

Conference Paper

SUVREMENI POGLEDI NA ALERGIJSKE BOLESTI

Božica KANCELJAK-MACAN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

Primljeno u veljači 2004.

Alergijske bolesti rastući su zdravstveni problem u industrijski razvijenim zemljama, ali i u zemljama u razvoju, i to osobito u djece i mlađih odraslih osoba te se smatraju bolestima moderne civilizacije. Populacijska istraživanja pokazala su kumulativnu prevalenciju alergijskih bolesti u djetinjstvu od 25-30 %, uključujući alergijski rinokonjunktivitis, astmu i dermatitis. Uzroci porasta alergijskih bolesti još nisu sasvim razjašnjeni. Hipotetskim rizičnim čimbenicima smatraju se: nasljedna predispozicija, izloženost alergenima, onečišćenja okoliša, smanjena stimulacija imunskog sustava u ranim razvojnim stadijima i suvremeni način života. Prema postojećim saznanjima alergijske bolesti treba tretirati kao općenit poremećaj zdravlja. One se mogu javiti u bilo koje doba života, u različitim organima istodobno ili u različite vremenskom slijedu, dugotrajna su tijekom i zahtijevaju kompleksnu medicinsku skrb. Značajno utječu na kvalitetu života i smanjenje radne sposobnosti oboljelih te su veliko socioekonomsko opterećenje za pojedinca i društvo. U ovom prikazu iznesena su neka suvremena stajališta i dileme s gledišta epidemiologije, patogeneze, dijagnostike, liječenja i prevencije alergijskih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: *alergeni, atopija, IgE-protutijela, patch kožni test, prevencija alergije, prick kožni test, specifična imunoterapija*

Učestalost alergijskih bolesti, osobito rinokonjunktivitisa, astme i egzem/dermatitisa u izrazitu je porastu osobito u osoba rođenih nakon 1960. godine. Uzroci ovog porasta, kao i patogeneza bolesti, još nisu dovoljno razjašnjeni. Smatra se da će spoznaji o etiopatogenezi bolesti pridonijeti istraživanja čimbenika koji utječu na ontogenezu i sazrijevanje imunskog sustava u ranim razvojnim stadijima (prenatalno i postnatalno), zatim istraživanja uloge okoliša i načina života te interakcije čimbenika okoliša i nasljedne predispozicije za nastanak bolesti. Alergijske su bolesti dugotrajna tijekom. U svom prirodnom tijeku pokazuju karakterističan slijed: senzibilizaciju, a zatim manifestaciju simptoma, koji se javljaju u određeno doba života, perzistiraju godinama, često s tendencijom spontane remisije sa starenjem. Alergijske bolesti zahtijevaju kompleksnu medicinsku skrb. Troškovi liječenja tih bolesti stalno rastu. Gotovo polovina troškova odnosi se samo

na liječenje astme. Osim toga alergijske bolesti značajno narušavaju kvalitetu života, smanjuju radnu sposobnost, broj radnih dana odraslih i školskih dana djece te su veliko socioekonomsko opterećenje za pojedinca i društvo. Zbog toga su mnoga suvremena istraživanja usmjerena na poboljšanje dijagnostičkih metoda, metoda liječenja i mjera prevencije.

U ovom prikazu iznesena su neka suvremena stajališta i dileme s gledišta epidemiologije, patogeneze, dijagnostike, liječenja i prevencije alergijskih bolesti.

PREVALENCIJA I DISTRIBUCIJA BOLESTI

Mnogobrojna dosadašnja epidemiološka ispitivanja alergijskih bolesti bila su usmjerena na utvrđivanje učestalosti i distribucije u populaciji te na determinante i prirodni tijek bolesti (1-3).

Kumulativna prevalencija alergijskih bolesti u djetinjstvu iznosi 25-30 %, prevalencija astme 7-10 %, rinokonjunktivitisa i atopijskog egzema/dermatitisa 15-20 % (4). Međunarodno populacijsko istraživanje - ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) započeto je 1991. god. i provedeno u glavnim područjima svih kontinenata, a provodilo se u dvije faze. U prvoj fazi ispitivana je prevalencija i težina simptoma astme, rinitisa i egzema u dvije dobne skupine djece: 6-7 i 13-14 godina. Rezultati su pokazali veliku varijaciju utvrđene prevalencije i težine tih stanja između kontinenata, pojedinih zemalja, čak i između pojedinih područja jedne zemlje. Prevalencija simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa u dobi od 13 do 14 godina kreće se od 1,4 do 39,7 %, egzema 0,3-20 %, sviranja u prsima 3,0-32,8 %. Najviša prevalencija simptoma astme u posljednjih 12 mjeseci u odnosu na vrijeme ispitivanja utvrđena je u Australiji i na Novom Zelandu (29,7 %, raspon 24,7-33,5 %), a najniža u najjužnijem području Azije (6,6 %, raspon 1,6-17,8 %). Visoka i niska prevalencija alergijskih i astmatskih simptoma nije pokazala očekivanu povezanost s industrijalizacijom. Druga faza započeta je 1998. godine. Provodi se u manjem broju selekcioniranih centara i usmjerena je na ispitivanje utjecaja različitih čimbenika, npr. nasljednih, okolišnih, terapijskih, životnih navika, na utvrđene varijacije u prevalenciji i težini navedenih bolesti (5).

Uzroci porasta alergijskih bolesti još nisu poznati. Promjene u prevalenciji unutar zadnjih desetljeća, utvrđene geografske varijacije i rezultati migracijskih istraživanja upućuju na veći utjecaj okoliša nego genskih mutacija, odnosno promjena u genskoj osjetljivosti za alergijske bolesti. Postavljeno je nekoliko hipoteza, kojima se nastoji objasniti porast učestalosti alergijskih bolesti, no tumačenja su još i sad kontroverzna, pa za sada govorimo samo o hipotetskim rizičnim čimbenicima za nastanak alergijskih bolesti (6, 7).

Nasljedna sklonost

Utvrđeno je češće pojavljivanje alergijskih bolesti u oba monozigotna blizanca (50 %) nego u oba dizigotna blizanca (35 %), kao i češće pojavljivanje ovih poremećaja u obiteljima s pozitivnom anamnezom za alergiju (8). Ispitivanja su pokazala povezanost između nekih kromosomskih regija obilježenih genskim markerima i IgE-antitijela, npr. kromosomske regije

5q 23-31 s ukupnim IgE (9), 12q s ukupnim IgE i astmom (10), D12S 379 s visokom razinom IgE u prve tri godine života (11). Ti podaci pokazuju da je nasljedna sklonost razvoju alergijskih reakcija nedvojbeno. Međutim ona je izolirano nedostatna za razvoj bolesti. Pozitivnom obiteljskom anamnezom ne može se nakon rođenja identificirati većina prospektivno aficirane djece.

Iz dosadašnjih istraživanja može se zaključiti da su alergijske bolesti genski heterogeni poremećaji te da su pojedini fenotipovi vjerojatno rezultat poligenskog nasljeđa i kompleksne interakcije između gena i čimbenika okoliša (12).

