



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tomislav Duvančić

**Povezanost samoprijavljenih neželjenih
reakcija na hranu na oralnoj sluznici i
koži odraslih osoba s nalazima
alergoloških testiranja i nalazom
koncentracije diamin oksidaze u serumu**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2025.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tomislav Duvančić

**Povezanost samoprijavljenih neželjenih
reakcija na hranu na oralnoj sluznici i
koži odraslih osoba s nalazima
alergoloških testiranja i nalazom
koncentracije diamin oksidaze u serumu**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

prof. dr.sc. Liborija Lugović Mihić

Zagreb, 2025.



Sveučilište u Zagrebu

School of Dental Medicine

Tomislav Duvančić

**The link between self-reported adverse
reactions to food on the oral mucosa
and skin of adults and the findings of
allergy tests as well as the
concentration of diamine oxidase in the
serum**

DOCTORAL DISSERTATION

Zagreb, 2025.

Rad je ostvaren u Klinici za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Lektor hrvatskog jezika: Dunja Aleraj Lončarić, prof.

Lektor engleskog jezika: Mislav Grujić, mag. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 114 stranica

6 tablica

35 slika

___ CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog doktorskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr.sc. Liboriji Lugović Mihić, na stalnoj potpori i nesebičnoj pomoći tijekom cijelog razdoblja istraživanja i pisanja disertacije. Također zahvaljujem doc. dr.sc. Ivani Škrinjar na izvrsnoj suradnji i pomoći pri pregledu ispitanika u svojstvu spec. oralnog patologa.

Zahvaljujem i doc. dr.sc. Ivani Čelap, bacc. med. techn. Nikolini Mandušić, spec. med. biok. Ivici Lokner, te prof. dr.sc. Stjepanu Špalju na pomoći u testiranju ispitanika, odnosno prikupljanju i obradi podataka.

Posebna zahvala ide mojoj majci, na njenoj neizmjerljivoj ljubavi, podršci i strpljivosti tijekom cijelog mog školovanja i života.

SAŽETAK

Povezanost samoprijavljenih neželjenih reakcija na hranu na oralnoj sluznici i koži odraslih osoba s nalazima alergoloških testiranja i nalazom koncentracije diamin oksidaze u serumu

Neželjene reakcije na hranu globalni su fenomen te predstavljaju etiološki i patofiziološki heterogenu skupinu reakcija koje se općenito mogu definirati kao patološki odgovor organizma na unos hrane. U ovom presječnom istraživanju sudjelovalo je 100 ispitanika koji su navodili neželjene reakcije na hranu. Svi su ispitanici ispunili upitnik o neželjenim reakcijama na hranu, određena im je koncentracija diamin oksidaze (DAO) u serumu te ih je pregledao specijalist oralni patolog. Nadalje su učinjeni nalazi kožnih ubodnih testova (SPT) na inhalacijske i nutritivne alergene, epikutani test na kontaktne alergene, određene su serumske vrijednosti ukupnog IgE i specifičnih IgE (sIgE) na nutritivne alergene te serumske vrijednosti ukupnog IgA i anti-tTg-IgA. Udio sniženog DAO-a od 32 % u uzorku bio je statistički značajno niži u usporedbi s hipotetskim odnosom od 50 % u općoj populaciji ($p = 0,01$). Alergija na hranu potvrđena je u alergološkom testiranju kod 17/88 (19 %) ispitanika. Snižen DAO češće je uočen kod potvrđene alergije (7/17 potvrđenih ispitanika (41 %) u odnosu prema 22/71 nepotvrđenih ispitanika (31 %)), no razlika nije bila statistički značajna. Oralne simptome imalo je znatno više osoba s pozitivnim inhalacijskim SPT-om nego s negativnim (13/48; 27 % prema 19/36; 53 %; $p = 0,029$; $V = 0,262$). Oralne simptome imalo je znatno više osoba s pozitivnim SPT-om na pelud i lateks (18/32; 56 %) nego s negativnim (14/52 (27 %) $p = 0,011$; $V = 0,293$). Uočene su značajne razlike između pozitivne anamneze ispitanika na alergiju na hranu i nalaza alergoloških testiranja. Svega jedna petina testiranih ispitanika imala je potvrđenu alergiju na hranu koju su naveli u anamnezi, dok je jedna trećina svih ispitanika imala vjerojatnu intoleranciju na histamin, na temelju nalaza snižene koncentracije DAO-a. Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu daljnjih istraživanja neželjenih reakcija na hranu te na potrebu opsežnije dijagnostičke obrade bolesnika čiji nalazi rutinske alergološke obrade ne potvrđuju njihovu anamnezu.

Ključne riječi: neželjene reakcije, DAO, oralni simptomi, alergološko testiranje

SUMMARY

The link between self-reported adverse reactions to food on the oral mucosa and skin of adults and the findings of allergy tests as well as the concentration of diamine oxidase in the serum

Aim: Since there is a significant discrepancy between self-reported and clinically confirmed food allergy reported in scientific literature, the aim of this study was to determine the correlation between self-reported adverse reactions to food in adult subjects and the findings of allergy tests, as well as the concentration of diamine oxidase (DAO), total IgA and anti-tTg-IgA in the serum of subjects, as these non-allergy findings could also explain some of the reported symptoms.

Materials and methods: One hundred respondents, who reported adverse reactions to food, took part in this cross-sectional study. All the respondents filled out a questionnaire on adverse reactions to food, their serum diamine oxidase (DAO) concentration was determined, and they were examined by an oral pathologist. In addition, skin prick tests (SPT) for inhalation and food allergens, epicutaneous tests for contact allergens, serum values of total IgE and specific IgE (sIgE) for food allergens, and serum values of total IgA and anti-tTg-IgA were all carried out and determined.

Results: The proportion of decreased DAO of 32 % of the sample was statistically significantly lower compared to the hypothetical proportion of 50 % of the general population ($p = 0.01$). Food allergy was confirmed by allergy testing in 17/88 (19 %) of respondents. Decreased DAO was more frequently observed with confirmed allergy (7/17 respondents with confirmed allergy (41 %) compared to 22/71 respondents without confirmed allergy (31%)), but the difference was not statistically significant. Oral symptoms were significantly more common in respondents with positive inhalation SPT than in those with negative SPT (13/48; 27 % vs. 19/36; 53 %; $p = 0.029$; $V = 0.262$). A significantly higher number of individuals with positive SPT to pollen and latex (18/32; 56 %) had oral symptoms than those with negative SPT (14/52 (27 %); $p = 0.011$; $V = 0.293$).

Conclusion: Significant differences were observed between the positive history of food allergy in the respondents and the results of allergy testing. Only one fifth of the tested respondents had a confirmed food allergy that they stated in their history, while one third of all the respondents

had probable histamine intolerance, based on the finding of decreased DAO. The results of this research study point to the need of further research into adverse reactions to food and to the need of a broader diagnostic workup of patients whose findings of a routine allergy workup do not confirm their medical history.

Keywords: adverse reactions, DAO, oral symptoms, allergy testing

SADRŽAJ

Popis skraćenica

1. UVOD.....	1
1.1. Alergijske reakcije na hranu.....	3
1.1.1. Epidemiologija alergijskih reakcija na hranu.....	5
1.1.2. Patogeneza alergijskih reakcija na hranu.....	6
1.1.3. Alergija na hranu posredovana IgE-om.....	6
1.1.3.1. Klinička slika alergije na hranu posredovane IgE-om.....	7
1.1.3.2. Vježbanjem inducirana anafilaksija ovisna o hrani.....	8
1.1.3.3. Sindrom oralne alergije.....	9
1.1.3.4. Sindrom lateks-voće.....	11
1.1.3.5. Ostale bolesti oralne i perioralne regije povezane s alergijama.....	13
1.1.4. Alergija na hranu neposredovana IgE-om.....	14
1.1.5. Kontaktna alergija uzrokovana hranom.....	15
1.1.6. Sindrom sistemske alergije na nikal.....	16
1.1.7. Dijagnostika alergijskih reakcija na hranu.....	17
1.1.7.1. SPT.....	17
1.1.7.2. Epikutani test.....	22
1.1.7.3. Ukupni IgE.....	24
1.1.7.4. Određivanje sIgE protutijela na nutritivne alergene.....	25
1.2. Glutenska enteropatija (celijakija).....	26

1.3. Intolerancija na histamin.....	27
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	30
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	32
3.1. Ispitanici.....	33
3.2. Postupci.....	34
3.2.1. Dermatološki pregled.....	34
3.2.2. Pregled oralnog patologa.....	34
3.2.3. SPT na inhalacijske i nutritivne alergene.....	34
3.2.4. Epikutani test na standardnu seriju kontaktnih alergena.....	35
3.2.5. Određivanje koncentracije ukupnog IgE-a u serumu ispitanika.....	35
3.2.6. Određivanje sIgE na nutritivne alergene u serumu ispitanika.....	36
3.2.7. Određivanje DAO-a u serumu ispitanika.....	36
3.2.8. Određivanje ukupnog IgA i anti-tTg-IgA u serumu ispitanika.....	37
3.2.9. Statistička analiza.....	37
4. REZULTATI.....	38
4.1. Odgovori ispitanika na pitanje „Koje ste simptome alergije na hranu imali?“.....	39
4.2. Odgovori ispitanika na pitanja „Za koju hranu mislite da je izazvala reakcije?“ i „Koliko je vremena prošlo od konzumiranja hrane do prvih simptoma?“.....	39
4.3. Rezultati alergoloških <i>in vivo</i> testova.....	40
4.4. Rezultati alergološkog <i>in vitro</i> testiranja.....	43
4.5. Povezanost anamneze ispitanika i nalaza alergološkog testiranja na hranu.....	44

4.6. Povezanost sIgE sa SPT-om i s oralnim simptomima.....	45
4.7. Povezanost pozitivnog nalaza epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid sa skupinom ispitanika koji istodobno imaju negativan i SPT na inhalacijske i nutritivne alergene i sIgE na nutritivne alergene.....	48
4.8. Povezanost povišenoga ukupnog IgE s nalazom inhalacijskog i nutritivnog SPT-a i nalazom oralnih simptoma.....	49
4.9. Povezanost nalaza oralnih promjena i oralnih simptoma.....	52
4.10. Povezanost oralnih simptoma i nalaza SPT-a na inhalacijske alergene.....	53
4.11. Povezanost epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid s oralnim i ekstraoralnim simptomima.....	55
4.12. Povezanost nutritivnog SPT-a i oralnih simptoma.....	56
4.13. Povezanost pojedinih sIgE i oralnih simptoma.....	57
4.14. Povezanost konzumacije najčešćih nutritivnih alergena i nalaza nutritivnog SPT-a i sIgE na nutritivne alergene.....	57
4.15. Povezanost ukupnog IgE i brzine reakcije nakon konzumacije hrane.....	59
4.16. Povezanost konzumacije drugih pripravaka uz hranu i negativnog nalaza alergološkog testiranja.....	60
4.17. Povezanost alergije na lijekove i negativnog nalaza alergološkog testiranja.....	61
4.18. Povezanost alergije na penicilin i nalaza alergološkog testiranja na hranu.....	62
4.19. Povezanost samoprijavljenih drugih alergija i nalaza inhalacijskog SPT-a te epikutanog testa.....	63
4.20. Nalazi ukupnog IgA i anti-tTg-IgA.....	65

4.21. Rezultati nalaza DAO-a i njihova povezanost s dobi i spolom ispitanika.....	66
4.22. Povezanost DAO-a s nalazom SPT-ova (posebno inhalacijski i posebno nutritivni) i s nalazom sIgE.....	68
4.23. Povezanost DAO-a i alergološkog testiranja na nutritivne alergene.....	71
4.24. Povezanost DAO-a i skupine ispitanika s potvrđenom alergijom na hranu.....	72
5. RASPRAVA.....	74
6. ZAKLJUČCI.....	87
7. LITERATURA.....	89
8. ŽIVOTOPIS.....	108
PRILOG	

Popis skraćenica

AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
anti-tTg-IgA	antitijelo na tkivnu transglutaminazu
AOC1	gen koji kodira diamin oksidazu (engl. <i>amine oxidase, copper-containing 1</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass indeks</i>)
CD	stanični diferencijacijski antigeni (engl. <i>Cluster of Differentiation</i>)
CLIA	kemiluminiscentna imunometoda (engl. <i>Chemiluminescence Immunoassay</i>)
CMIA	kemiluminiscentni imunotest s mikročesticama (engl. <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
DAO	diamin oksidaza
ELISA	enzimski vezani imunosorbentni test (engl. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FcεRI	receptor visokog afiniteta za imunoglobulin E
FDEIA	vježbanjem inducirana anafilaksija ovisna o hrani (engl. <i>Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis</i>)
FEIA	fluorescentni enzimsko-imunološki test (engl. <i>Fluorescent Enzyme Immunoassay</i>)
FPE	enteropatija inducirana proteinima hrane (engl. <i>Food Protein-Induced Enteropathy</i>)

FPIAP	alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (engl. <i>Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis</i>)
FPIES	sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane (engl. <i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i>)
HLA	humani leukocitni antigen
HNMT	hidroksi-N-metil transferaza
IBM SPSS	softver za statističku obradu podataka (engl. <i>International Business Machines Corporation Statistical Product and Service Solutions</i>)
ICDRG	Međunarodna istraživačka skupina za kontakti dermatitis (engl. <i>International Contact Dermatitis Research Group</i>)
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
IL	interleukin
IPEX	X-vezani poliendokrinopatski i enteropatski sindrom imunosne disregulacije (engl. <i>Imunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked</i>)
IPPD	N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin (engl. <i>N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine</i>)
KBC	Klinički bolnički centar
LTP	lipidni prijenosni proteini (engl. <i>Lipid Transfer Proteins</i>)
NIAID	američki Nacionalni institut za alergije i zarazne bolesti (engl. <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>)

NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
OAS	sindrom oralne alergije (engl. <i>Oral Allergy Syndrome</i>)
POD	enzim peroksidaza
PR	proteini povezani s patogenezo (engl. <i>Pathogenesis-Related Proteins</i>)
RAST	radioalergosorbentni test (engl. <i>Radioallergosorbent Test</i>)
SCAAALAR	kanadska studija o alergijama na hranu (engl. <i>Surveying Canadians to Assess the Prevalence of Common Food Allergies and Attitudes towards Food Labelling and Risk</i>)
sIgE	specifični imunoglobulin E
SNAS	sindrom sistemske alergijske reakcije na nikal (engl. <i>Systemic Nickel Allergy Syndrome</i>)
SPT	kožni ubodni test (engl. <i>Skin Prick Test</i>)
STAT	transduktor signala i aktivator transkripcije (engl. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>)
TFH	T-folikularne pomoćničke stanice (engl. <i>T Follicular Helper Cells</i>)
TFR	T-folikularne regulatorne stanice (engl. <i>T Follicular Regulatory Cells</i>)
Th	pomoćnički T limfocit (engl. <i>T helper lymphocyte</i>)
TMB	tetrametilbenzidin

UCLA Sveučilište u Kaliforniji, Los Angeles (engl. *University of California, Los Angeles*)

Neželjene reakcije na hranu globalni su fenomen te predstavljaju etiološki i patofiziološki heterogenu skupinu reakcija koje se općenito mogu definirati kao patološki odgovor organizma na unos hrane (1). Pritom je i manifestacija simptoma izrazito raznolika i individualna, kao što je slučaj s ispitanicima u ovom istraživanju.

