International*. 2021;30(8):270-81. doi:10.1007/s40629-021-00190-6
32. Roberts G, Lack G, the Avon Longitudinal Study of Pa. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1291-6. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.038
33. Joseph CLM, Zoratti EM, Ownby DR, Havstad S, Nicholas C, Nageotte C, et al. Exploring racial differences in IgE-mediated food allergy in the WHEALS birth cohort. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;116(3). doi:10.1016/j.anai.2015.12.019
34. Arkwright PD, MacMahon J, Koplin J, Rajput S, Cross S, Fitzsimons R, et al. Severity and threshold of peanut reactivity during hospital-based Open Oral Food Challenges: An international multicenter survey. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(7):754-61. doi:10.1111/pai.12959
35. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(15):1435-43. doi:10.1056/nejmoa1514209
36. Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017;70(Suppl. 2):26-36. doi:10.1159/000457920
37. Abrams EM, Shaker MS, Chan ES, Brough HA, Greenhawt M. Prevention of food allergy in infancy: The role of maternal interventions and exposures during

- pregnancy and lactation. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023;7(5):358-66. doi:10.1016/s2352-4642(22)00349-2
38. Azad MB, Dharma C, Simons E, Tran M, Reyna ME, Dai R, et al. Reduced peanut sensitization with maternal peanut consumption and early peanut introduction while breastfeeding. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2020;12(5):811-8. doi:10.1017/s2040174420001129
39. Datema MR, Lyons SA, Fernández-Rivas M, Ballmer-Weber B, Knulst AC, Asero R, et al. Estimating the risk of severe peanut allergy using clinical background and IgE sensitization profiles. *Frontiers in Allergy*. 2021;2. doi:10.3389/falgy.2021.670789
40. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(8):813-9. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01200.x
41. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatrica*. 2007;94(6):689-95. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb01966.x
42. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(3). doi:10.1016/j.jaci.2007.12.003
43. Abrams EM, Sicherer SH. Tree Nut Introduction in a peanut-allergic child: To eat, to screen, or to avoid? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021;33(1). doi:10.1111/pai.13669
44. Brough HA, Caubet J-C, Mazon A, Haddad D, Bergmann MM, Wassenberg J, et al. Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter european study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(4):1231-9. doi:10.1016/j.jaci.2019.09.036
45. Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, Field MJ, Sawyer SM, McWilliam V, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts

- study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1). doi:10.1016/j.jaci.2017.05.041
46. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Burks AW, Liu AH, Jones SM, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study (CoFAR) of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5). doi:10.1016/j.jaci.2010.02.038
47. Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021; doi:10.1111/pai.13496
48. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(1). doi:10.1016/j.jaci.2016.05.027
49. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Nilsson C. Oral Peanut Challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PLoS ONE*. 2013;8(1). doi:10.1371/journal.pone.0053465
50. Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2011;11(3):222-8. doi:10.1097/aci.0b013e32834656c2
51. Martinet J, Couderc L, Renosi F, Bobée V, Marguet C, Boyer O. Diagnostic value of antigen-specific immunoglobulin e immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 peanut components in child food allergy. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;169(4):216-22. doi:10.1159/000446181
52. Grabenhenrich L, Lange L, Härtl M, Kalb B, Ziegert M, Finger A, et al. The component-specific to total IgE ratios do not improve peanut and hazelnut allergy diagnoses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(6). doi:10.1016/j.jaci.2016.01.043

53. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2021;77(2):357-77. doi:10.1111/all.15032

7 ZAHVALE

Največja zahvala gre najinemu mentorju izr. prof. dr. Vojku Bercetu, dr. med. Zahvaljujeva se mu za vso pomoč, potrpežljivost, napotke, spodbudo pri izdelavi raziskovalne naloge ter za navdušenje za raziskovalno delo, ki nama ga je predal.

Hvala Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru za ponujeno priložnost raziskovanja.

Hvala osebju Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, za pomoč pri pridobivanju podatkov. Hvala tudi vodstvu klinike, ki je omogočilo izvedbo raziskave. Hvala vsem bolnikom in njihovim skrbnikom za sodelovanje v raziskavi.

Hvala tudi najinim bližnjim za vsestransko podporo.

8 ENOTE IN OKRAJŠAVE

OAS - oralni alergijski sindrom

NORA (Network for online-registration of anaphylaxis)

PT - provokacijsko testiranje

BAT - test aktivacije bazofilcev

sIgE - specifični imunoglobulini razreda E

IgE - imunoglobulini razreda E

>, <, = - večje, manjše, je enako

IQR - interkvartilni razmik

rAra h 2 - rekombinantna determinanta arašida

UKC - univerzitetni klinični center

ROC (ang. receiver operating characteristic)

AH - antihistaminik

KS - kortikosteroid