Ekspozicija alergenima

Makroklimatske i mikroklimatske promjene, razvitak industrijske tehnologije i moderni način života doveli su do promjena u vanjskom i unutarnjem okolišu. Time je došlo i do promjena u broju i vrsti izvora alergena. U stalnom su porastu izvori alergena koji potječu od biljaka, životinja i insekata. Dostupna hrana nije više samo iz regije u kojoj se živi, nego i iz raznih udaljenih dijelova svijeta. Upotreba kemikalija u stalnom je porastu u radnom, ali i u kućnom okolišu zbog uporabe sredstava za čišćenje, osobnu higijenu i uljepšavanje. Značajni izvor alergena su također lijekovi, čija je upotreba u stalnom porastu (2, 13, 14).

Onečišćenja okoliša (vanjskog, unutarnjeg, radnog)

Mišljenje o utjecaju polutanata na pojavu alergijskih bolesti je kontroveržno. Smatra se da polutanti ne djeluju kao alergeni, nego da potpomažu njihovo djelovanje. Međutim, mehanizam djelovanja polutanata nije razjašnjen; ne zna se da li oni morfološki mijenjaju alergene, ili modificiraju imunosni odgovor. S pojavom alergijskih bolesti povezuje se tzv. tip II onečišćenja zraka, koji sadržava NO_x, O₃, lebdeće organske čestice, vrlo sitne krute čestice promjera manjeg od 2,5 μm. Ovaj tip onečišćenja stvaraju izvori u vanjskom i unutarnjem okolišu, a karakterističan je za velike gradove. Povezanost pojave alergijskih bolesti i astme s izloženošću aktivnom i pasivnom pušenju dokumentirana je brojnim istraživanjima. Pušenje duhana tijekom trudnoće 2-5 puta povećava rizik od nastanka egzema i astme u djece. Utvrđene su značajno više vrijednosti IgE-protutijela u pušača nego u nepušača, a osobito u muškaraca (2, 15).

Smanjena stimulacija imunskog sustava – "higijenska teorija"

Jednim od hipotetskih uzroka porasta alergijskih bolesti smatra se u novije vrijeme smanjena stimulacija imunskog sustava tijekom kritičnog perioda razvoja, nazvana "higijenska teorija". Bakterijske infekcije u ranom djetinjstvu induciraju imunski odgovor, koji prevenira nastanak alergijskih reakcija. U industrijski razvijenim zemljama smanjeno je obolijevanje od bakterijskih i parazitaranih zaraznih bolesti u ranom djetinjstvu zbog poboljšana higijenskog standarda, što dovodi do poremećaja u ravnoteži citokinskog profila pomoćničkih limfocita Th1 i Th2. Mnogi mikrobi stimuliraju Th1-imunosni odgovor, što dovodi do supresije Th2-imunosnog odgovora (2, 16). Imbalans interleukina 4 (IL-4) i interferona gama (IFN- γ) može dovesti do abnormalne produkcije IgE-protutijela, a time i raznih medijatora, koji uzrokuju alergijske simptome. Smanjena sposobnost limfocita da stvaraju IFN- γ smatra se u neonatalnom periodu značajno povezanom sa sklonošću nastanku alergijske senzibilizacije i kasnije alergijske bolesti (17).

Načih života i navike

Istraživanja su pokazala povezanost pojave alergijskih bolesti sa suvremenim načinom života, koji obilježavaju prekomjerni boravak u unutrašnjim skućenim, slabo ventiliranim prostorima i do 23 sata na dan, zatim promijenjene prehranbene navike, osobito u odnosu na masne kiseline i antioksidanse, smanjena fizička aktivnost te povećana izloženost stresu. Pojava alergijskih bolesti povezuje se i s poboljšanjem socioekonomskih uvjeta života, smanjenim brojem članova obitelji, starijom životnom dobi majki u obitelji (2, 7).

PRIRODNI TIJEK BOLESTI

Karakteristika alergijskih bolesti je da se razvijaju i mijenjaju tijekom života. Simptomi se mogu javiti u bilo kojem organu ili sustavu u bilo koje doba, a njihov intenzitet slabi sa starenjem. Način pojave alergijskih bolesti nije konstantan u različitim osoba. U novorođenčeta nisu primijećeni klinički simptomi alergijskih bolesti. Također se standardnim laboratorijskim metodama u toj dobi ne može izmjeriti povišena razina specifičnih IgE-protutijela na nutritivne i/ili inhalacijske alergene, iako se smatra da je produkcija IgE-protutijela moguća od

11. tjedna trudnoće (12, 18). Tijekom prvih mjeseci života najprije nastaje povećana produkcija specifičnih IgE-protutijela na kravlje mlijeko i kokošje jaje, što se klinički manifestira dermatitisom. Kasnije, između 1. i 11. godine života razvija se senzibilizacija na inhalacijske alergene iz vanjskog i unutrašnjeg okoliša ovisno o intenzitetu izloženosti, a klinički se manifestira respiratornim simptomima (1, 12).

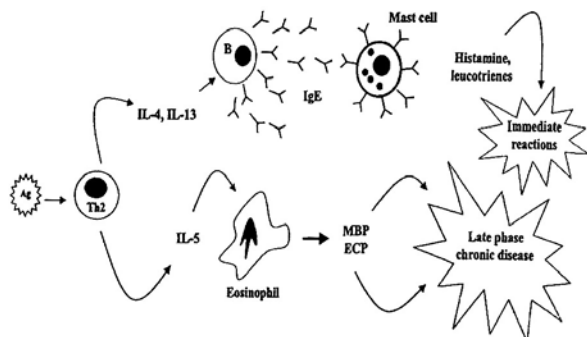
Epidemiološka ispitivanja su pokazala da većina alergijskih bolesti počinje u djetinjstvu te da vrsta i način progresije alergijskih bolesti nisu konstantni. Kod nekih senzibiliziranih osoba javlja se samo jedna bolest, npr. konjunktivitis, rinitis, astma ili kožna alergija, dok se kod drugih istodobno manifestira različita kombinacija navedenih bolesti, ili pak u iste osobe jedna bolest progredira u drugu. Danas još nije dovoljno razjašnjeno u kojem je opsegu prisutna senzibilizacija drugih tkiva i/ili organa u osoba s manifestacijom jedne alergijske bolesti. Osoba s određenom alergijskom manifestacijom može reagirati nakon izloženosti (provokacije) inkriminiranom alergenu u asimptomatskom organu. To može značiti da je u senzibilizirane osobe primijenjena adekvatna doza alergena, što općenito potvrđuje npr. pozitivan kožni test, zatim pozitivan konjunktivalni test u respiratornoj alergiji ili pozitivan bronhalni test u alergijskome rinitisu. Sve to upućuje na to da alergolozi trebaju imati učinkovitiji i jedinstveniji pristup alergičnoj osobi, a ne samo alergijskoj bolesti, odnosno simptomatskom organu (19).