Neželjene reakcije na hranu relativno su česta pojava i, prema suvremenim procjenama i rezultatima istraživanja, pogađaju čak oko 15 % do 20 % svjetske populacije (1,2). Klinički simptomi ovise o organskom sustavu koji je zahvaćen, što uključuje mukokutani, gastrointestinalni, respiratorni, kardiovaskularni te središnji živčani sustav. Patofiziološki se neželjene reakcije na hranu u osnovi mogu podijeliti na imunosno i neimunosno modulirane reakcije (intolerancije na hranu). Iako se većina neželjenih reakcija na hranu može pripisati nealergijskim zbivanjima, pacijenti svoje reakcije često označuju kao alergiju na hranu (1). Procjenjuje se da oko 20 % populacije mijenja svoje prehrambene navike zbog sumnje na neželjene reakcije na hranu (3). Ova samopostavljena dijagnoza može dovesti do precjenjivanja učestalosti postojanja stvarne alergije na hranu i do četiri puta više od stvarne prevalencije. Također može dovesti do samonametnutog izbjegavanja hrane i time do povećanja rizika od nutritivnih nedostataka (1). Iako je prepoznato da je prevalencija prave alergije na hranu, osobito one posredovane imunoglobulinom E (IgE-om), znatno rjeđa od samopostavljene dijagnoze alergije, često je vrlo teško precizno odrediti etiologiju tegoba kod pogođenih osoba te čak i suvremeni epidemiološki podaci odražavaju poteškoće u identifikaciji autentične alergije na hranu (4,5). S druge strane, imajući u vidu raznolikost kliničkih simptoma kod pacijenata koji smatraju da imaju neželjene reakcije na hranu, potrebno je tijekom dijagnostičke obrade, osim moguće alergijske geneze, uzeti u obzir i druge moguće uzroke simptoma uzrokovanih unosom hrane (1). U te nealergijske uzroke neželjenih reakcija na hranu može se ubrojiti intolerancija na histamin uzrokovana manjkom enzima diamin oksidaze (DAO) i također dobro poznata glutenska enteropatija ili celijakija (6,7). Osobitu pozornost zaslužuje i pojava neželjenih senzacija u usnoj šupljini pri konzumiranju različite hrane. Pritom je često riječ o križnoj alergijskoj reakciji između peludnih alergena i proteina u određenoj hrani, što daje dodatnu važnost ionako učestalim respiratornim alergijama (8).

Zaključno se može reći da je vrijednost kliničke anamneze neosporna; međutim, može precijeniti prisutnost alergije na hranu te su potrebna daljnja testiranja kako bi se potvrdila dijagnoza. Detaljna klinička anamneza usmjerena na alergije omogućit će procjenu vjerojatnosti (vjerojatnost prije testiranja) da pacijent ima alergiju na hranu, primjerice

posredovanu IgE-om, te će usmjeriti odabir testova senzibilizacije na IgE i njihovu interpretaciju kako bi se odredila vjerojatnost alergije na hranu posredovane IgE-om nakon testiranja, što se pak upotrebljava za kliničko donošenje odluka. Anamneza redovite konzumacije dobnog primjerenih porcija hrane u relevantnoj vrsti obrade bez razvoja ikakvih alergijskih simptoma isključuje alergiju na hranu bez potrebe za testiranjem. Međutim, odrasli mogu prijaviti novonastale reakcije na hranu koju su prethodno konzumirali dugi niz godina, a kofaktore poput istodobne konzumacije alkohola ili vježbanja nakon konzumacije, treba uzeti u obzir ako se navodi da hrana izaziva simptome, ali ne svaki put kad se konzumira (8,9).

1.1. Alergijske reakcije na hranu

Alergije na hranu predstavljaju velik javnozdravstveni problem koji utječe na milijune djece i odraslih diljem svijeta. Ove imunosno posredovane reakcije mogu se kretati od blagih simptoma do po život opasne anafilaksije, što u slučaju životno ugrožavajućih simptoma zahtijeva brzo prepoznavanje stanja i promptno odgovarajuće liječenje (10,11).

Alergijska reakcija na hranu predstavlja imunosno uvjetovani razvoj neželjenih simptoma nakon unosa određenih antigena iz hrane (2,12). Glavni alergeni sastoje se od skupine proteina koji izazivaju abnormalni odgovor IgE-a. Alergijsku reakciju također mogu izazvati stanični mehanizmi koji mogu biti posredovani IgE-om, neposredovani IgE-om ili kombinacija obaju mehanizama (13).

Pri dijagnosticiranju alergije na hranu važno je također naglasiti kako pozitivan kožni ubodni test (engl. *Skin Prick Test* – SPT) ili serumski specifični IgE (sIgE) sami po sebi nisu dovoljni za dijagnosticiranje alergije. Senzibilizacija kojom se dokazuje sIgE za određeni alergen u hrani može, naime, biti prisutna bez ikakvog razvijanja kliničkih simptoma nakon izlaganja toj hrani. Dakle, dijagnoza alergije na hranu posredovane IgE-om zahtijeva anamnezu odgovarajućih kliničkih simptoma i dokaz prisutnosti sIgE za hranu, bilo kožnim ubodom bilo određivanjem sIgE iz seruma (14,15). Postavljanje dijagnoze alergije na hranu bilo koje etiologije (posredovane ili neposredovane IgE-om) u konačnici zahtijeva specifične znakove i simptome koji se javljaju reproducibilno nakon izlaganja određenoj hrani (14).

S obzirom na različite patofiziološke poremećaje koji uzrokuju alergiju na hranu, vrsta i težina simptoma, a posljedično tome i tijek bolesti, specifični su i krajnje individualni kod svakog pojedinog bolesnika (16).

Općenito govoreći, pri konzumiranju hrane alergijska reakcija može zahvatiti brojne organske sustave, uzrokujući široki spektar kliničkih simptoma (17,18).

Manifestacije alergije na hranu prema tjelesnim sustavima mogu biti (17):

- koža i oralna sluznica: urtikarija, angioedem, flushing, svrbež, peckanje u ustima, kontaktna urtikarija, atopijski dermatitis, proteinski kontaktni dermatitis
- dišni sustav: edem ždrijela i/ili grkljana, promuklost, kašalj, rinokonjunktivitis, bronhalna astma
- probavni sustav: kolitis, dijareja, gastroenteritis, anoreksija, mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, eozinofilni gastroenteritis i ezofagitis
- kardiovaskularni sustav: tahikardija, hipotenzija, anafilaktični šok
- središnji živčani sustav: razdražljivost, anksioznost, konfuznost te gubitak svijesti.

Tolika raznolikost kliničkih manifestacija alergije na hranu odraz je složenih interakcija proteina hrane, gastrointestinalnog sustava, imunosnog sustava i ciljnih organa. Iako hrana u početku dolazi u kontakt s gastrointestinalnom sluznicom, alergijske manifestacije često se javljaju izvan gastrointestinalnog trakta, utječući na udaljena ciljna mjesta. Pritom je koža jedan od najčešće ciljanih organa za reakcije preosjetljivosti na hranu, što uključuje pojavu različitih mogućih simptoma poput urtikarije, angioedema, crvenila, svrbeža te drugih vrsta egzantema (12).

Točna dijagnoza alergije na hranu temelji se na kliničkoj anamnezi, kožnim *in vivo* testovima, testiranju serumskog sIgE-a na nutritivne alergene i oralnom provokacijom suspektnom hranom. Postupci kod ustanovljene alergije na hranu uključuju strogo izbjegavanje alergena, edukaciju bolesnika te spremnost na hitne medicinske postupke. Napredak u području imunoterapije i bioloških lijekova također nudi nove mogućnosti liječenja za osobe s alergijom na hranu (10).

1.1.1. Epidemiologija alergijskih reakcija na hranu

Suvremeni podaci ukazuju na globalni porast prevalencije alergije na hranu, što se uglavnom povezuje s industrijalizacijom zemalja u razvoju, dok u zapadnim zemljama otprilike 5 % odraslih i 8 % djece pati od alergije na hranu (13).

Zbog svoje rastuće prevalencije i posljedičnog opterećenja zdravstvene skrbi, alergija na hranu postaje sve veći društveni i financijski teret, osobito za oboljele, liječnike i druge dionike zdravstvenog sustava. Prema dostupnim saznanjima, alergija na hranu pogađa ljude svih socioekonomskih i demografskih slojeva te svih dobnih skupina. Većina se epidemioloških radova dosad usredotočila na procjenu tereta bolesti među pedijatrijskom populacijom, međutim, sve se veća pozornost posvećuje oboljelim odraslim osobama, kako onima koji zadržavaju svoje alergije iz djetinjstva tako i onima koji razviju nove alergije na prethodno toleriranu hranu (19).

K tome treba pribrojiti i suvremeni eksponencijalni rast odrasle i starije populacije, posebno u zapadnim zemljama, te promjene u okolišu i načinu života, što je sve zajedno dramatično promijenilo epidemiologiju alergije na hranu, s njezinim rastućim porastom čak i u starijoj dobi (20).

Iako je alergija na hranu globalno učestao i rastući fenomen, rezultati alergoloških testiranja, uključujući dvostruko slijepa testiranja provokacijom na suspektanu hranu kontrolirana placebom, ukazuju na precijenjenu prevalenciju alergije na hranu u anketnim studijama (tj. studijama temeljenim na samoprijavljenim alergijama, odnosno reakcijama na hranu), što znači da ispitanici često različite subjektivne i objektivne simptome nekritički pripisuju alergijskim reakcijama na hranu (3,5).

Uza sve to, stvarnu prevalenciju alergije na hranu zapravo je teško procijeniti, čemu pridonose brojni i raznovrsni klinički simptomi alergije na hranu koji često nisu uključeni u statistički izračun (5,21).

1.1.2. Patogeneza alergijskih reakcija na hranu

Izostanak imunosne i potom kliničke tolerancije organizma na unesenu hranu okidač je za alergijsku reakciju. To može rezultirati reakcijama na hranu koje su posredovane IgE-om, neposredovane IgE-om ili mješovite posredovane i neposredovane IgE-om (16).

S obzirom na njihovo kliničko značenje, alergeni u hrani se mogu klasificirati u alergene skupine I i alergene skupine II na temelju njihove stabilnosti, izvora i imunosnih svojstava. Alergeni skupine I obično su proteini stabilni na toplinu i probavu poput orašastih plodova, školjki i jaja. Ovi alergeni mogu senzibilizirati pojedince putem gastrointestinalnog trakta i često su povezani sa sustavnim i teškim alergijskim reakcijama, uključujući anafilaksiju. Njihova otpornost na toplinsku obradu i enzimsku probavu omogućuje im da zadrže svoja alergena svojstva čak i nakon kuhanja, što ih čini izrazito rizičnima za osobe s alergijama na hranu. Alergeni skupine II, s druge strane, zbog svoje labilne prirode u znatnoj mjeri gube svoju alergeničnost kad se hrana kuha ili prerađuje, što u većini slučajeva smanjuje rizik od teških sistemskih reakcija (8).

Uslijed sve većeg udjela starije populacije, primijećeno je da promjene povezane sa starenjem dramatično utječu i na urođeni i na adaptivni imunosni sustav (fenomen poznat kao imunosenescencija), mijenjajući posljedično i prirodu alergijskih reakcija. Nedostatak mikronutrijenata, posebice cinka i željeza, kao i vitamina D, kod starijih osoba također može pridonijeti razvoju alergija (22).

Štoviše, alergija na hranu u starijoj populaciji često pokazuje neobične kliničke značajke i imunopatogenetske mehanizme, zahtijevajući sveobuhvatnije i složenije anamnestičke i dijagnostičke postupke te odgovarajuće prilagodbe u liječenju takvih bolesnika (5,20).

1.1.3. Alergija na hranu posredovana IgE-om

Alergija na hranu posredovana IgE-om najčešći je tip preosjetljivosti na hranu i odlikuje se karakterističnom patofiziologijom i kliničkom slikom (18).

Alergijska reakcija na hranu posredovana IgE protutijelima predstavlja reakciju rane preosjetljivosti (I. tip imunosne reakcije prema Coombsu i Gellu) na specifične antigene u hrani

te uključuje integrirano sudjelovanje nekoliko komponenti i urođenog i adaptivnog imunskog sustava (17,20,23). Tijekom faze alergijske senzibilizacije dolazi do prvog kontakta s alergenom, što određuje početni imunski odgovor koji dovodi do prekida imunске tolerancije, nakon čega slijedi proizvodnja sIgE protutijela na odgovarajuće antigene hrane (20). Nakon toga alergen-specifični IgE veže se na IgE receptore visokog afiniteta (FcεRI) na površini bazofila i mastocita, čime te stanice postaju kondicionirane (engl. *priming*) za budući imunski odgovor (degranulacija i otpuštanje upalnih medijatora) (23).

Nakon faze senzibilizacije, ponovna izloženost istom ili blisko srodnom nutritivnom alergenu dovodi do križne veze dvaju susjednih receptora FcεRI na površini bazofila i mastocita, uzrokujući degranulaciju tih stanica s oslobađanjem snažnih medijatora upale, uključujući, osim glavnog čimbenika histamina, također faktor aktivacije trombocita, leukotriene i citokine poput interleukina (IL)-4, IL-5 i IL-13, koji svi zajedno konačno pokreću brzu, klinički vidljivu alergijsku reakciju, odnosno dovode do manifestacije simptoma alergije na hranu (15,20,23).

1.1.3.1. Klinička slika alergije na hranu posredovane IgE-om

Ne postoje patognomonični simptomi za alergiju na hranu posredovanu IgE-om. Međutim, trenutačna ili brza pojava orofaringealnih ili drugih znakova i simptoma na koži čini dijagnozu alergije na hranu vjerojatnijom. Dob je još jedan čimbenik koji ukazuje na preosjetljivost na hranu posredovanu IgE protutijelima. Tako primjerice sistemska reakcija kod djeteta nakon izloženosti alergenu u hrani uvelike ukazuje na reakciju posredovanu IgE protutijelima (24). Simptomi se tipično javljaju ubrzo nakon konzumiranja hrane, obično unutar nekoliko minuta do dva sata (18). Težina reakcije varira od vrlo blagih simptoma poput svrbeža u usnoj šupljini, preko urtikarije, pa sve do životno ugrožavajućeg angioedema ždrijela ili grkljana (18,25). Klinički simptomi obično uključuju mukokutani, respiratorni, gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav, pri čemu se ipak najčešće manifestiraju na koži (urtikarija, crvenilo, angioedem) i oralnoj sluznici (svrbež, angioedem) (Tablica 1) (18,26).

Tablica 1. Simptomi alergije na hranu posredovane IgE-om.

ORGANSKI SUSTAV	SIMPTOMI
Koža	eritem, svrbež, morbiliformni osip, angioedem
Okularni	svrbež, eritem konjunktive, vodenasta sekrecija, periorbitalni edem
Gornji respiratorni	začepljenost nosa, svrbež, rinoreja, kihanje, laringealni edem, promuklost, suhi kašalj
Donji respiratorni	kašalj, stezanje u prsima, dispneja, zviždanje u grudima, interkostalne retrakcije, upotreba pomoćnih mišića
Gastrointestinalni	angioedem usana, jezika ili nepca, svrbež u ustima, mučnina, bol u trbuhu, refluks, povraćanje, proljev
Kardiovaskularni	tahikardija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica, sinkopa, gubitak svijesti

1.1.3.2. Vježbanjem inducirana anafilaksija ovisna o hrani

Vježbanjem inducirana anafilaksija ovisna o hrani (engl. *Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis* – FDEIA) rijetka je, ali potencijalno smrtonosna alergijska reakcija koja je potaknuta fizičkom aktivnošću nakon unosa specifičnog alergena u hranu ili križno reaktivnog

alergena (27). Radi se o IgE posredovanoj reakciji preosjetljivosti I. tipa koja se javlja jedino ako osoba vježba kratko vrijeme prije ili poslije konzumacije alergena u hrani. Važno je napomenuti da se hrana koja izaziva simptome dobro podnosi bez vježbanja, a sama vježba ne uzrokuje simptome u odsutnosti hrane koja izaziva simptome. Uobičajene su namirnice koje izazivaju simptome pšenica i školjke. Ostali kofaktori anafilaksije uključuju alkohol, upotrebu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), infekciju i dehidraciju (27).

Dijagnoza FDEIA-a postavlja se na osnovi detaljne anamneze, SPT-om i/ili određivanjem serumskog sIgE, a u slučaju nejasnih nalaza tih testova provodi se test oralne provokacije hranom, nakon čega slijedi test provokacije vježbanjem (28).

1.1.3.3. Sindrom oralne alergije

Respiratorne alergije posredovane IgE-om u stalnom su porastu u razvijenim zemljama. Glavnim uzročnicima porasta prevalencije smatraju se okolišni čimbenici, u prvom redu povećana izloženost alergenima koja je rezultat promjena u geografskoj rasprostranjenosti ili u vremenu vegetacije biljaka, povećano onečišćenje zraka te smanjenje izloženosti mikrobima, osobito u djetinjstvu. Najvažniji je izvor inhalacijskih alergena biljnog podrijetla pelud. Trenutačno alergija na pelud pogađa oko 20 % do 25 % europske populacije (29,30).

Godine 1942. Tuft i Blumstein prvi su opisali ovaj sindrom povezujući ga s polenozom breze i preosjetljivošću na voće i povrće (31). Godine 1987. Amlot i sur. prvi su te simptome nazvali „sindrom oralne alergije” (engl. *Oral Allergy Syndrome – OAS*), opisujući oralne kliničke manifestacije koje uzrokuje nekoliko uobičajenih alergeni namirnica, poput ribe, mlijeka, jaja i orašastih plodova (31,32). Gotovo u isto vrijeme Ortolani i sur. upotrijebili su termin OAS za opis pacijenta koji je patio od rinokonjunktivitisa, a pokazao je oralne simptome nakon konzumiranja svježeg voća i povrća (31,33).

OAS predstavlja I. ili rani tip alergijske reakcije s manifestacijama u oralnoj i perioralnoj regiji. Uglavnom se manifestira angioedemom, ali ponekad može uključivati oralnu paresteziju i osjećaj peckanja. Alergijska reakcija u usnoj šupljini uzrokovana konzumacijom hrane (uglavnom svježe) poput voća, orašastih plodova i povrća javlja se kod osoba koje pate od alergijskog rinitisa zbog križne reakcije između hrane i određenih inhalanata (34,35).

Simptomi OAS-a pojavljuju se u skladu s alergijom posredovanom IgE-om, to jest unutar nekoliko minuta nakon konzumiranja svježeg voća, povrća, orašastih plodova, mahunarki ili sjemenki, i kreću se od blagih, lokaliziranih reakcija do rijetkih, ali potencijalno teških sistemskih manifestacija, oviseći prvenstveno o specifičnom alergenu koji je uzrokovao reakciju i individualnoj osjetljivosti organizma (8). Senzibilizacija na alergene peluda, poput proteina za prijenos lipida, profilina i PR-10 proteina pokreće ovaj sindrom. Njegova prevalencija varira ovisno o geografskoj regiji i prevladavajućoj vrsti peluda, a utječe na 30 % do 60 % alergija na hranu (36).

Peludna zrna veličine su od 15 do 75 μm . Stoga su konjunktiva i gornji dišni sustav izloženi najvećoj dozi ovih aeroalergena (37). Iako simptomi prvenstveno pogađaju sluznicu usne šupljine, nisu lokalizirani samo na njoj (26). Osim većinom blagih reakcija, moguće su i druge sistemske reakcije poput nazalnih (začepljenost nosa, rinoreja, kihanje), očnih (suzenje, konjunktivalna hiperemija, svrbež), kožnih (oticanje lica, svrbež, generalizirani osip), probavnih (bol u trbuhu, povraćanje, proljev) i respiratornih (promuklost, piskanje, dispneja) simptoma, a u rijetkim slučajevima moguća je i anafilaktična reakcija (26,38). Nastanak astme nakon izlaganja peludu još je uvijek djelomično zagonetna pojava jer se peludna zrnca zbog svoje veličine talože u gornjim dišnim putovima. Eksperimentalni dokazi upućuju na to da je rinitis, ali ne i astma, uzrokovan udisanjem cijelog peluda u prirodnim količinama. Peludna astma može stoga biti uzrokovana udisanjem ostataka peluda koji su dovoljno mali da dođu do bronha (37).

Usprkos tipično blagim simptomima OAS-a, stanje može uzrokovati znatno psihološko opterećenje za pogođene osobe, koje teško mogu predvidjeti težinu svojih reakcija. Naime, i naizgled bezopasna hrana može izazvati blage simptome u jednom slučaju, a teže reakcije u drugom. Na primjer, osoba može tolerirati određeno voće u jednoj prilici, ali iskusiti sustavne simptome poput gastrointestinalnih tegoba ili respiratornih problema kad se ista hrana konzumira nakon vježbanja ili uz alkoholno piće (8).

Dijagnoza OAS-a započinje uzimanjem detaljne anamneze. SPT i serološko testiranje sIgE na inhalacijske alergene obično su prva metoda izbora koja se primjenjuje za preliminarno otkrivanje izvora alergijskih reakcija. Određivanje sIgE u serumu relativno je jednostavna metoda za potvrdu dijagnoze i ujedno je gotovo potpuno sigurna za pacijenta. Serološki testovi mogu se provesti primjenom ekstrakata ili pročišćenih alergenskih molekula kao reagensa. Za

razliku od ekstrakata, molekule alergena predstavljaju standardizirane reagense koji mogu pružiti indikacije o senzibilizaciji pacijenta na pojedinačne alergene (31).

Hranidbeni alergeni skupine I izazivaju alergijsku senzibilizaciju putem gastrointestinalnog trakta i odgovorni su za sistemske reakcije jer su otporni na gastrointestinalnu probavu i toplinu (31,39). Jedna od ključnih porodica iz te skupine proteina koja je uključena u patogenezu OAS-a jest porodica lipidnih prijenosnih proteina (engl. *Lipid Transfer Proteins* – LTP). Riječ je o sveprisutno eksprimiranim malim biljnim proteinima koji pripadaju prolaminskoj superporodici proteina. Članovi su porodice PR-14 i uključeni su u obranu biljaka od biotičkog i abiotičkog stresa. LTP se može vezati za širok spektar lipida te stoga funkcionira kao intracelularni i ekstracelularni prijenosnik za transport hidrofobnih molekula. Sugerirano je da konjugacija lipida s LTP-om može izazvati strukturne modifikacije koje mogu utjecati na sposobnost vezanja IgE protutijela (40,41). OAS je vjerojatno najčešći klinički simptom alergije na LTP. Često, ali ne uvijek, OAS je povezan s gastrointestinalnim simptomima i/ili generaliziranim reakcijama, a javlja se bez korelacije između razine serumske koncentracije sIgE i težine kliničke slike. Težina alergijskih reakcija može ovisiti o specifičnim senzibilizacijama osobe na LTP i o konzumiranom izvoru (31).

Temelj prevencije OAS-a, kao i kod drugih alergijskih bolesti, jest eliminacija antigena i izbjegavanje hrane koja izaziva oralne simptome. Ako su simptomi ograničeni na usnu sluznicu, često prolaze sami od sebe ili mogu zahtijevati samo antihistaminike (26).

Dugotrajnija metoda liječenja respiratornih alergija jest imunoterapijska hiposenzibilizacija kojom se postiže stanovita tolerancija na alergen. Terapija uključuje postupno primanje rastućih doza specifičnog alergena supkutano ili sublingvalno. Učinak je terapije smanjenje alergijskih simptoma, smanjena potreba za antihistaminicima i/ili drugim lijekovima te sprječavanje razvijanja alergijske astme (42,43).

1.1.3.4. Sindrom lateks-voće

Poseban entitet opisan prije više od 30 godina jest sindrom lateks-voće (44). Sindrom je definiran kao fenomen karakteriziran križnom reaktivnošću između prirodnoga gumenog lateksa i alergena biljnog podrijetla zbog sličnosti homologije sekvencija epitopa koji vežu IgE

protutijelo. Kako bi se postiglo dublje razumijevanje sindroma lateks-voće, više studija imalo je za cilj odrediti odgovorne alergene. Razvoj komponentno razlučene dijagnostike odigrao je ključnu ulogu u ovom procesu identifikacije. Glavni alergeni lateksa uključeni u sindrom lateks-voće uključuju Hev b 2, Hev b 6.02, Hev b 7, Hev b 8 i Hev b 12. Daljnja istraživanja genske osnove ovog fenomena pokazala su da je sindrom lateks-voće povezan s HLA-DQB1 *0201, DRB1 *0301 i *0901 te HLA-DR funkcionalnom skupinom E (45).

Alergija na lateks pogađa do 6 % populacije, a još učestalije zdravstvene radnike zbog čestog kontakta s lateksom (primjerice nošenje zaštitnih rukavica) (46).

Povećana upotreba rukavica od lateksa i prezervativa zbog epidemije AIDS-a diljem svijeta predložena je kao objašnjenje naglog porasta broja osoba pogođenih alergijom na lateks, počevši od 80-ih i nastavljajući se tijekom 90-ih godina 20. stoljeća. Dva druga čimbenika koja su mogla igrati ulogu u povećanju alergije na lateks bila su povećanje sadržaja alergena u rukavicama zbog selektivnog rasta drveća s većim prinosom lateksa i upotreba kemijskih sredstava na drveću za povećanje njihova prinosa (47).

Međutim, 30 % do 50 % osoba s alergijama na lateks također pokazuje preosjetljivost na brojnu biljnu hranu, posebno svježe voće i povrće, uključujući avokado, breskvu, papriku, kivi, bananu, kesten, krumpir i rajčicu. Tako su prema 14 objavljenih istraživanja (do ožujka 2024.) četiri najčešća voća koja uzrokuju sindrom lateks-voće bili banana, kivi, avokado i papaja (45,46). Uobičajeni simptomi osim OAS-a uključuju urtikariju, angioedem i anafilaksiju (46,47). Ostali, rjeđi simptomi koji su također prijavljivani bili su gastrointestinalni poremećaji, rinokonjunktivitis, rinitis, ekcem, edem lica, atopijski dermatitis, generalizirana urtikarija, svrbež i eritem (45).