PATOGENEZA

Patogeneza alergijskih bolesti nije dovoljno razjašnjena, iako su spoznaje o patogenetskim mehanizmima zadnjih desetljeća značajno napredovale. Alergijskim bolestima zajednička je kompleksna upalna reakcija regulirana kompliciranim imunskim reakcijama; ona počinje prepoznavanjem alergena, a završava celularnim i humoralnim efektorskim funkcijama, koje uzrokuju oštećenja i pojavu bolesti. Konačna klinička slika ovisi o mjestu gdje se događa interakcija alergena i stanica imunskog sustava, a nastali simptomi posljedica su upale i odgovarajuće hiperreaktivnosti kože i sluznica (19). Pri tome je potrebno razlikovati dva potpuno različita fenomena, a to su alergijska senzibilizacija i pojava kliničkih simptoma, odnosno ekspresija bolesti (17). Naime, senzibilizacija može i ne mora

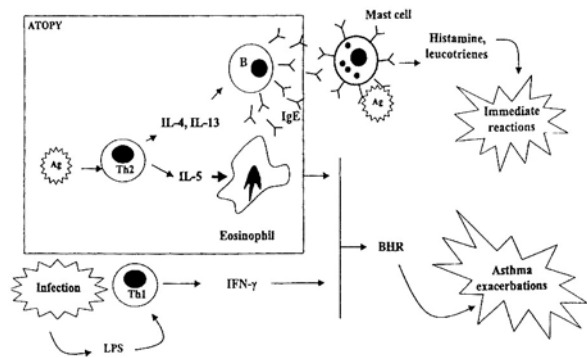
biti relevantna za pojavu simptoma. Simptomi mogu varirati od lokalnih do generaliziranih, čak i do pojave anafilaksije.

Stvaranje IgE-protutijela glavno je obilježje alergijskih bolesti. Pomoćnički limfociti T (Th), i to Th2-citokinskog profila promoviraju stvaranje IgE-antitijela s posljedičnim angažiranjem upalnih stanica. Alergijska upala nastaje ulaskom alergena u organizam i aktivacijom pomoćničkih limfocita Th2, što dovodi do stvaranja IgE-protutijela, posljedičnog oslobađanja vazoaktivnih i bronhoaktivnih medijatora i razvoja rane alergijske reakcije. Aktivacija Th2-stanica dovodi i do aktivacije eozinofila, a time do razvoja kasne alergijske reakcije (slika 1). Istraživanja su pokazala da



Slika 1 Th2-imunski odgovor i alergijske reakcije (20)
Ag = alergen, MBP= glavni bazični protein, ECP=eozinofilni kationski protein

Th2-konceptija upale, nužna za indukciju alergijske reakcije, ne može potpuno objasniti alergijsku upalu u astmi. Izloženost astmatičara infekciji aktivira pomoćničke limfocite Th1, što dovodi do produkcije INF- γ s posljedičnim porastom bronhalne reaktivnosti i pojave simptoma bolesti (slika 2). Značaj i odnos Th1 i Th2-konceptije upale u alergijskim bolestima nisu dovoljno razjašnjeni. Isti čimbenik, koji aktivacijom



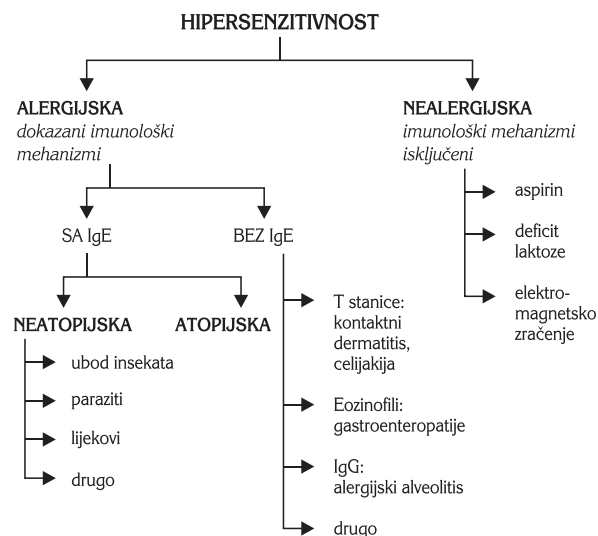
Slika 2 Th2 i Th1-imunski odgovor i alergijske reakcije (20)
Ag = alergen, BHR = bronhalna hiperreaktivnost, LPS = lipopolisaharid

Th1-stanica može djelovati povoljno prevencijom nastanka alergijskih reakcija, u senzibiliziranih osoba može imati suprotni učinak i uzrokovati egzacerbaciju bolesti (17, 20, 21).

Vrijeme nakon rođenja dominantno je za Th2-aktivnost s rezultirajućim stvaranjem IgE i IgG-antitijela kao odgovor na izloženost alergenima. U progresu su studije o primjerima sazrijevanja T-stanica u djece i evaluacija kako to utječe na nastanak alergije. Istodobna istraživanja čimbenika osjetljivosti domaćina i utjecaja okolišne ekspozicije na odabir (selekciju) procesa imunostne memorije vjerojatno će pridonijeti osvjetljavanju patogeneze alergijskih poremećaja (2).

NOVA REVIZIJA NOMENKLATURE ZA ALERGIJU

Na osnovi suvremenih saznanja o mehanizmima koji pokreću i posreduju alergijske reakcije, grupa eksperata EAACI objavila je 2001. god. reviziju klasifikacije i nomenklature za alergiju neovisnu o ciljnom organu i dobi bolesnika (21). Neke najčešće definicije osnovnih pojmova su promijenjene ili dopunjene, a neka terminologija je izbačena iz upotrebe. Revidirana klasifikacija alergije prikazana je na slici 3. Hipersenzitivnost je najširi pojam koji se odnosi na objektivno reproducibilne simptome ili znakove izazvane izložnošću osobe definiranim stimulusima u dozi koju normalne osobe toleriraju. Može biti alergijska i nealergijska ovisno o tome da li se mogu ili ne mogu dokazati imunološki mehanizmi. Alergija je hipersenzitivna reakcija izazvana



Slika 3 Revidirana klasifikacija alergije (21)

imunološkim mehanizmima, a dijeli se na alergiju kod koje se mogu (IgE-alergija) i ne mogu dokazati IgE-protutijela (ne IgE-alergija). Alergija s dokazanim IgE-protutijelima dijeli se na neatopijsku i atopijsku. Izmijenjena je i dopunjena definicija atopije, koja glasi: "Atopija je osobna ili obiteljska sklonost stvaranju IgE-antitijela kao odgovor na niske doze alergena, obično proteina i prisutnost tipičnih simptoma astme, rinitisa, konjunktivitisa i egzema/dermatitisa". U skladu s time alergijske bolesti: rinitis, konjunktivitis, astma, sindrom atopijskog egzema/dermatitisa, urtikarija, kontaktni egzem/dermatitis, reakcije na hranu, lijekove, otrov insekata i anafilaksija klasificiraju se kao alergijski i nealergijski oblici bolesti, a alergijski na one s dokazanim IgE-protutijelima i one bez njih. Navedeni nazivi su prema novoj terminologiji izbačeni iz upotrebe:

"extrinsic" i "intrinsic" astma,
egzozena i endogena astma,
anafilaktoidna reakcija,
idiosinkrazija,
endogeni egzem,
eksudativni egzem,
prurigo Besnier,
astma-egzem,
pseudotalergija,
neurodermitis,
neurodermatitis.

Nazivi u skladu s novom terminologijom jesu:

prick test pozitivne osobe,
IgE senzibilizirane osobe,
intermitentni alergijski rinitis,
perzistentni alergijski rinitis,
sindrom atopijskog egzema/dermatitisa,
kontaktni egzem/dermatitis.