Iako alergija na lateks prethodi preosjetljivosti na hranu kod većine bolesnika, može se vidjeti i suprotno. Kenneth Kim sa Sveučilišta u Kaliforniji, Los Angeles (UCLA) otkrio je da je kod 11 od 29 pacijenata u njegovoj studiji alergija na hranu bila prisutna prije alergije na lateks, a jedan pacijent prijavio je istodoban početak (47). Također postoje dokazi da je većina pacijenata s alergijom na lateks imala atopiju u anamnezi. To dodatno potvrđuju Brehler i sur. u studiji iz Njemačke koja pokazuje da 63 % pacijenata manifestira atopijsku bolest (alergijski rinokonjunktivitis, alergijska astma i atopijski dermatitis), a 67 % je imalo povišene razine ukupnoga serumskog IgE (> 100 kU/l) (47).

Kao i kod drugih nutritivnih alergija, i bolesnici sa sindromom lateks-voće prije svega moraju strogo izbjegavati odgovarajuće alergene u hrani, kao i kontakt s materijalima koji sadržavaju lateks. U slučaju manifestne reakcije indicirana je klasična antialergijska terapija (antihistaminici, kortikosteroidi te u slučaju anafilaktične reakcije epinefrin) (48,49).

1.1.3.5. Ostale bolesti oralne i perioralne regije povezane s alergijama

Postoji širok spektar kliničkih znakova i simptoma oralnih i perioralnih bolesti koji mogu biti povezani s alergijama, kao što su oralne lihenoidne reakcije, heilitis, stomatitis, gingivitis, perioralni dermatitis, osjećaj peckanja u ustima, oticanje usana i lica i drugo. Pritom razne tvari mogu izazvati i trenutačne (I. tip) i odgođene (IV. tip) alergijske reakcije, od kojih su alergijske reakcije IV. tipa češće (34).

Heilitis (upala usana) uključuje mnoge kliničke tipove i moguće je da je povezan s mnogim alergenima. Heilitis se može pojaviti samostalno ili biti povezan sa stomatitisom ili perioralnim ekcemom. Prema novijoj klasifikaciji heilitisa, koju su predložili Lugović Mihić i sur., može se podijeliti u tri skupine: uglavnom reverzibilan (simpleks, angularni/infektivni, kontaktni/ekcematozni, ekfolijativni, povezan s lijekovima); uglavnom ireverzibilan (aktinički, granulomatozni, glandularni, plazma-stanični) i heilitis povezan s dermatozama i sustavnim bolestima (lupus, lihen planus, pemfigus / pemfigoidna skupina, angioedem, poremećaj salivacije i dr.) (50).

Perioralni dermatitis ponekad je, iako rijetko, povezan s alergijskim reakcijama i moguće je da je povezan s mnogim alergenima. Bolest je benigna i obično je kontaktni dermatitis uzrokovan tvarima u pasti za zube, žvakaćim gumama, ružu za usne ili lijekovima (50,51).

Oralne lihenoidne reakcije često su povezane s kontaktnim alergijama i postoje brojne studije koje potvrđuju ulogu alergije na metale u oralnim lihenoidnim lezijama, posebno u zubnim restauracijama i ortodontskim aparatima. Stoga je kod takvih bolesnika iznimno važno potvrditi preosjetljivost na određeni metal alergološkim testiranjem na kontaktne alergene (epikutani test) (34,52).

Gingivostomatitis je bolest usne šupljine koja može biti povezana i s kontaktnim alergijama nakon izlaganja stomatološkim materijalima (npr. metalima ili plastici u protezama), jer je

dokazano da je stomatitis povezan s djelomičnim protezama i nekim stomatološkim metalima (npr. paladijem, zlatom ili manganom) (34,53).

Prema studiji koju su objavili Budimir i sur., test na koži bio je pozitivan na barem jedan kontaktni alergen kod 16,7 % pacijenata s gingivostomatitisom, dok su Torgerson i sur. utvrdili statistički češće kontaktne alergije kod pacijenata sa stomatitisom i gingivitisom (30,8 % odnosno 64 % testiranih pacijenata) (54,55).

Sindrom pekućih usta bolest je nepoznate etiologije i moguće je da je povezana s nekim alergenima. Nekoliko je studija pokazalo da pacijenti s tim sindromom pokazuju klinički relevantne kontaktne alergije na zlato i nikal te čak i male količine tih metala u stomatološkim materijalima mogu uzrokovati ove alergije. Dok Torgerson i sur. izvještavaju o pozitivnom epikutanom testu kod 42,1 % ispitanika sa sindromom pekućih usta, prema Budimiru i sur. pozitivan epikutani test bio je rjeđi (20 % ispitanika) (34,54,55).

1.1.4. Alergija na hranu neposredovana IgE-om

Dok alergije na hranu posredovane IgE-om mogu zahvatiti više organskih sustava te su karakterizirane brzim nastupom simptoma, alergije na hranu koje nisu posredovane IgE-om prvenstveno pogađaju gastrointestinalni trakt, uzrokujući subakutni ili kronični upalni proces u crijevima. No također mogu zahvatiti i kožu i pluća (23,56). Te reakcije obično imaju odgođen početak i javljaju se od 4 do 28 sati nakon uzimanja hrane (57).

U alergije na hranu neposredovane IgE-om ubrajamo celijakiju, sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane (FPIES), enteropatiju induciranu proteinima hrane (FPE) i alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (FPIAP) (4).

Za razliku od alergije na hranu posredovane IgE-om, u kojoj adaptivni imunosni odgovor ima središnju ulogu, alergija na hranu neposredovana IgE-om pretežno uključuje mehanizme povezane s urođenim imunosnim sustavom, od kojih većina još nije u potpunosti razjašnjena. Za sad je poznato da su zajedničke patofiziološke osobine te skupine bolesti, osim dominantne uključenosti urođenog imuniteta, stanični procesi u kojima sudjeluju T-limfociti, promjene crijevnog lumena na staničnoj razini s pojavom upalnih stanica i s time povezanim histološkim promjenama te specifični profili citokina (23).

U iznimno rijetkim slučajevima moguć je i III. tip imunosne reakcije na hranu (reakcija posredovana imunim kompleksima), kao što je opisano u jednom slučaju alergijske reakcije na kivi (58).

Moguće su i kasne (odgođene) reakcije na hranu. Takve se ekcematozne reakcije mogu pojaviti od nekoliko sati do dva dana nakon ingestije hrane koja je bila okidač. Za razliku od neposredne reakcije, početak je kasnih ekcematoznih reakcija odgođen, jer takve reakcije obično zahtijevaju najmanje šest sati da se razviju, a u jednoj studiji pojavile su se u prosjeku čak 24 sata kasnije. Ovo je opisano kao „ekcem koji reagira na hranu”. Te kasne reakcije mogu se pojaviti istodobno s trenutačnim reakcijama ili se mogu javiti kao izolirane reakcije. Ukupna je prevalencija kasnih ekcematoznih reakcija nepoznata, ali je vjerojatno podcijenjena, s obzirom na to da istraživanja alergije na hranu ne uzimaju uvijek u obzir ovu vrstu reakcije (14).

Werfel i sur., primjerice, navode da je problem u većini objavljenih kliničkih procjena alergije na hranu kod atopijskog dermatitisa taj što se dermatitis obično pogoršava dan nakon oralnog testa provokacije na hranu ili čak kasnije te nije sustavno procjenjivan prije i dan nakon oralnog testa provokacije (59).

1.1.5. Kontaktna alergija uzrokovana hranom

Kontaktna preosjetljivost na hranu obično se javlja u osoba koje su učestalo u kontaktu sa sirovom, neprerađenom hranom te se može manifestirati kao iritativni kontaktni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, kontaktna urtikarija, proteinski kontaktni dermatitis, fototoksični kontaktni dermatitis, fotoalergijski kontaktni dermatitis ili kao sustavni kontaktni dermatitis (60).

Proteinski kontaktni dermatitis vrsta je kroničnoga ekcematoidnog dermatitisa kod kojeg su tipični klinički simptomi neposredna pojava eritema i svrbeža te paronihijiska upala koji se kod bolesnika obično javljaju tijekom radnog postupka i kontakta s alergenim materijalom. Dijagnostička metoda izbora jest kožni ubodni test sa suspektnim materijalom, dok epikutani test u većini slučajeva daje negativne rezultate (61).

Metali kao što su nikal i kobalt sveprisutni su u našem okruženju. Pritom se kod senzibiliziranih osoba koje konzumiraju navedene metale putem prehrane mogu pojaviti kompleksne sistemske

reakcije, poput dishidrotičnog ekcema šaka i/ili stopala ili generaliziranih ekcematoidnih reakcija, ali i reakcije gastrointestinalnog sustava (62,63,64).

Zubni ispuni koji sadržavaju cink također mogu izazvati oralni lihen planus, palmoplantarnu pustulozu i makulopapulozni osip. Dijagnoza preosjetljivosti postavlja se epikutanom testiranjem i oralnom provokacijom (65).

1.1.6. Sindrom sistemske alergije na nikal

Kod osoba koje su preosjetljive na nikal konzumiranje određene hrane bogate niklom može uzrokovati sistemska alergijsku reakciju na nikal (engl. *systemic nickel allergy syndrome* – SNAS) ili dovesti do kroničnog dermatitisa (66).

Klasični kontaktni dermatitis nastaje vanjskim izlaganjem kože alergenu ili iritansu, ali ponekad sustavno primijenjeni alergen može dospjeti u kožu i tamo ostati koncentriran uz pomoć krvožilnog sustava, što dovodi do stvaranja sistemskoga kontaktnog dermatitisa. Sistemske kožne reakcije, poput generaliziranih ekcematoznih reakcija ili dishidrotičnog ekcema šaka, mogu se pojaviti zbog unosa nikla hranom. Godine 1984. Andersen i sur. osmislili su izraz „sindrom pavijana” (engl. *baboon syndrome*) kako bi opisali generalizirani dermatitis koji zahvaća glutealne regije, anogenitalno područje, fleksorne regije i očne kapke, što se često opaža u bolesnika sa sistemskom reakcijom na nikal (65).

Iako se sadržaj nikla u pojedinim namirnicama može uvelike razlikovati, niz namirnica prepoznat je kao posebno bogat ovim metalom, uključujući kikiriki, grah, leću, grašak, soju, zob, kakao, čokoladu, orašaste plodove, cjelovitu pšenicu, kruške i gljive (67).

Kod senzibiliziranih osoba uneseni spojevi koji sadržavaju nikal, uz tipične sistemske kožne lezije, mogu izazvati gastrointestinalne simptome poput onih koji karakteriziraju upalnu bolest crijeva, tj. mučninu, pirozu, meteorizam, bol u trbuhu, proljev i zatvor. Ova klinička slika koja karakterizira tipični SNAS smatra se hitnim alergijskim stanjem, povezana je s disregulacijom imunostanog sustava s masivnom infiltracijom proupalnih CD4⁺ T-limfocita u duodenalnu laminu propriju i epitel, kao i s uključenošću citokina tipa Th2 (IL-5 i IL-13). Sistemska apsorpcija nikla može, dakle, izazvati sistemske reakcije, uključujući ekcematoidne, vaskulitične, mukozne, respiratorne, urtikarijske i gastrointestinalne simptome (68). U takvih

bolesnika pridržavanje dijeta s niskim udjelom nikla i izbjegavanje lokalnog izlaganja metalnim predmetima rezultira nestankom kožnih simptoma (65).

1.1.7. Dijagnostika alergijskih reakcija na hranu

U dijagnostici alergijskih reakcija na hranu primjenjuje se SPT za dokaz ranog tipa preosjetljivosti (69).

U slučaju proteinskog ili sistemskog kontaktnog dermatitisa, kao i u slučaju atopijskog dermatitisa egzacerbiranog alergijom na hranu, primjenjuje se epikutani (engl. *patch*) test (kod atopijskog dermatitisa nazvan prema engl. *atopy patch test*) za dokaz kasnog ili IV. tipa preosjetljivosti (70,71).

Važan doprinos ispravnoj dijagnozi alergije na hranu daju i serološki testovi ispitivanja sIgE protutijela na nutritivne alergene (72).

1.1.7.1. SPT

SPT ključan je postupak za potvrdu senzibilizacije kod alergijskih bolesti posredovanih IgE-om kao što su rinokonjunktivitis, astma, urtikarija te alergija na hranu. SPT koristi lokalnu reaktivnost kože kao surogatski marker za alergijsku osjetljivost ciljnih organa, npr. očiju, nosa, pluća ili crijeva (69).

Pritom na razini kože nastao imunosni odgovor posredovan IgE-om ovisi o brojnim kemijskim i neurogenim medijatorima. Nakon intrakutane injekcije alergena, alergeni križno povezuju prethodno formirani sIgE koji je vezan na receptorima visokog afiniteta (FcεRI) na mastocitima, što dovodi do signalne aktivacije složene transdukcijske kaskade. Cijeli proces zbivanja traje nekoliko sekundi i u konačnici kulminira degranulacijom mastocita, uz oslobađanje niza već formiranih medijatora upale. Među njima je najistaknutiji histamin (kratkotrajni vazoaktivni amin koji uzrokuje trenutačni porast lokalnog protoka krvi i propusnosti krvnih žila) te enzimi kao što su kimaza mastocita, triptaza i serinske esterase. Urtika i eritem nastaju u roku od nekoliko minuta nakon površinskog ubrizgavanja antigena u

epidermis i reakcija traje do 30 minuta. Nakon aktivacije, mastociti također sintetiziraju i otpuštaju kemokine, lipidne medijatore kao što su prostaglandini, leukotrieni i faktor aktivacije trombocita te dodatne citokine kao što su IL 4 i 13 koji održavaju Th2 imunski odgovor (73).

Koncentracije od 1 do 10 ili 1 do 20 g/L svakog alergena te pozitivna i negativna kontrola stavljaju se na kožu na udaljenosti od najmanje 2 cm jedna od druge. Zatim se posebnim uređajem grebe koža i alergen se unosi ispod vanjskog sloja kože. Pozitivna kontrola obično je koncentracija histaminskog diklorida 10 g/L, a negativna kontrola obično je glicerinizirana otopina soli s histaminom iste koncentracije. Test se zatim očitava nakon 10 minuta za kontrole i nakon 15 do 20 minuta za alergene. Kod senzibilizirane osobe mastociti u koži vezani za IgE odgovaraju na alergen degranulacijom kojom otpuštaju citokine, što rezultira urtikarijom ili osipom na tom mjestu (Slika 1 i 2) (74).