Važno je istaknuti da osobe s izolirano pozitivnim kožnim testom i/ili povišenom razinom IgE-protutijela, a bez relevantne simptomatologije nisu atopičari, nego "prick test-pozitivne osobe", odnosno "IgE-senzibilizirane osobe". Umjesto "sezonski alergijski rinitis" uveden je naziv "intermitentni alergijski rinitis", a umjesto "trajni alergijski rinitis" uveden je naziv "perzistentni alergijski rinitis". "Sindrom atopijskog egzema/dermatitisa" novi je naziv za "atopijski dermatitis", jer se radi o bolesti, čije je obilježje opći kronični upalni poremećaj u koži uvjetovan mnogim čimbenicima. Umjesto "alergijski kontaktni dermatitis" uveden je naziv "kontaktni egzem/dermatitis".

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

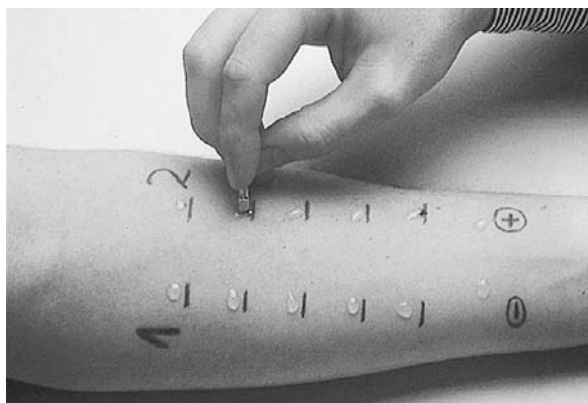
Dijagnostika alergijskih bolesti posredovanih IgE-protutijelima bazira se na: anamnezi, kožnom testiranju, mjerenju specifičnih IgE-protutijela i provokacijskim testovima, a profesionalnih alergijskih bolesti dodatno na kliničko-toksikološkom mišljenju o zdravstvenim učincima tvari u radnom okolišu i mjerenju razine alergena u radnom okolišu.

Anamneza

Zbog do sada navedenih karakteristika alergijskih bolesti, alergološka anamneza je opsežan i vremenski zahtjevan postupak, koji je, međutim, primaran i nezaobilazan u dijagnostici bolesti. U anamnezi je potrebno registrirati sve simptome koje pacijent navodi, njihovu učestalost, težinu i vrijeme pojavljivanja, da li se javljaju povremeno ili su trajno prisutni, koji ih čimbenici izazivaju ili pogoršavaju, kakav je utjecaj životnih navika, spavanja, boravka u školi i hobija na njihov nastanak, postoji li preosjetljivost na neku hranu, lijekove, ubode insekata, kakvi su učinci dosadašnjeg liječenja, koji izvori alergena postoje u kući, je li pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza za rinitis, astmu i egzem, koje zdravstvene tegobe pacijent smatra dominantnima (21, 23). Također je potrebno prikupiti anamnestičke podatke o zdravstvenim tegobama uvjetovanim profesionalnom ekspozicijom na sadašnjim i bivšim poslovima, vremenu pojavljivanja simptoma prilikom zapošljavanja na određeno radno mjesto, promjeni simptoma tijekom radnog dana, tjedna, vikenda ili promjene zanimanja, zatim podatke o radnom procesu, izvorima alergena te rizičnim kemijskim, fizikalnim i biološkim agensima u radnom okolišu (24).

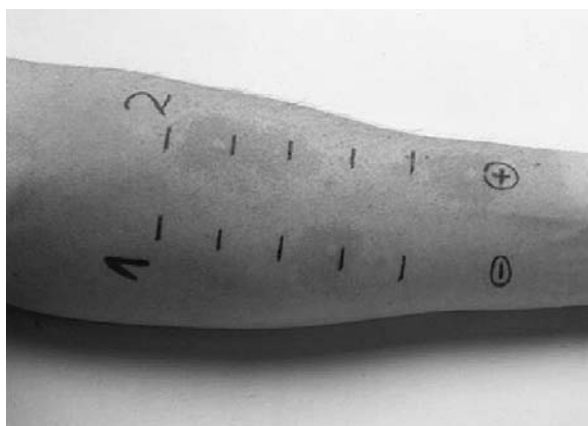
Kožno testiranje

Prisutnost IgE-protutijela na alergene iz okoliša dokazuje se kožnim testiranjem i kvantitativnim mjerenjem u serumu. Kožno testiranje je najstarija i još i sad suverena metoda u dijagnostici alergijskih bolesti. Tijekom vremena usavršavala se standardizacija pribora, priprava za testiranje i postignut je konsenzus za očitavanje i evaluaciju kožne reakcije, što je pridonijelo specifičnosti i senzitivnosti metode. Suvremeni izbor metoda za kožno testiranje je *prick* kožni test (test ubodom) te *prick-prick* kožni test i *patch* test (test krpicom).



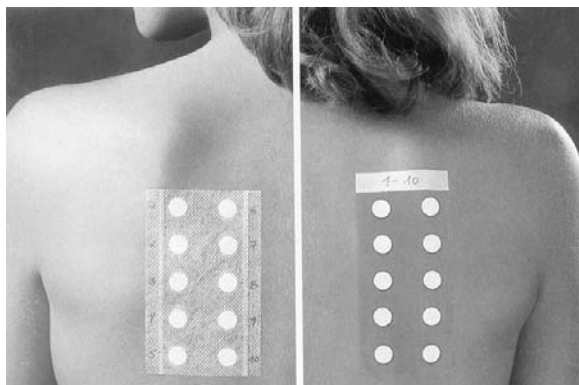
Slika 4 Izvođenje prick kožnog testa

Prick kožni test (test ubodom) izvodi se standardiziranom alergološkom lancetom, na standardizirani način (slika 4). Preporuka je EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) da se za rutinska testiranja rabe standardizirani pripravci poznate biološke aktivnosti izražene u definiranim biološkim jedinicama. Obavezno je istodobno testiranje referentnim otopinama: histamin-hidrokloridom u koncentraciji 10 mg/mL, kao kontrolom pozitivne kožne reakcije i puferskom otopinom (50 %-tni glicerol u fosfatnome pufetu), kao kontrolom negativne kožne reakcije. Kožna reakcija očitava se 15-20 minuta nakon unošenja alergenskog pripravka u kožu mjerenjem najvećeg promjera nastale urtike u mm ili mjerenjem površine urtike u mm² (slika 5). Kriterij za pozitivnu kožnu reakciju je promjer urtike 3 mm i više ili površina urtike 7 mm² i više, ako je reakcija na otopinu histamina u navedenoj koncentraciji pozitivna (nastala je urtikarijska reakcija), a na pufersku otopinu je negativna (bez urtikarijske reakcije) (22, 23, 25). Nema donje dobne granice za primjenu prick kožnog testa (23).



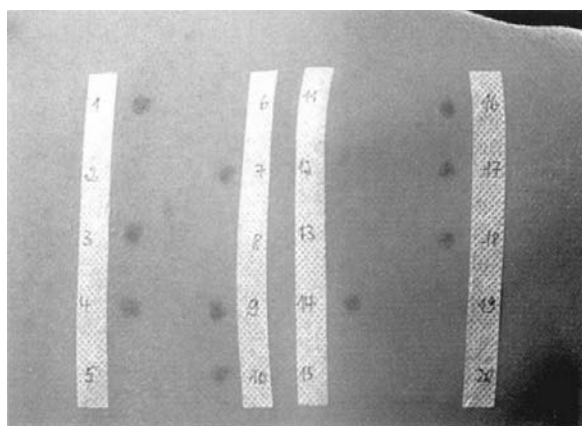
Slika 5 Pozitivne kožne reakcije u prick kožnom testu

Prick-prick test izvodi se na isti način, samo se kao alergen rabi svježa hrana. Alergološka lanceta prvo se ubode u svježu hranu, a zatim u kožu. Očitavanje i evaluacija testa su isti kao i kod prick kožnog testa (22).



Slika 6 Izvođenje patch kožnog testa

Patch test (test krpicom) izvodi se na standardizirani način primjenom standardiziranih komercijalno dostupnih traka (slika 6) na koje se nanose također komercijalno dostupni pripravci najčešćih kontaktnih alergena (tvari s kojima koža dolazi u običnom životu najčešće u kontakt), pripremljenih standardiziranim postupkom u koncentracijama preporučenim od međunarodne skupine eksperata za istraživanje kontaktnog dermatitisa - EECDRG (The European Environmental and Contact Dermatitis Research Group) i ICDRG (The International Contact Dermatitis Research Group) (26, 27). Za rutinsko testiranje rabi se internacionalno dogovoreni izbor takvih pripravaka poznat pod nazivom europska standardna serija (tablica 1). Trake s alergenskim pripravcima skidaju se nakon 48 sati, a očitavanje kožne reakcije obavlja se 48 i 72 sata nakon postavljanja na kožu. Kožna



Slika 7 Pozitivne kožne reakcije u patch kožnom testu

reakcija se evaluira prema prihvaćenim kriterijima (28): 0 = negativna reakcija, + = eritem/edem, ++ = eritem/edem uz pojedinačne papule i vezikule, +++ = brojne papule i vezikule, IR = iritativna reakcija (slika 7). Pridržavanje navedenih međunarodno prihvaćenih metodologija kožnog testiranja i kriterija za evaluaciju kožnih reakcija nužno je u rutinskom kliničkom radu kako bi se rezultati kožnog testiranja mogli uspoređivati i biti pouzdani dijagnostički postupci.

Tablica 1 *Europska (EEDRG) i internacionalna (ICDRG) standardna serija kontaktnih alergena*
 Navedene koncentracije su u vazelinu kao matriksu, ako nije drugačije navedeno.
 • EEDRG=European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (26)
 •• ICDRG=International Contact Dermatitis Research Group (27)

| KONTAKTNI ALERGENI | KONCENTRACIJA (%) | |
|---------------------------------|-------------------|-------|
| | EEDRG | ICDRG |
| Kalijev dikromat | 0,5 | 0,5 |
| Neomicin-sulfat | 20,0 | 20,0 |
| Smjesa tiuram spojeva | 1,0 | 1,0 |
| Parafenilen-diamin | 1,0 | 1,0 |
| Kobaltov klorid | 1,0 | 1,0 |
| Benzokain | 5,0 | 5,0 |
| Formaldehid | 1,0 (u vodi) | - |
| Kolofonij | 20,0 | 20,0 |
| Clioquinol | 5,0 | 5,0 |
| Peruvijanski balzam | 25,0 | 25,0 |
| Antioksidansi za gumu | 0,1 | - |
| Lanolin | 30,0 | 30,0 |
| Smjesa merkaptos spojeva | 2,0 | 1,0 |
| Epoksidne smole | 1,0 | 1,0 |
| Smjesa parabena | 16,0 | 16,0 |
| P-4-butilfenolformaldehid smola | 1,0 | 1,0 |
| Smjesa mirisa | 8,0 | 8,0 |
| Kvaternium 15 | 1,0 | 2,0 |
| Niklov sulfat | 5,0 | 2,5 |
| Katon CG | 0,01 (u vodi) | 0,01 |
| 2-merkaptobenzotiazol | 2,01 | 1,0 |
| Primin | 0,01 | 0,01 |

Alergenski pripravci za kožno testiranje

Pripravci za prick kožni test. Izraz "alergen" može se odnositi na izvor alergena ili na pročišćene proteine potpuno ili djelomično poznate kemijske strukture i biološke aktivnosti. Kao alergenski pripravci za dijagnostičke i terapijske svrhe rabe se vodeni ekstrakti

iz izvornog materijala, koji su prvobitno sadržavali alergenske i nealergenske proteine u nepoznatim koncentracijama, ugljikohidrate, niskomolekularne tvari kao što su histamin i imunosupresivne komponente. Alergenska aktivnost takvih pripravaka je varijabilna. Izražava se težinsko-volumnim omjerom ekstrakta i otapala (w/v= weight/volume), izmjerenim proteinskim dušikom (PNU/mL = Protein Nitrogen Units/ml; 1 PNU =0,01 µg proteinskog dušika) ili za ekstrakte peluda Noonovim jedinicama (1 Noona jedinica = ekstrakt od 1 µg peluda). Za ekstrakte iz kompleksnih izvornih materijala ovakav način standardizacije pripravka je neprikladan, jer ne izražava biološki potencijal. Zbog toga je uvedena biološka standardizacija pripravaka (IUIS/WHO= International Union of Immunological Societies/ World Health Organization), kojom se alergenska potentnost može određivati metodama *in vitro* (tehnik koje mjere reaktivnost IgE-protutijela) i kožnim testiranjem *in vivo* (direktno mjerenje alergogene potentnosti u koži senzibiliziranih osoba), a izražava se u IU/mL (International Units/mL), BU/mL (Biologic Units/mL; rabe se u Europi) i AU/mL (Allergy Units/mL; rabe se u Sjedinjenim Američkim Državama) (1, 22). Pripravci za *prick* kožno testiranje obično su vodeni ekstrakti iz prirodnog izvornog materijala, priređeni kao otopine u 50 %-tnom glicerolu kao stabilizatoru obilježeni navedenim jedinicama biološke aktivnosti.

Daljnji napredak u pročišćavanju i standardizaciji alergenskih pripravaka omogućila je kemijska karakterizacija i identifikacija alergogenih determinanta, što je omogućilo izražavanje u apsolutnim jedinicama (µg/mL, zatim utvrđivanje stupnja homologije s poznatim proteinima i njihovu biološku funkciju u organizmu (hidrolitički i nehidrolitički enzimi, inhibitori enzima, proteini koji vežu kalcij i lipokaline, regulatorni proteini). Dogovorena je međunarodna nomenklatura definiranih alergenskih determinanta (IUIS/WHO), prema kojoj su prva tri slova od latinskog imena roda, četvrto slovo od latinskog imena vrste koja je izvor alergena, dok arapski broj označava redoslijed izolacije proteina ili njegovu kliničku važnost, npr. *Der p 1* označava cistein proteazu iz grinje *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Der f 1* cistein proteazu iz *Dermatophagoides farinae*, *Eur m 1* iz *Euroglyphus maynei*; *Api m 1* označava fosfolipazu A2 iz otrova pčele *Apis mellifera*. Alergenske komponente vežu mjerljivu količinu IgE-protutijela na osnovi čega se provjerava njihova aktivnost. Komponenta koja veže više od 50 % IgE-protutijela senzibilizirane osobe zove se "maior" alergenom.

Sadržaj komponenata u pripravku za testiranje i/ili terapiju obilježava se težinskim ili molarim jedinicama u mililitru otopine.