*

Slika 1. Nanošenje pozitivne i negativne kontrole SPT-a na podlakticu ispitanika.



Slika 2. Polivalentno pozitivan nalaz SPT-a.

Alergeni ekstrakti sastoje se od mješavina alergenih (proteina, glikoproteina, polisaharida) i nealergenih komponenti (lipida, soli, pigmenata, metabolita) dobivenih iz alergenskog izvora. Sirovi ekstrakti stoga obično sadržavaju i prave senzibilizatore i križno reaktivne proteine. Alergeni su općenito uglavnom proteini ili glikoproteini, no ugljikohidrati ili druge haptenske kemikalije niske molekularne težine, kad se transformiraju u potpune antigene, također mogu izazvati alergijsku senzibilizaciju (75).

Kod očitavanja SPT-a treba izmjeriti pozitivne i negativne kontrole. Negativna kontrola služi ispitivanju prisutnosti dermografizma koji, kad je prisutan, otežava ili onemogućuje tumačenje testova. Kontrola histamina trebala bi biti pozitivna kako bi se osiguralo da su alergeni ispravno primijenjeni i kako bi se isključila mogućnost negativnih rezultata SPT-a zbog potencijalno interferirajućih lijekova koje je uzimao ispitanik. Mjeri se najveći promjer urtike svakog pojedinog testiranog alergena, pri čemu je pozitivan nalaz urtike ≥ 3 mm. Međutim, rezultati testa imaju dijagnostičku valjanost samo ako je zabilježena negativna reakcija na negativnu kontrolu (maksimalni promjer urtike < 2 mm) i ako postoji jasna reakcija na pozitivnu, odnosno histaminsku kontrolu (promjer urtike ≥ 3 mm) (69,76).

Budući da histaminska reaktivnost kože varira među osobama, neovisno o reaktivnosti kožnog testa na alergene, rezultati kožnog testa na alergene ne bi se trebali povezivati s veličinom histaminske reakcije. Veličina urtika nije samo posljedica djelovanja histamina, s obzirom na to da neki ispitanici s pozitivnom reakcijom SPT-a ne pokazuju znatno otpuštanje histamina na te alergene (što je procijenjeno tehnikom mikrodijalize). Ponovljivost je veća kad se mjeri samo promjer urtike, a ne pridruženi eritem. Kako bi se postigla trajna evidencija, veličina urtika može se ocrtati olovkom i precrtati na papir i/ili elektronički pohraniti (69).

U usporedbi s provokacijskim testovima (kao što je nazalni bronhoprovokacijski test ili oralni provokacijski test), SPT se pokazao vrlo pouzdanim u dijagnosticiranju alergije. Jednostavnost, brzina izvedbe, niska cijena i visoka osjetljivost čine ubodno testiranje kože poželjnijim od *in vitro* testiranja koje se primjenjuje za određivanje prisutnosti sIgE u serumu ispitanika. Osobito je važno istaknuti veću osjetljivost SPT-a u usporedbi s određivanjem sIgE iz krvi. Unatoč tome, svaki pozitivan rezultat SPT-a mora se interpretirati u kontekstu anamneze i kliničkih simptoma, s obzirom na to da pozitivna reakcija kože u SPT-u ne mora nužno značiti dijagnozu alergije (73).

Treba također naglasiti da je SPT izlaganje ispitanika alergenu u dijagnostičke svrhe i stoga predstavlja kožni provokacijski test. Kontraindikacije za SPT prvenstveno proizlaze iz rizika od pojave anafilaktičkih reakcija. Iako su teške reakcije na kožne testove općenito vrlo rijetke, mogu se pojaviti i opisani su smrtni slučajevi kao rezultat kožnih testova. Opći simptomi obično se razviju unutar 10 do 30 minuta nakon kontakta s alergenom, ali se mogu pojaviti i kasnije. Povećani rizik težih reakcija osobito je izražen kod ispitanika s pozitivnom anamnezom vrlo teških anafilaktičkih reakcija, ako postoje znatne tegobe za vrijeme samog testiranja (npr. u slučaju bronhijalne astme), u slučaju kontakta s alergenom neposredno prije testa, ako se za testiranje primjenjuju alergeni visoke koncentracije, kod intradermalnih testova, kod testova s prirodnim (nekomercijalnim) alergenima te ako ispitanik uzima beta-blokatore. Ako postoje kontraindikacije ili drugi razlozi za neizvođenje *in vivo* testiranja, uputno je provesti *in vitro* testove, ako su dostupni za određeni alergen. Individualno se zatim mora provjeriti jesu li potrebna dodatna ispitivanja. Ako je indiciran kožni *in vivo* test, ali postoje kontraindikacije, korist od testiranja bi morala prevagnuti mogući rizik, što mora biti adekvatno dokumentirano u kartoteci pacijenta (76).

1.1.7.2. Epikutani test

Epikutani test predstavlja dijagnostičku metodu izbora za potvrdu ili isključenje odgođene reakcije preosjetljivosti i najčešće se primjenjuje kod sumnje na alergijski kontaktni dermatitis (77). Posebna varijanta testa tzv. *atopy patch test* u početku se upotrebljavao za dijagnosticiranje upalnih reakcija koje mogu biti povezane s alergenima u hrani kod pacijenata s atopijskim dermatitisom. Kasnije je primijenjen kod drugih bolesti čija je patogeneza uglavnom posredovana mehanizmom odgođene preosjetljivosti na proteinske alergene: eozinofilni ezofagitis, enterokolitis uzrokovan proteinima hrane, kontaktni dermatitis uzrokovan proteinima, kontaktna urtikarija i drugi poremećaji (78). Tijekom posljednjih desetljeća 20. stoljeća uloženo je mnogo truda u standardizaciju materijala i metoda korištenih u epikutanom testiranju. Ako je u testu potvrđen alergijski kontaktni dermatitis, nalaz predstavlja temelj za preporuku izbjegavanja određenih proizvoda ili za preporuku alternativnih proizvoda kod određenog pacijenta. Prava stopa klinički relevantne preosjetljivosti kod pozitivnih reakcija na epikutani test i dalje ostaje u velikoj mjeri nepoznata (79).

Kriteriji Međunarodne istraživačke skupine za kontaktni dermatitis (engl. *International Contact Dermatitis Research Group* – ICDRG) za očitavanje testova na koži globalno su priznati i oslanjaju se na vizualni pregled i palpaciju morfologije reakcije, uključujući eritem, infiltrat, papule i vezikule (80). Međutim, unatoč učinkovitosti tog dijagnostičkog alata, očitavanje epikutanog testa podložno je pristranosti promatrača, jer interpretacija rezultata može varirati među različitim promatračima. Na primjer, utvrđena je varijabilnost među promatračima u razlikovanju sumnjivih i nadražujućih reakcija, kao i u razlikovanju sumnjivih i slabo pozitivnih reakcija. Kako bi se to ublažilo, preporučuje se kontinuirana standardizacija i obuka u očitavanju nalaza (81).

Epikutani test obično se izvodi na leđima pacijenta lijepljenjem flastera s kontaktnim alergenima. Pritom se na filtarski papir stave jedna do dvije kapi (0,2 do 0,3 g) alergena u vazelinskoj podlozi, sve se prekrije celofanom i potom leukoplastom (Slika 3) (82).



Slika 3. Epikutani test s kontaktnim alergenima.

Preporučuje se ostaviti flastere s alergenima na koži tijekom 48 sati. Međutim, u pojedinačnim slučajevima (npr. testiranje nadražujućih tvari s pacijentova radnog mjesta) može biti preporučljivo ograničiti izloženost na 24 sata. Prvo očitavanje obično se izvodi 15 do 30 minuta nakon uklanjanja flastera. Daljnje je očitavanje obvezno trećeg dana (za 72 sata) ili četvrtog dana (za 96 sati). Ako se to ne učini, test neće biti valjan i trebat će ga ponoviti. Međutim, zbog mogućih vrlo kasnih reakcija, iako malobrojnih, preporučljivo je dodatno očitavanje barem sedmog dana (168 sati nakon lijepljenja flastera) (77). Reakcija na svaki pojedini alergen, prema preporuci ICDRG, bilježi se na sljedeći način: nejasna reakcija (?+); blaga reakcija, mogući eritem, infiltrat i papule (+); jaka reakcija, eritem, infiltrat, papule i vezikule (++); vrlo jaka reakcija, intenzivan eritem, infiltrat i konfluirajuće vezikule (+++); iritativna reakcija (IR); nije testirano (NT) (Slika 4) (83).



Slika 4. Pozitivan nalaz u epikutanom testu.

1.1.7.3. Ukupni IgE

Godine 1967. opisan je prvi imunotest za mjerenje ukupnog i specifičnog IgE. Količina ukupnog IgE u ranim se studijama smatrala najjednostavnijim načinom identifikacije alergijskih subjekata, ali je ubrzo postalo očito da se razine ukupnog IgE ne mogu smatrati pouzdanim markerom alergijskog statusa. Razine IgE znatno više od normalnog praga obično su povezane s atopijskim poremećajima, ali i s drugim stanjima. Naprotiv, niske ili normalne vrijednosti ne isključuju prisutnost bolesti posredovanih IgE-om. Kao posljedica toga, ukupne razine IgE treba pažljivo tumačiti i ne smatrati ih samima po sebi indikacijom prisutnosti alergijskih bolesti (75).

Vrlo visoke razine IgE-a opažene su kod parazitskih infestacija, rijetko kod pacijenata s multiplim mijelomom koji proizvode IgE te kod nekih primarnih imunodeficijencija (npr. X-vezani poliidokrinopatski i enteropatski sindrom imunosne disregulacije (IPEX), Omenov sindrom, Wiskott-Aldrichov sindrom, Comel-Nethertonov sindrom, hiper-IgE sindrom i atipični potpuni Di Georgeov sindrom). Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza jedino je do danas opisano kliničko stanje gdje je prisutnost visokih razina IgE strogo povezana s težinom

bolesti. Povećane razine serumskog IgE mogu se vidjeti i kod određenog broja pušača (75,84,85).

Suvremene automatizirane platforme za određivanje vrijednosti ukupnog IgE znatno su poboljšale točnost i ponovljivost, povećavajući time i specifičnost i osjetljivost testa. Komercijalno dostupni testovi križno su standardizirani prema zajedničkom primarnom standardu humanog IgE-a (75,86).

1.1.7.4. Određivanje sIgE protutijela na nutritivne alergene

Kao alternativa ili u kombinaciji sa SPT-om, kliničari također mogu mjeriti razine sIgE za pojedinu hranu u serumu. Testiranje sIgE iz seruma pacijenta lako je dostupno i ne ovisi o sposobnostima tehničara i interpretaciji procjenitelja. Međutim, može postati financijski zahtjevno ako se istodobno testira više alergena. Kao i kod SPT-a, više razine sIgE povezane su s većim pozitivnim prediktivnim vrijednostima. Serumski testovi sIgE korisni su za praćenje alergije kako bi se utvrdilo je li i koliko alergija oslabjela ili za procjenu prikladnosti pacijenta za oralnu provokaciju ili oralnu imunoterapiju. Jedno je ograničenje sIgE da ima nižu osjetljivost kod pacijenata s niskim ukupnim IgE-om, što može dovesti do lažno negativnih rezultata. Suprotno tome, izrazito povišen ukupni IgE smanjit će specifičnost testa. To je posebno problematično kod pacijenata s atopijskim dermatitisom, koji mogu razviti nisku razinu senzibilizacije na mnoge namirnice, a ipak ne biti alergični na tu hranu (87).

Većina sIgE seroloških testova imunološki su testovi koji uključuju enzimski vezane imunosorbentne testove (ELISA), fluorescentne enzimsko-imunološke testove (FEIA), kemiluminiscentne testove ili radioalergosorbentne testove (RAST). Od 2010. američki Nacionalni institut za alergije i zarazne bolesti (NIAID) preporučuje prekid primjene RAST-a kao dijagnostičkog alata za alergije u korist osjetljivijih fluorescentnih, enzimski obilježenih testova, u kojima se fluorescentno protutijelo veže na pacijentov sIgE, a količina prisutnog IgE izračunava se iz količine fluorescencije. S više od 4000 znanstvenih članaka koji pokazuju njegovu kliničku vrijednost, ImmunoCAP trenutačno se smatra „referentnim standardom” za *in vitro* testiranje IgE. Međutim, prisutnost ovog protutijela dokazuje samo senzibilizaciju, a ne alergiju, pri čemu je potonje senzibilizacija u kontekstu kliničkih simptoma nakon izlaganja alergenima (75).

Unatoč svojoj ključnoj ulozi u posredovanju alergijskih bolesti, mehanizam regulacije IgE *in vivo* još je uvijek dobrim dijelom nepoznanica. Poput ostalih imunoglobulinskih izotipa, IgE regulira nekoliko citokina, kao i signalni receptori. Aktivacija STAT6 interleukinom-4 (IL-4) potiče promjenu klase IgE u B-staničnim limfocitima. IL-21 je snažan supresor IgE odgovora, dok CD40 signalizacija potiče IgE. IgE ima nekoliko jedinstvenih značajki u usporedbi s drugim imunoglobulinskim izotipima, uključujući nižu površinsku ekspresiju na B-stanicama i povećanu diferencijaciju IgE⁺ B-stanica u plazma-stanice. Nekoliko radova sugerira da alergijski odgovor ovisi o T-folikularnim pomoćničkim (TFH) stanicama te da je IL-4 izveden iz TFH-a nužan za razvoj antigen-specifičnog IgE. Nadalje, podskupina TFH stanica koje proizvode IL-13 (TFH13) potrebna je za razvoj IgE visokog afiniteta. T-folikularne regulatorne (TFR) stanice također reguliraju razvoj IgE, bilo pozitivno bilo negativno, ovisno o korištenom modelu. Sveukupno, mnogo toga je još uvijek nepoznato o točnoj ulozi TFH i TFR stanica u promjeni i proizvodnji alergен-specifične klase IgE (88).