Mnoge alergenske determinante proizvedene su rekombinantnom DNA-tehnologijom kao rekombinantni proteini, do sada npr. od: grinja, peluda, plijesni, otrova pčela, lateksa, celera. To je omogućilo daljnji značajni napredak u standardizaciji pripravaka (1, 14). Smatra se da uporaba rekombinantnih alergena za kožno testiranje daje 100 % specifičnost testa. Prvi put je *prick* test s rekombinantnim alergenima opisan 1992. godine (29). Testiranje se, međutim, do sada provodilo u ograničenu broju i samo u nekim zemljama: Austrija, Švicarska, Švedska, Francuska, Kanada, Venezuela, Tajvan. Testiranje *in vivo* zasada nema široku primjenu najvjerojatnije zbog etičko-legalnih razloga. Naime, zbog uporabe bakterija i kvasnica kao vektora u tehnologiji, smatra se da rekombinantni alergeni mogu biti onečišćeni heterolognom DNA i endotoksinom. Rekombinantni alergeni u čijoj se proizvodnji kao vektor rabi *Escherichia coli* smatraju se, međutim, sigurnim za primjenu u ljudi (29).

Pripravci za patch kožni test. Danas se zna da oko 3000 različitih kemikalija mogu biti kontaktni alergeni. Najčešći su soli tvrdih metala (nikal, kobalt, krom), smjese dodataka gumi (karbamati, merkapti-spojevi, tiuram-spojevi), a sve češći su i spojevi koji se nalaze u sastavu kozmetičkih preparata (parabeni, smjese mirisa, lanolin, peruanski balzam) te lijekovi (antibiotici, anestetici). S obzirom na široki raspon kontaktnih alergena, međunarodne skupine eksperata za istraživanje kontaktnog dermatitisa EECDRG i ICDRG donijele su preporuku za sastav serije kontaktnih alergena kao normirani rutinski set u kliničkoj praksi. Svaka zemlja može proširiti ili skratiti preporučenu normiranu seriju kontaktnih alergena na osnovi vlastitih istraživanja o regionalnoj učestalosti kontaktne senzibilizacije na pojedine alergene (26, 27). Poznavanje i odabir koncentracije kontaktnih alergena za kožno testiranje vrlo su važni zbog činjenice da određene tvari u nižim koncentracijama imaju senzibilizirajući potencijal, a u višim iritacijski, što je važno za ispravnu interpretaciju rezultata kožnog testiranja.

Određivanje IgE protutijela

Dokaz prisutnosti IgE-protutijela bitna je značajka alergijskih bolesti. Određivanje razine specifičnih IgE-protutijela služi u praksi kao kvantitativna mjera

reaktivnosti na alergene. Specifična IgE-protutijela dio su količine ukupnih IgE-protutijela i nalaze se u serumu u nanogramskim koncentracijama. Zbog toga metode mjerenja moraju biti osjetljive i specifične. U kliničkoj praksi postoje različite komercijalne kvantitativne metode mjerenja IgE-protutijela u serumu, koje se međusobno uglavnom razlikuju s obzirom na način obilježavanja sekundarnih IgE-protutijela. Najčešće se rabe tehnike RAST (Radio Alergo Sorbent Test; sekundarno IgE-protutijelo je ¹²⁵J-anti IgE) i ELISA (Enzymo Linked Sorbent Test; sekundarno IgE-protutijelo obilježeno je enzimom). Metode se stalno usavršavaju kako bi se poboljšala specifičnost i osjetljivost. Tako se imunoenzimatska metoda usavršila primjenom imunoCAP-tehnologije (Pharmacia CAP System, Uppsala, Švedska) koja rabi trodimenzionalni sustav kao čvrstu fazu i međunarodno je prihvaćena kao standardna metoda (30, 31). Raspon mjernih vrijednosti ukupnih IgE-protutijela je od 2 do 5000 kU/L i specifičnih IgE-protutijela od 0,35 do 100 kU/L (UA = *units of antibody*). Izmjerene vrijednosti specifičnih IgE-protutijela svrstavaju se u razrede od 1 do 6: razred 1 (0,35 – 0,70), razred 2 (0,71 – 3,50), razred 3 (3,51 – 17,50), razred 4 (17,51 – 50,0), razred 5 (50,1 – 100,0), razred 6 (> 100,0). Smatra se da razina od 10 kU/L diferencira osobe sa simptomima od osoba bez simptoma u izloženosti relevantnom alergenu.

U epidemiološkoj i kliničkoj praksi rabe se i tzv. brzi testovi za određivanje IgE-protutijela, npr. "Allergodip – Allergopharma", "IgE Total Screen – Allerbio" i "IgE Specific Screen – Allerbio", koji omogućuju znatno brže provođenje analize, međutim, rezultati su semikvantitativni, tj. u određenim rasponima. Ove metode mogu se iskoristiti kao *screening* metode, međutim, prednost se u kliničkoj praksi ipak daje kvantitativnim metodama (32).

Potrebno je istaknuti da, usprkos postignutom napretku u pročišćavanju i identifikaciji alergogenih komponenata, mjerenje IgE-protutijela i kožno testiranje nisu međusobno zamjenjive dijagnostičke metode (30, 33). Izoliranim određivanjem različitih komercijalno dostupnih panela specifičnih IgE-protutijela ne može se odrediti vrsta i stupanj klinički relevantne senzibilizacije te na osnovi toga primjenjivati optimalna terapija. Prisutnost IgE-protutijela znači da je došlo do senzibilizacije, što, međutim, ne mora značiti da postoji i bolest. Prema tome interpretacija kožnog testiranja i mjerenja IgE-protutijela i nadalje je u kompetenciji kliničara.

Provokacijski testovi

Provokacijski testovi nisu rutinski dijagnostički postupci. Dije se na nespecifične i specifične. Kod nespecifičnih testova provokativni stimulus dovodi do reakcije u svih osoba, ali u različitim primijenjenim dozama, dok kod specifičnih provokativnih testova specifični stimulus (alergen) dovodi do reakcije samo u senzibiliziranih osoba bez obzira na primijenjenu dozu. Provokacijskim testovima s alergenima izaziva se i objektivizira reakcija na alergen u određenom organu ili tkivu senzibilizirane osobe (konjunktivalni, nazalni, bronhalni provokacijski test s alergenskim pripravkom, ekspozicijski test u profesionalnim uvjetima). Primjenjuju se obično kao standardizirani postupci u kontroliranim uvjetima kad postoje neslaganja između anamnestičkih podataka i/ili fizikalnog nalaza i rezultata objektivnih testova, kao što su kožno testiranje i mjerenje specifičnih IgE-protutijela u serumu bolesnika (23-25).

Kliničko-toksikološko mišljenje

O zdravstvenim učincima tvari iz radnog okoliša daje se mišljenje (*ekspertiza*) nakon što se izloženost u konkretnim slučajevima prethodno verificira opisom poslova ovjerenim od nadležnog poslodavca (u Hrvatskoj obrazac UTV-397). Za utvrđivanje zdravstvenih učinaka rabi se toksikološka baza podataka (PoisonIndex, Micromedex 2003). Na osnovi ovog nalaza indicira se dopuna navedenih rutinskih dijagnostičkih postupaka.