1.2. Glutenska enteropatija (celijakija)

Neželjene reakcije na hranu također se mogu javiti kod autoimuno posredovane glutenske enteropatije ili celijačne bolesti (celijakije). Riječ je o upalnom stanju uzrokovanom imunosnim odgovorom na gluten, protein koji se nalazi u pšenici, ječmu i raži (89).

Bolest je obilježena povišenom razinom protutijela razreda IgA usmjerenih na tkivnu transglutaminazu, a potvrđuje se histopatološkim nalazom sluznice tankog crijeva. Celijakija je jedan od najčešćih autoimunih poremećaja, s prevalencijom od 0,5 % do 1 % opće populacije, uz porast prevalencije u zapadnim zemljama (90). Bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi, od ranog djetinjstva do starije dobi, s dva vrhunca pojave – jedan ubrzo nakon odvikavanja od glutena u prve dvije godine života, a drugi u drugom ili trećem desetljeću života. Studije su pokazale da većina slučajeva celijakije ostaje neotkrivena u nedostatku serološkog probira zbog heterogenih simptoma i/ili slabe svijesti o bolesti (90).

Celijakija je češća među osobama s drugim autoimunim poremećajima, što je vjerojatno posljedica zajedničke genske predispozicije, posebno haplotipova HLA-DQ2 i HLA-DQ8, koji su česti i kod celijakije i kod raznih autoimunih stanja. Rođaci prvog stupnja osoba s celijakijom

imaju povećanu prevalenciju od približno 7,5 %, s najvećim rizikom kod monozigotnih blizanaca (> 70 %), zatim kod braće i sestara (8,9 %), potomaka (7,9 %) i roditelja (3,0 %) (89).

Bolest se u smislu kliničkih simptoma može podijeliti na intestinalni i ekstraintestinalni oblik. Intestinalni se oblik češće otkriva kod djece mlađe od tri godine, a karakteriziraju ga proljev, gubitak apetita, nadutost trbuha i zastoj u razvoju. Ekstraintestinalni oblik uobičajen je i kod djece i kod odraslih te uključuje hematološke i brojne druge poremećaje (90). Kožni i oralni simptomi uključuju bljedilo zbog anemije, heilitis ili glositis zbog nedostatka vitamina B12 te različite osipe od kojih je patognomoničan herpetiformni dermatitis, intenzivno pruritičan vezikularni osip, koji može ukazivati na dijagnozu celijakije čak i u odsutnosti gastrointestinalnih simptoma (89). Temelj je liječenja celijakije strogo pridržavanje bezglutenske dijeta, što ublažava simptome i sprječava dugoročne komplikacije. Većina pacijenata dobro reagira na takvu dijetu, a simptomi obično nestaju unutar nekoliko dana do tjedana (89,91).

1.3. Intolerancija na histamin

Intolerancija na histamin, također poznata kao enteralna histaminoza ili osjetljivost na dijetalni histamin, poremećaj je povezan s oštećenom sposobnošću metaboliziranja unesenog histamina koji je opisan početkom 21. stoljeća. Iako je interes za intoleranciju na histamin znatno porastao posljednjih godina, još je uvijek potrebno više znanstvenih dokaza kako bi se pomoglo u definiranju, dijagnosticiranju i kliničkom liječenju ovog stanja (92).

Brojni simptomi nepodnošenja hrane mogu biti i manifestacija intolerancije na histamin do koje dolazi nakon unošenja u organizam hrane bogate histaminom i/ili uzimanjem lijekova koji oslobađaju histamin ili blokiraju enzim diamin oksidazu (DAO), koja je glavni enzim uključen u metabolizam unesenog histamina. Klinička je dijagnoza histaminske intolerancije izazovna zbog složenih simptoma i zahvaćenosti brojnih organa (93). Međutim, DAO je primarni enzim potreban za razgradnju unesenog histamina, a sintetiziraju ga apikalni enterociti smješteni u crijevnim resicama (94).

U simptome intolerancije na histamin ubrajaju se osip, svrbež, urtikarija, atopijski dermatitis, flushing, glavobolje, srčane aritmije i astma te gastrointestinalni simptomi poput abdominalnih

kolika i dijareje (94,95,96,97,98). Navedene simptome ispitanici mogu također subjektivno doživjeti kao „alergiju” na hranu, što priječi prepoznavanje intolerancije na histamin (94,99).

Višestruki, nespecifični klinički simptomi izazvani određenim vrstama hrane, pića i lijekova često se pripisuju različitim drugim stanjima, kao što su alergija i intolerancija na hranu, mastocitoza, psihosomatske bolesti, anoreksija nervoza ili nuspojave lijekova. Stoga je važno ispravno postaviti dijagnozu histaminske intolerancije, nakon čega slijedi terapija temeljena na prehrani bez histamina i suplementaciji DAO-a, što može znatno poboljšati kvalitetu života bolesnika (100).

Patofiziološki kod intolerancije na histamin nije riječ o alergijskoj reakciji, već o učinku neravnoteže stvaranja i razgradnje histamina u crijevima, što se odvija posredstvom enzima DAO. U dijagnostici ovog poremećaja ponekad se uz osnovnu kliničku dijagnostiku primjenjuje i određivanje koncentracije DAO-a u serumu uz pretpostavku da smanjena koncentracija upućuje na intoleranciju na histamin. U bolesnika sa simptomima izazvanima hranom bogatom histaminom mjerenje koncentracije DAO-a u serumu može pomoći u identifikaciji osoba koje mogu imati koristi od dijetalnog ograničenja histamina i/ili peroralne nadoknade DAO-a (94).

Dijeta s niskom razinom histamina trenutačno je najpreporučljivija strategija za sprječavanje simptoma intolerancije na histamin. Konceptualno, te bi se dijetete trebale temeljiti na isključivanju hrane koja sadržava histamin, iako postoji određeni nerazmjer unutar popisa isključene hrane u skladu s različitim dijetama s niskim udjelom histamina dostupnima u literaturi. Dosad je objavljeno više znanstvenih studija koje su dale konkretne preporuke o hrani koju treba izbjegavati u okviru dijetete s niskim udjelom histamina. Sve u svemu, usporedni pregled pokazao je veliku heterogenost u vrsti hrane koja se ne savjetuje osobama s intolerancijom na histamin. Isključene su se namirnice u većini slučajeva razlikovale ovisno o razmatranoj dijeti. Samo je fermentirana hrana jednoglasno isključena. Prema zaključku Sánchez-Pérez i sur. iz 2021., isključenje svega 32 % preporučenih namirnica moglo bi se objasniti pojavom visokog sadržaja histamina. Prisutnost putrescina, koji može ometati razgradnju histamina s pomoću enzima DAO na intestinalnoj razini, mogla bi djelomično objasniti razlog zašto se određena hrana (tj. citrusno voće i banane) također često navodi u dijetama s niskim udjelom histamina. Konačno, postojao je niz isključenih namirnica s odsutnošću ili vrlo niskom razinom biogenih amina. U ovom su slučaju određene namirnice

označene kao oslobađači histamina, iako odgovorni mehanizam još nije razjašnjen (101). Nedavno je zabilježeno da je oralni nadomjesni pripravak DAO-a učinkovit i kod pacijenata s glavoboljom. Znatno je smanjio trajanje napadaja migrene (102), a u drugoj studiji izazvao olakšanje simptoma kod pacijenata s kroničnom spontanom urtikarijom (103).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi povezanost između samoprijavljenih neželjenih reakcija na hranu na oralnoj sluznici i koži odraslih osoba i nalaza alergoloških testiranja, odnosno koncentracije DAO-a u serumu ispitanika.

Sekundarni ciljevi bili su prikupiti podatke o samoprijavljenim neželjenim reakcijama na hranu u osoba koje to navode putem specifično strukturiranog upitnika, utvrditi razinu odstupanja koncentracije DAO-a u serumu ispitanika, utvrditi broj i vrstu nutritivnih alergena pozitivnih u SPT-u ispitanika, utvrditi broj i vrstu inhalacijskih alergena pozitivnih u SPT-u ispitanika, utvrditi broj i vrstu alergena pozitivnih u standardnom epikutanom testu ispitanika, utvrditi vrstu pozitivnih sIgE protutijela prema pojedinim nutritivnim alergenima u serumu ispitanika te utvrditi razine ukupnog IgA i anti-tTg-IgA u serumu ispitanika.

Hipoteza je ovog istraživanja da u osoba koje navode neželjene reakcije na hranu s manifestacijama na oralnoj sluznici i koži, samo dio njih ima smetnje potaknute alergijom, dok je kod ostalih za smetnje odgovorna smanjena koncentracija DAO-a u serumu i drugi neutvrđeni čimbenici.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovo presječno opservacijsko istraživanje bilo je uključeno 100 ispitanika u dobi od 24 do 86 godina, koji su liječeni u Klinici za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu u periodu od listopada 2016. do srpnja 2025. zbog neželjenih reakcija na hranu. Uzorak je obuhvatio 83 žene (83 %) i 17 muškaraca (17 %) (medijan 54,5 godina, interkvartilni raspon 41,8 – 66,8). Sve je ispitanike pregledao specijalist dermatologije i venerologije uz ispunjavanje upitnika o neželjenim reakcijama na hranu. Ovdje treba naglasiti da svi ispitanici nisu odgovorili na sva pitanja iz upitnika te su kod analize rezultata korišteni samo raspoloživi odgovori. Kod svih je ispitanika učinjen nalaz DAO-a u serumu i pregled specijalista oralnog patologa. SPT na inhalacijske i na nutritivne alergene učinjen je kod 84 ispitanika, pri čemu je negativnu reakciju na histamin u testu pokazalo troje ispitanika. Epikutani test učinjen je kod 74 ispitanika. Ukupni IgE učinjen je kod 83 ispitanika, dok su kod 41 ispitanika analizirani sIgE na nutritivne alergene. Ukupni IgA i anti-tTg-IgA učinjeni su kod 58 ispitanika. Uzorkovanje krvi za analizu ukupnog IgE, ukupnog IgA, anti-tTg-IgA i DAO-a provedeno je u Kliničkom zavodu za kemiju KBC-a Sestre milosrdnice, dok je uzorkovanje krvi i analiza seruma za sIgE na nutritivne alergene provedeno u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Zavoda za pulmologiju Specijalne bolnice za plućne bolesti u Zagrebu. SPT na inhalacijske i nutritivne alergene te epikutani test učinjeni su na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice.

Uvjeti za uključivanje ispitanika bili su:

- a) Dob $\geq$ 18 godina.
- b) Ispitanici navode neželjene reakcije na hranu na koži i/ili oralnoj sluznici.
- c) Potpisan informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji za isključivanje ispitanika bili su:

- a) Bilo koja kontraindikacija za alergološko testiranje.
- b) Uzimanje imunosupresivnih lijekova ili lijekova koji modificiraju rezultate kožnoga alergološkog testa.
- c) Prisutnost drugih težih sustavnih bolesti.

3.2. Postupci

Ispitanici su bili podvrgnuti sljedećim postupcima:

3.2.1. Dermatološki pregled

Učinjen je dermatološki pregled ispitanika i uzeta je detaljna anamneza o neželjenim reakcijama na hranu na oralnoj sluznici i/ili koži, uključujući ispunjavanje strukturiranog upitnika o alergijama i neželjenim reakcijama na hranu, prevedenog s engleskog jezika iz Burks W. *Patient education: Food allergy symptoms and diagnosis* (104). Upitnik o alergijama i neželjenim reakcijama na hranu nalazi se u prilogu disertaciji.

3.2.2. Pregled oralnog patologa

Učinjen je pregled ispitanika od strane stomatologa oralnog patologa u svrhu evaluacije statusa usne šupljine, odnosno oralne sluznice.

3.2.3. SPT na inhalacijske i nutritivne alergene

SPT izvodio se komercijalnim pripravcima najčešćih inhalacijskih alergena (mješavina peluda trava, maslačka, pelina, breze, lijeske, čempresa, masline, platane, topole, *Ambrosia artemisiifolia*, grinja *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatofagoides farinae*, epitel mačke, psa (Diater laboratorio, Španjolska) i pripravak lateksa (Stallergenes, Francuska)).

Kao nutritivni alergeni korišteni su komercijalni pripravci sljedećih alergena: kravlje mlijeko, jaje, svinjetina, govedina, piletina, srdela, grah, sojino brašno, pšenično brašno, gluten, sezam, badem, kakao, kikiriki, lješnjak, orah, jagoda, kivi, jabuka, lubenica, naranča, banana, ananas, breskva, rajčica, tuna, lignja, škampi i dagnje (Diater laboratorio, Španjolska).

Kao pozitivna kontrola reakcije na koži korištena je komercijalna otopina histamina (10 mg/mL histamina), a kao negativna kontrola komercijalna otopina pufera (Diater laboratorio,

Španjolska). Rezultati testa interpretirani su prema važećim smjernicama za SPT (69). Kožna reakcija određivala se nakon 15 minuta mjerenjem najvećeg promjera urtike. Pozitivnom reakcijom smatrala se razlika u promjeru urtike ≥ 3 mm, uz uvjet maksimalnog promjera urtike negativne kontrole < 2 mm i promjera urtike pozitivne kontrole ≥ 3 mm.

3.2.4. Epikutani test na standardnu seriju kontaktnih alergena

Epikutani test na standardnu seriju kontaktnih alergena provodio se sa sljedećim komercijalnim pripravcima: kalijev dikromat, kobaltov klorid, niklov sulfat, formaldehid u vodi, ursol, peruvijanski balzam, epoksidne smole, kolofonij, bijeli živin precipitat, anestezin, tiuram spojevi, merkapti spojevi, N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin (IPPD), karbamati, katran drvenog ugljena, smjesa parabena, neomicin sulfat, girodal, sumporni precipitat, smjesa mirisa, lanolin, timerosal, *quaternium*, deterdžent za pranje posuđa, deterdžent za pranje rublja, fenil-živine soli (Imunološki zavod, Zagreb). Kao negativna kontrola korišten je vazelin. Alergeni su nanošeni na prethodno očišćenu kožu leđa primjenom ljepljivih traka Curatest (Lohmann & Rauscher, Njemačka). Kožna reakcija očitavana je 48 sati, 72 sata i sedam dana nakon nanošenja alergena. Pozitivnim nalazom, uz uvjet odsutnosti reakcije na negativnu kontrolu, smatrali su se rezultati mjerodavni po ICDRG-u: mogući eritem, infiltrat i papule (blaga reakcija +); eritem, infiltrat, papule i vezikule (jaka reakcija ++); intenzivan eritem, infiltrat i konfluirajuće vezikule (vrlo jaka reakcija +++) (83).

3.2.5. Određivanje koncentracije ukupnog IgE-a u serumu ispitanika

Za određivanje vrijednosti ukupnog IgE-a uzet je uzorak periferne venske krvi antekubitalnom venepunkcijom u epruvete bez aditiva (Vacuette®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) koji je potom centrifugiran, a iz seruma su izmjerene vrijednosti ukupnog IgE metodom Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka). Za interpretaciju rezultata uzeta je referentna vrijednost za ukupni IgE < 114 kIU/L.

3.2.6. Određivanje sIgE na nutritivne alergene u serumu ispitanika

Za određivanje vrijednosti specifičnih nutritivnih IgE uzet je uzorak periferne venske krvi antekubitalnom venepunkcijom u epruvete bez aditiva (Vaccuette®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) koji je potom centrifugiran, a iz seruma su izmjerene vrijednosti specifičnih IgE metodom imunofluorescencije uređajem Phadia 250 (ThermoFisherScientific, Phadia, Uppsala, Švedska). Kao nutritivni alergeni korišteni su komercijalni ekstrakti jabuke, naranče, breskve, ananasa, banane, jagode, kivija, dinje, škampa, dagnje, lignje, tune, badema, oraha, lješnjaka, pšeničnog brašna, soja brašna, glutena, sezama i rajčice. Za interpretaciju rezultata uzeta je referentna vrijednost sIgE < 0,35 kIU/L.

3.2.7. Određivanje DAO-a u serumu ispitanika

Za određivanje koncentracije DAO-a uzet je uzorak periferne venske krvi antekubitalnom venepunkcijom u epruvete bez aditiva (Vaccuette®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) koji je potom centrifugiran, a iz seruma su izmjerene vrijednosti korištenjem komercijalno dostupnog kompleta za enzimski imunosorbentni test (ELISA) (IDK DAO ELISA, Immundiagnostik AG, Bensheim, Njemačka; serija vrijedi od 22. srpnja 2015.), prema uputama proizvođača. Test se temelji na ELISA sendvič-tehnici. Upotrebljavaju se poliklonska protutijela generirana protiv rekombinantnog DAO-a. Standardi, kontrole i razrijeđeni uzorci pacijenata koji se testiraju na DAO pipetiraju se u jažice mikrotitarske ploče obložene poliklonskim zečjim anti-DAO protutijelom. U ovom prvom koraku inkubacije DAO iz uzorka veže se na mikrotitarsku ploču primarnim protutijelom. Zatim se dodaje poliklonsko anti-DAO protutijelo obilježeno biotinom. Sljedeći je korak dodavanje streptavidin-POD konjugata, koji formira sljedeći kompleks na stijenci mikrotitarske ploče: 1. protutijelo – DAO-biotinilirano protutijelo – streptavidin-POD konjugat. Tetrametilbenzidin (TMB) upotrebljava se kao supstrat peroksidaze. Enzimska reakcija zaustavlja se dodavanjem kiseline. To uzrokuje promjenu boje iz plave u žutu. Dobiveni kromogeni spoj mjeri se fotometrijski na 450 nm. Intenzitet boje izravno je proporcionalan sadržaju DAO-a. Standardna krivulja, optička gustoća (apsorbancija na 450 nm) u odnosu na standardnu koncentraciju, stvara se iz određenih standardnih vrijednosti, iz kojih se izračunavaju koncentracije uzorka. Za interpretaciju rezultata uzete su referentne vrijednosti za DAO ≥ 10 U/mL.

3.2.8. Određivanje ukupnog IgA i anti-tTg-IgA u serumu ispitanika

Za određivanje koncentracije ukupnog IgA i anti-tTg-IgA uzet je uzorak periferne venske krvi antekubitalnom venepunkcijom u epruvete bez aditiva (Vacuette®, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija) koji je potom centrifugiran, a iz seruma su izmjerene vrijednosti ukupnog IgA metodom imunofluorescencije uređajem Phadia 250 (*ThermoFisherScientific, Phadia*, Uppsala, Švedska) uz referentne vrijednosti za ukupni IgA od 0,65 do 4,21 g/L. Vrijednosti anti-tTg-IgA su određene kemiluminiscentnom imunometodom (CLIA, proizvođač Abbot CMIA) uz referentnu vrijednost za anti-tTg-IgA < 20 CU.

3.2.9. Statistička analiza

Normalnost razdiobe podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro-Wilkovim testom. Kad su podaci slijedili normalnu distribuciju korištene su metode parametrijske statistike. Povezanost kontinuiranih varijabli analizirana je Pearsonovom korelacijom, a za usporedbu kategorija (npr. spolova) t-test. Kad podaci nisu slijedili normalnu distribuciju korištena je neparametrijska statistika (Mann-Whitneyjev test i Spearmanova korelacija). Fisherov egzaktni test korišten je za usporedbu proporcija. Snaga učinka za t-test izračunana je s pomoću formule $r = \sqrt{t^2 / t^2 + df}$, za Mann-Whitneyev test korištena je formula $r = Z / \sqrt{N}$, za Fischerov test upotrijebljen je Cramerov V. Vrijednosti su se interpretirale prema Cohenovim kriterijima kao mala snaga učinka ako su bile u rasponu od 0,1 do 0,3, umjerena u rasponu od 0,3 do 0,5, a velika ako je $r > 0,5$. Za interpretaciju korelacija uzimalo se da $r > 0,9$ ukazuje na vrlo jaku korelaciju, od 0,7 do 0,9 jaku, od 0,5 do 0,7 umjerenu, a od 0,25-0,5 slabu. Multipla linearna regresija korištena je za analizu prediktora DAO (dob, spol, nalaz SPT-a i sIgE). Multipla logistička regresija korištena je za analizu prediktora histaminske intolerancije (DAO graničnik 10). Analiza podataka provedena je s pomoću komercijalnog softvera IBM SPSS v.22.0 (IBM Corp., Armonk, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Odgovori ispitanika na pitanje „Koje ste simptome alergije na hranu imali?”

Na pitanje iz upitnika o simptomima neželjene reakcije na hranu, odgovor se kod 38 ispitanika (38 %) odnosio na oralne simptome, a kod 89 ispitanika (89 %) na ekstraoralne simptome. Pritom je 11 ispitanika (11 %) navelo samo oralne simptome, dok je 27 ispitanika (27 %) navelo istodobno oralne i ekstraoralne simptome (Tablica 2).

Oralni su se simptomi klinički u svim navedenim slučajevima mogli svrstati u sindrom oralne alergije (oticanje usta, jezika i grla, trnjenje i oticanje usnica, stezanje u grlu).

Od ekstraoralnih simptoma ispitanici su navodili urtikariju, svrbež, crvenilo, ekcem, oticanje (lica, ušiju, šaka), nadutost, nagon na povraćanje od mirisa ribe, curenje iz nosa, osip, plikove, pad tlaka, nesvjesticu, vrtoglavicu, glavobolju, probavne tegobe, flushing u licu, bol u želucu i žgaravicu.

Tablica 2. Vrsta i prisutnost simptoma nakon konzumacije hrane (odgovori ispitanika iz upitnika)

	Oralni simptomi (%)	Ekstraoralni simptomi (%)
Prisutni	38	89
Odsutni	62	11

4.2. Odgovori ispitanika na pitanja „Za koju hranu mislite da je izazvala reakcije?” i „Koliko je vremena prošlo od konzumiranja hrane do prvih simptoma?”

Na pitanja iz upitnika o konkretnoj hrani za koju ispitanici misle da je izazvala neželjene reakcije i o vremenu pojave prvih simptoma nakon konzumacije suspektne hrane 91 (91 %) ispitanika navelo je barem jednu određenu hranu kao uzrok neželjenih reakcija, dok devet ispitanika (9 %) nije znalo definirati određenu hranu (Tablica 3). Na pitanje o proteklom

vremenu od konzumacije suspektne hrane do nastupa prvih simptoma 20 ispitanika (20 %) nije znalo odgovoriti na postavljeno pitanje, 49 ispitanika (49 %) navelo je vrijeme reakcije uvijek kraće od dva sata, 27 ispitanika (27 %) navelo je vrijeme reakcije uvijek dulje od dva sata, dok je četvero ispitanika (4 %) navelo vrijeme nastupa reakcije ponekad kraće, a ponekad dulje od dva sata (Tablica 4).

Tablica 3. Suspektna hrana koja je izazvala neželjene reakcije (odgovori ispitanika iz upitnika)

	Suspektna hrana (%)
Određena	91
Neodređena	9

Tablica 4. Vrijeme nastupa reakcije nakon konzumacije hrane (odgovori ispitanika iz upitnika)

	Vrijeme nastupa reakcije (%)
Uvijek < 2 h	49
Uvijek > 2 h	27
< 2 h i > 2 h	4
Nepoznato	20

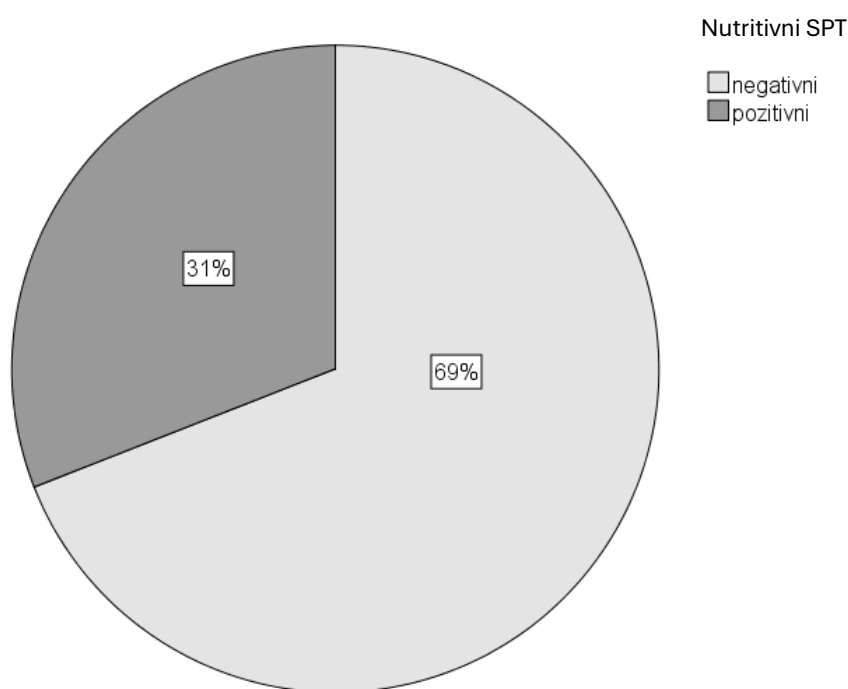
4.3. Rezultati alergoloških *in vivo* testova

Pozitivan nalaz nutritivnog SPT-a na bilo koji alergen u testu imalo je 26 od 84 (31 %), a kompletno negativan nalaz 58 od 84 (69 %) testirana ispitanika (Slika 5).

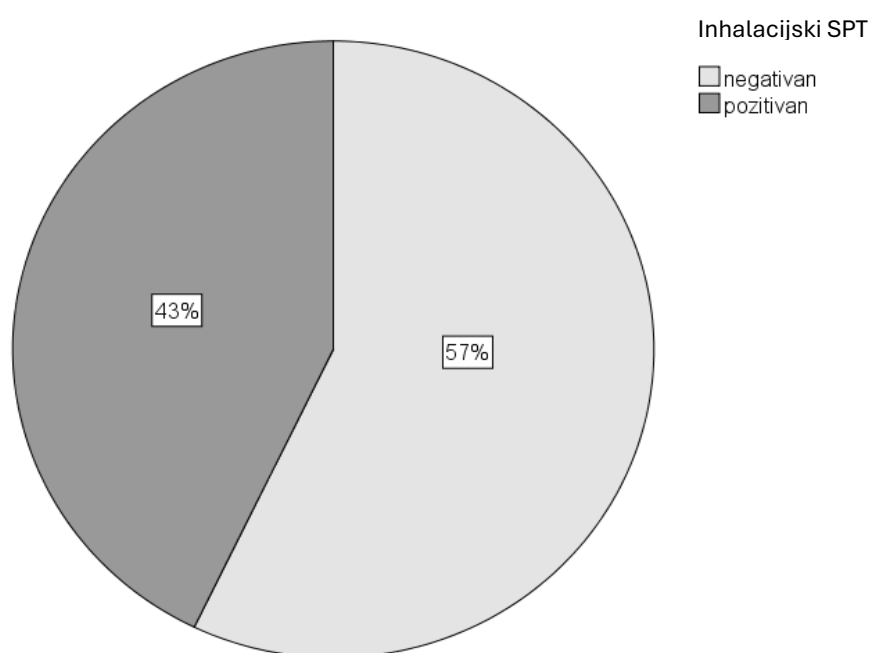
Pozitivan nalaz inhalacijskog SPT-a na bilo koji alergen u testu je imalo 36 od 84 (43 %), a kompletno negativan nalaz 48 od 84 (57 %) testirana ispitanika (Slika 6).

SPT-ovi se nisu značajno razlikovali između spolova. Dob se nije razlikovala između onih s negativnim i pozitivnim nutritivnim SPT-om, no osobe s negativnim inhalacijskim SPT-om bile su znatno starije nego one s pozitivnim (58,2 prema 48,2 godina; $p = 0,003$; $r = 0,315$).