Određivanje razine alergena u okolišu

Određivanje razine alergena u okolišu također je dio testiranja alergije, jer utvrđuje odnos između dinamike i težine simptoma i aktualne izloženosti alergenu. Za demonstraciju alergena u uzorcima zraka i prašine iz okoliša rabe se različite biološke i imunokemijske metode. Uzorkovanje prašine moguće je jednostavnom tehnikom s pomoću usisavača sa specijalnim filtrima, koji zadržavaju sitne čestice iz prašine. Nakon optimalne ekstrakcije, sadržaj alergena identificira se i kvantificira imunokemijskim metodama. Proizvodnjom monoklonskih antitijela za neke pročišćene alergene omogućeno je određivanje glavnih alergogenih komponenata u nanogramima u gramu prašine, npr. *Dustscreen* TM test ("Heska AG", Švicarska), kojim je moguće odrediti razinu alergena piroglifidnih grinja, mačke, žohara u prašini. Uzorkovanje zraka radi određivanja aeroalergena moguće je uređajima kao što su stacionarni i pokretni skupljači zraka (25).

Liječenje

Tijekom vremena, ovisno o napretku spoznaja o mehanizmima koji pokreću i posreduju alergijske reakcije, dopunjavali su se ili uvodili novi terapijski pokušaji u liječenju alergijskih bolesti (34) (slika 8).



Slika 8 Terapijske intervencije za alergiju (34)

Suvremeno liječenje bazira se na mjerama za izbjegavanje alergena, primjeni simptomatske terapije i specifičnoj imunoterapiji.

Jedna od glavnih terapijskih i preventivnih mjera preporuka je za izbjegavanje izloženosti alergenima, međutim, nije utvrđeno kako tu izloženost monitorirati i kako izbjegavanje izloženosti efikasno provoditi. S tog aspekta nema jasno definiranih razlika između liječenja i prevencije alergijskih bolesti.

Jedina uzročna terapija koja se primjenjuje oko 80 godina u rutinskoj kliničkoj praksi je specifična imunoterapija (specifična hiposenzibilizacija). Istraživanjima je utvrđeno da, osim što je to jedina uzročna terapija, značajno prevenira progresiju bolesti, poboljšava kvalitetu života oboljelih, smanjuje potrebu za uzimanjem lijekova, čime se smanjuju troškovi liječenja (1). Specifičnu imunoterapiju treba provoditi što ranije, i to samo standardiziranim pripravcima (SQU/mL = Standardized Quantity Units/mL) (35). Imunoterapija se osobito uspješno provodi u oboljelih od rinokonjunktivitisa i astme supkutanim injekcijama, sublingvalnom ili peroralnom primjenom pripravaka polena, grinja, životinjskog epitela, ponajprije mačke. Hiposenzibilizaciju pripravcima životinjskog epitela treba provoditi u slučajevima kada nije moguće

izbjegavati ekspoziciju. Također treba naglasiti da isti pripravak za hiposenzibilizaciju ne smije sadržavati više od 2 do 4 alergena i da se zajedno ne kombiniraju sezonski i trajni alergeni, npr. peludi i grinje.

U novije vrijeme terapijskim intervencijama nastoji se utjecati odnosno modulirati nepovoljni imunوسي odgovor primjenom bakterijskih vakcina, probiotika, anti-IgE-protutijelima, mutiranim epitopima i imunostimulatornim sekvencijama proteinskih determinanta (34). Međutim, navedeni terapijski pokušaji nisu dovoljno dokumentirani i nisu za sada prihvaćeni u rutinskoj kliničkoj praksi.

PREVENCIJA

Mjere prevencije alergijskih bolesti usmjerene su na sprečavanje nastanka senzibilizacije u zdrave djece, osobito u djece iz obitelji u kojima roditelji ili bliski rođaci boluju od alergijskih bolesti, tzv. primarna prevencija, na mjere sprečavanja nastanka i smanjenje simptoma u senzibiliziranih osoba, tzv. sekundarna prevencija i na mjere prevencije progresije i oštećenja u oboljelih, tzv. tercijarna prevencija (1, 4, 15, 36-38). Jedna od najčešće preporučivanih mjera prevencije je izbjegavanje izloženosti alergenima. Neki alergeni mogu se izbjegavati, a neki ne. Osim toga, utvrđen je potpuno različit efekt rane izloženosti alergenima u različitim grupama djece (zdrava djeca i djeca iz rizičnih obitelji) (39). Potrebno je također istaknuti da prevencija alergijskih bolesti s obzirom na rizike koje donosi suvremeni način života obuhvaća mjere i preporuke kojima je cilj uz izbjegavanje kontakta s alergenom i modifikacija načina života (40). Istraživanja su pokazala da dijetalni režim tijekom trudnoće nema veće važnosti u prevenciji alergijskih bolesti djece, za razliku od eliminacijske dijeta majke tijekom dojenja, koja značajno smanjuje pojavu nutritivne alergije u ranoj dječjoj dobi. Na osnovi dosad utvrđenog porasta učestalosti i potencijalnih determinanta tog porasta preporučuje se u javnom zdravstvu kao: 1. Primarna prevencija: dojenje 4-6 mjeseci; uvođenje krute hrane nakon 4. mjeseca života; ne izlagati djecu pasivnom pušenju; kod djece iz rizičnih obitelji, osim navedenoga što se odnosi na svu djecu, smanjiti razinu alergena u unutrašnjem okolišu (grinje, životinjski epitel, plijesni). 2. Sekundarna prevencija: izbjegavanje izloženosti alergenima; okoliš bez duhanskog dima. 3. Tercijarna prevencija: rana imunoterapija i rana farmakoterapija (12).

S gledišta prevencije profesionalnih alergijskih bolesti potrebno je i stalno pratiti dopunjavne liste postojećih i novootkrivenih alergena (41, 42). Kompleksan odnos između izloženosti alergenima u okolišu, nastanka senzibilizacije i pojave relevantnih simptoma nije razjašnjen i predmet je brojnih istraživanja. I dalje je prisutna neizvjesnost u pogledu efikasnih mjera prevencije i identifikacije osoba rizičnih za nastanak alergijskih bolesti (36)

Općenito se može reći da do sada preporučivane i provedene mjere prevencije alergijskih bolesti nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

LITERATURA

1. European Allergy White Paper. Brussels: The UCB Institute of Allergy; 1997.
2. Wright RJ, Scott TW. Epidemiology of Allergic Disease. U: Holgate ST, Church MK, Lichenstein LM, urednici. Allergy. 2. izdanje. London (UK): Mosby International Ltd.; 2001. str. 203-12.
3. Kanceljak-Macan B, Plavec D, Pavlović M, Štilinović L. Prevalencija pokazatelja atopije u odrasloj populaciji Zagrebačke županije. Liječ Vjesn 1996;118:259-63.
4. Hóst A, Halcken S. Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention. Allergy 2002;57:389-97.
5. Mallol J, Clayton T, Asher I, Williams H, Beasley R. ISAAC findings in children aged 13-14 years - an overview. ACI International 1999;11:176-82.
6. Behrendt H, Krämer U, Schäfer T, Kasche A, Erberlein-König B, Darsow U, Ring J. Allergotoxicology - a research concept to study the role of environmental pollutants in allergy. ACI International 2001;13:122-8.
7. Kanceljak-Macan B, Macan J. Suvremeni način života i alergijske bolesti. Medicus 2000;9:73-7.
8. Blumenthal M, Bonini S. Immunogenetics of specific immune responses to allergens in twins and families. U: Marsh DG, Blumenthal M, urednici. Genetic and environmental factors in clinical allergy. Minneapolis: University Minnesota Press; 1990. str. 132-42.
9. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994;264:1152-6.
10. Barnes KC, Neely JD, Duffy DL, Freidhoff LR, Breazeale JR, Schou C, Naidu RP, Levett PN, Renault B, Kucherlapati R, Iozzino S, Ehrlich E, Beaty TH, Marsh DG. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to marker on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. Genomics 1996;37:41-50.

11. Nickel R, Wahn U, Hizawa N, Maestri N, Duffy DL, Barnes KC, Beyer K, Forster J, Bergmann R, Zepp F, Wahn V, Marsh DG. Evidence for linkage of chromosome 12q15-q24.1 markers to high total serum IgE concentrations in children of German multicenter allergy study. *Genomics* 1997;46:159-62.
12. Wahn U. What dries the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-9.
13. Kanceljak-Macan B, Macan J, Plavec D. Alergeni vanjskih i unutarnjih prostora i dišni sustav. *Arh Hig Rada Toksikol* 2000;51:321-33.
14. Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM. Allergens and pollutants. U: Holgate ST, Church MK, Lichenstein LM, urednici. *Allergy*. 2. izdanje. London (UK): Mosby International Ltd.; 2001. str. 213-42.
15. Kanceljak-Macan B, Macan J, Plavec D, Milković-Kraus S, Žuškin E. Alergijski poremećaji dišnog sustava i kože kao javnozdravstveni problem. *Liječ Vjesn* 2003;125: 81-7.
16. von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schriell L, Riedler J, Ehlerman S, Maisch S, Waser M, Novak D. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
17. Strannegård Ö, Strannegård IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001;56:91-102.
18. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55:2-10.
19. Bonini S, Denburg JA. The role of shock organs in influencing the clinical expression of allergy. *Allergy* 1999;54:3-6.
20. El Biase M, Boniface S, Koscher V, Mammesier E, Dupuy P, Milhe F, Ramadour M, Vervloet D, Magnan A. T cell activation, from atopy to asthma: more a paradox than a paradigm. *Allergy* 2003;58:844-53.
21. Johansson SGO, Hourihane J O'B, Bousquet, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtala T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. Position paper: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
22. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48 suppl 14:48-82.
23. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, Friedrichs F, Grinsted P, Lack G, Meylan G, Miglioranzzi P, Muraro A, Nieto A, Niggemann B, Pascual C, Pouech MG, Rance F, Rietschel E, Wickman M. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:1-11.
24. Kanceljak-Macan B. Profesionalna bronhalna astma. *Medicus* 1997;6:61-5.
25. Durham SR, Church MK. Principles of allergy diagnosis. U: Holgate ST, Church MK, Lichenstein LM, urednici. *Allergy*. 2. izdanje. London (UK): Mosby International Ltd.; 2001. str. 3-16.
26. Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG, Lachapelle JM, Menné T, White IR. The European standard series. *Contact Dermatitis* 1995;33:145-8.
27. Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, Goh CL, Hannuksela M, Hayakawa R, Maibach HI, Wahlberg JE. Proposal for a revised international standard series of patch tests. *Contact dermatitis* 1997;36:121-3.
28. Werfel T, Kapp A. Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. U: Holgate ST, Church MK, Lichenstein LM, urednici. *Allergy*. 2. izdanje. London (UK): Mosby International Ltd.; 2001. str. 105-26.
29. Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Recombinant Allergens for skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:96-111.
30. Dolen WK. IgE antibody in the serum - detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003;58:717-23.
31. Dolen WK. It is not yet time to stop skin testing but... *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 1074-6.
32. Söderström L, Kober A, Ahlsted S, de Groot H, Lange CE, Paganelli R, Roovers MH, Sastre J. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58:921-8.
33. Yunginger JW, Ahlsted S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, Platts-Mills TAE, Sampson HA, Sicherer SH, Weinstein AM, Williams PB, Wood RA, Zeiger RS. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1077-84.
34. Zeiger RS, Schatz M. Effect of allergist intervention on patient-centered and social outcomes: Allergists as leaders, innovators, and educators. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:995-1018.
35. Frew AJ, Norman PS, Golden BKD, Adelman DC. Immunotherapy. U: Holgate ST, Church MK, Lichenstein LM, urednici. *Allergy*. 2. izdanje. London (UK): Mosby International Ltd.; 2001. str. 175-86.
36. von Mutius E. Towards prevention. *Lancet* 1997;350 suppl 2:14-7.
37. WHO/IAACI. Prevention of allergy and asthma. Interim report. *ACI International* 2000;12:288-301.
38. Kanceljak-Macan B, Macan J, Milković-Kraus S. Suvremeni ekološki i klinički aspekti senzibilizacije na prašinske grinje. *Liječ Vjesn* 1999;121:315-20.
39. Carlsen KH. Can asthma and allergy be prevented in real life? *Allergy* 2003;58:730-2.
40. Thomas WR, Chapman MD, Tovey ER, Platts-Mills TAE. World Allergy Organization - ICACI Indoor Allergen Survey and Monitoring Working Group. *ACI International* 2003;15: 88-92.
41. Macan J, Kanceljak-Macan B. Profesionalne alergijske bolesti dišnog sustava i njihova prevencija. *Sigurnost* 1997;39:21-30.
42. Macan J, Milković-Kraus S. Profesionalne alergijske bolesti kože i njihova prevencija. *Sigurnost* 1996;38: 237-43.

Summary

CURRENT VIEWS ON ALLERGIC DISEASES

Allergic diseases are an increasing health problem in the industrialised and developed countries especially in children and young adult persons. They are considered diseases of modern civilisation. The reported cumulative prevalence of allergic diseases in childhood of 25-30 % includes allergic rhinoconjunctivitis, asthma and dermatitis. The reasons for this increasing prevalence are unknown. The main risk factors are genetic predisposition, allergen exposure, environmental pollutants, decreased stimulation of immune system during the critical period of development and lifestyle. Allergic diseases must be treated as common health disorder. They can express themselves in any age groups and in many different organs. IgE antibody is the main connection between involved organs. Specific IgE is still being identified using the 100 years old skin testing method and quantitative immunoenzymatic method in serum. In spite of the permanent improvement of both methods, neither skin reactivity to allergens nor measurable specific IgE necessarily mean a clinically manifested disease. The interpretation of these findings is still in the clinician's domain. Allergic diseases rarely have a fatal outcome, but have a long duration. They need a complex treatment and are a substantial individual and public socio-economic burden. Studies of factors influencing the ontogeny and maturation of the immune system in the early human development as well as studies of interaction between environment and genetic predisposition will provide a new insight in the aetiology of allergic diseases. This review presents current views on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, therapy and prevention of allergic diseases.

KEY WORDS: *allergens, allergy prevention, atopy, IgE antibodies, patch test, skin prick test, specific immunotherapy*

REQUESTS FOR REPRINTS:

dr.sc. Božica Kanceljak-Macan, dr. med.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Ksaverska c. 2, HR-10000 Zagreb
E-mail: bkancelj@imi.hr