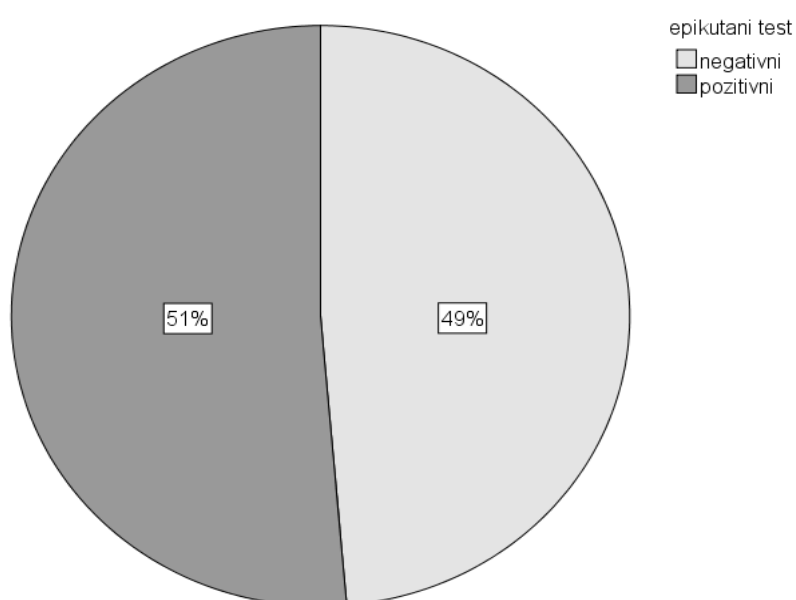
Pozitivan nalaz epikutanog testa na bilo koji alergen u testu je imalo 38 od 74 (51 %), a kompletno negativan nalaz 36 od 74 (49 %) testirana ispitanika (Slika 7). Pozitivan nalaz epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid imalo je 30 od 74 (41 %), a negativan nalaz 44 od 74 (59 %) testirana ispitanika (Slika 8).



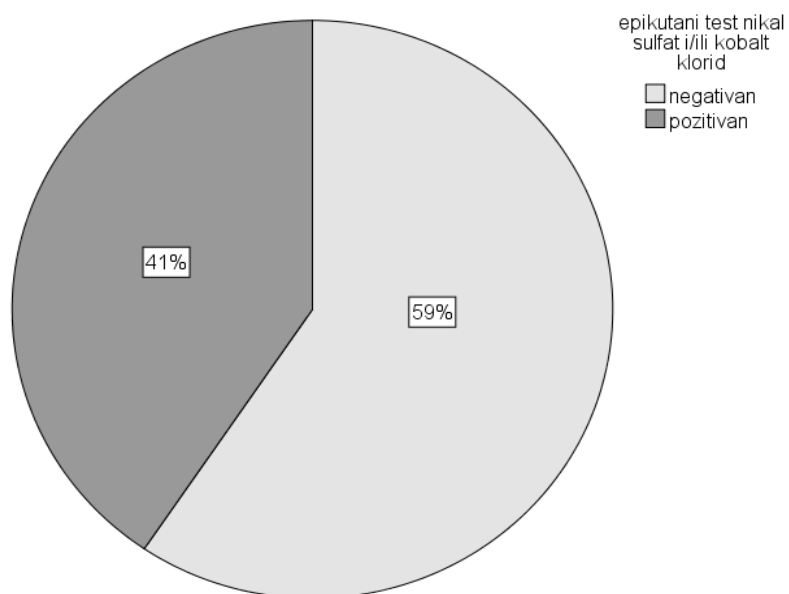
Slika 5. Udio pozitivnog i negativnog nalaza nutritivnog SPT-a.



Slika 6. Udio pozitivnog i negativnog nalaza inhalacijskog SPT-a.



Slika 7. Udio pozitivnog i negativnog nalaza epikutanog testa.

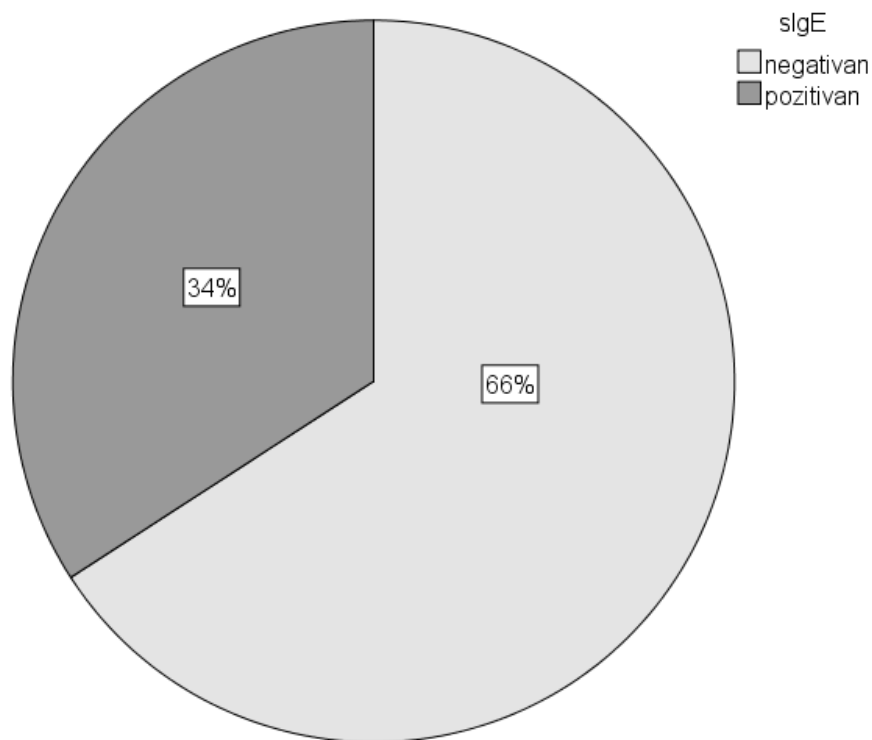


Slika 8. Udio pozitivnog i negativnog nalaza epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid.

4.4. Rezultati alergološkog *in vitro* testiranja

Pozitivan nalaz serumskog sIgE na bilo koji nutritivni alergen u testu imalo je 14 od 41 (34 %), a kompletno negativan nalaz 27 od 41 (66 %) testiranog ispitanika (Slika 9).

sIgE se nisu značajno razlikovali između spolova. Dob se također nije razlikovala između osoba s pozitivnim i negativnim sIgE.



Slika 9. Udio pozitivnog i negativnog nalaza sIgE na nutritivne alergene u serumu.

4.5. Povezanost anamneze ispitanika i nalaza alergološkog testiranja na hranu

Anamnestički podatak iz upitnika o suspektnoj alergiji na određenu hranu potvrđen je na tu hranu u alergološkom testiranju (nutritivni SPT i/ili serumski sIgE na nutritivne alergene) kod 17/88 (19 %) testiranih ispitanika. Pritom je kod devet ispitanika potvrđena samo u nutritivnom SPT-u, kod sedam ispitanika samo u serumskom sIgE te kod jednog ispitanika u SPT-u i u serumskom sIgE (Tablica 5).

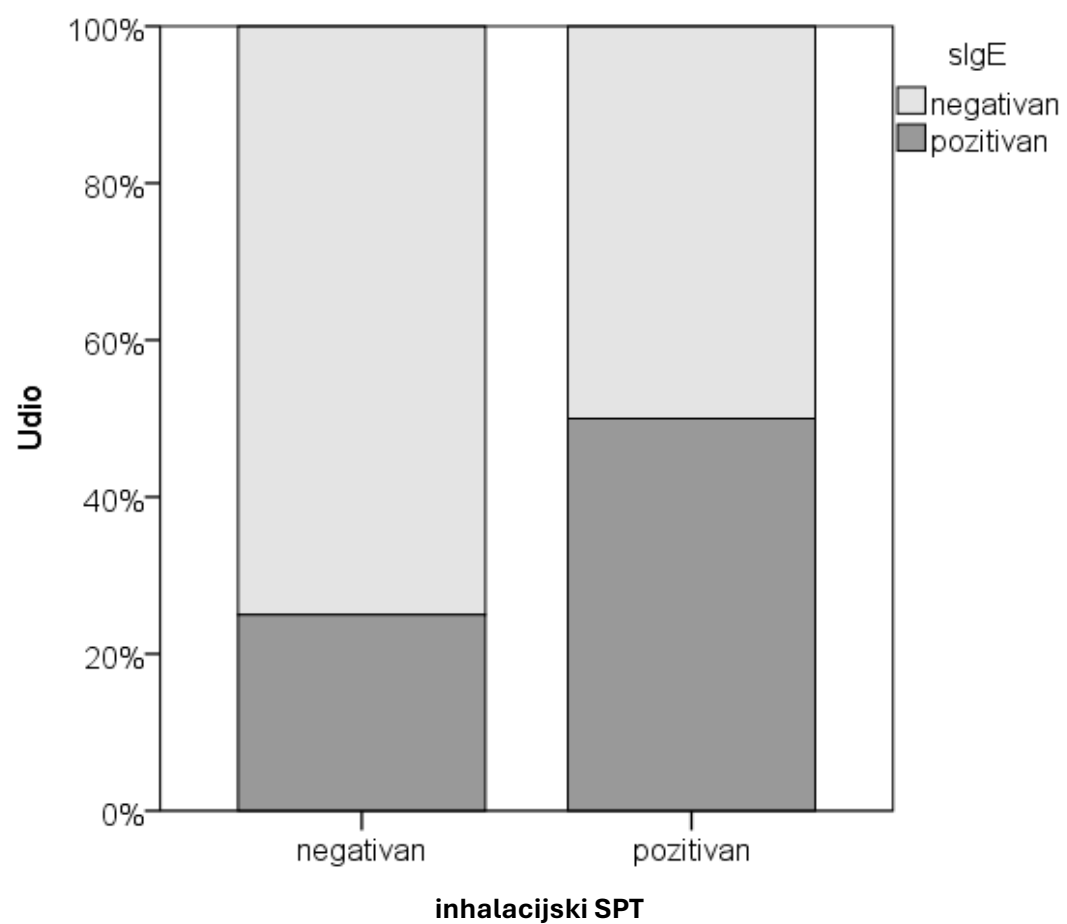
Tablica 5. Povezanost anamneze ispitanika i nalaza alergološkog testiranja na hranu.

	SPT	sIgE	SPT + sIgE
	n (%)	n (%)	n (%)
Potvrđena anamneza	9 (10,2)	7 (7,9)	1 (1,1)

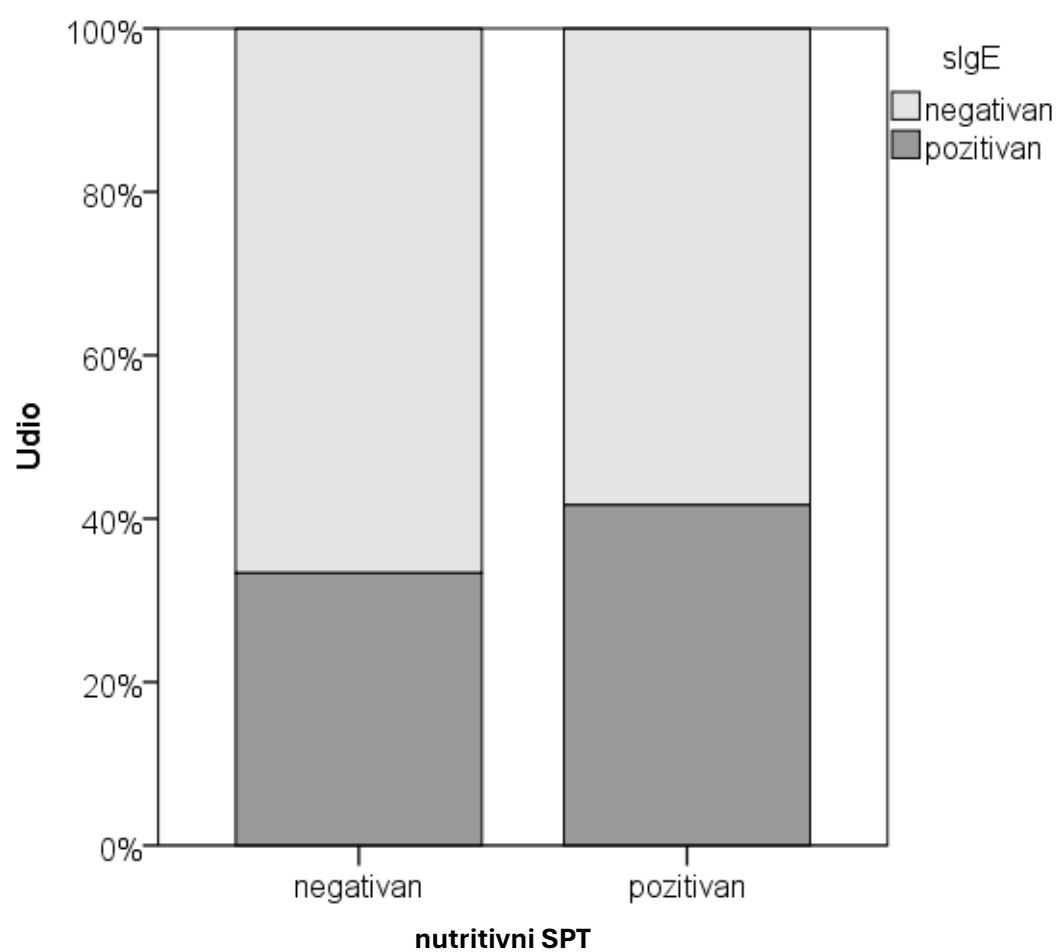
4.6. Povezanost sIgE sa SPT-om i s oralnim simptomima

Pozitivan sIgE imalo je 5/20 (25 %) osoba s negativnim nalazom inhalacijskog SPT-a i 8/16 (50 %) s pozitivnim nalazom inhalacijskog SPT-a (Slika 10). Kod nutritivnog SPT-a pozitivan sIgE imalo je 8/24 (33 %) ispitanika s negativnim nalazom nutritivnog SPT-a i 5/12 (42 %) s pozitivnim nalazom nutritivnog SPT-a (Slika 11), no razlika nije bila statistički značajna ni za jedan SPT.

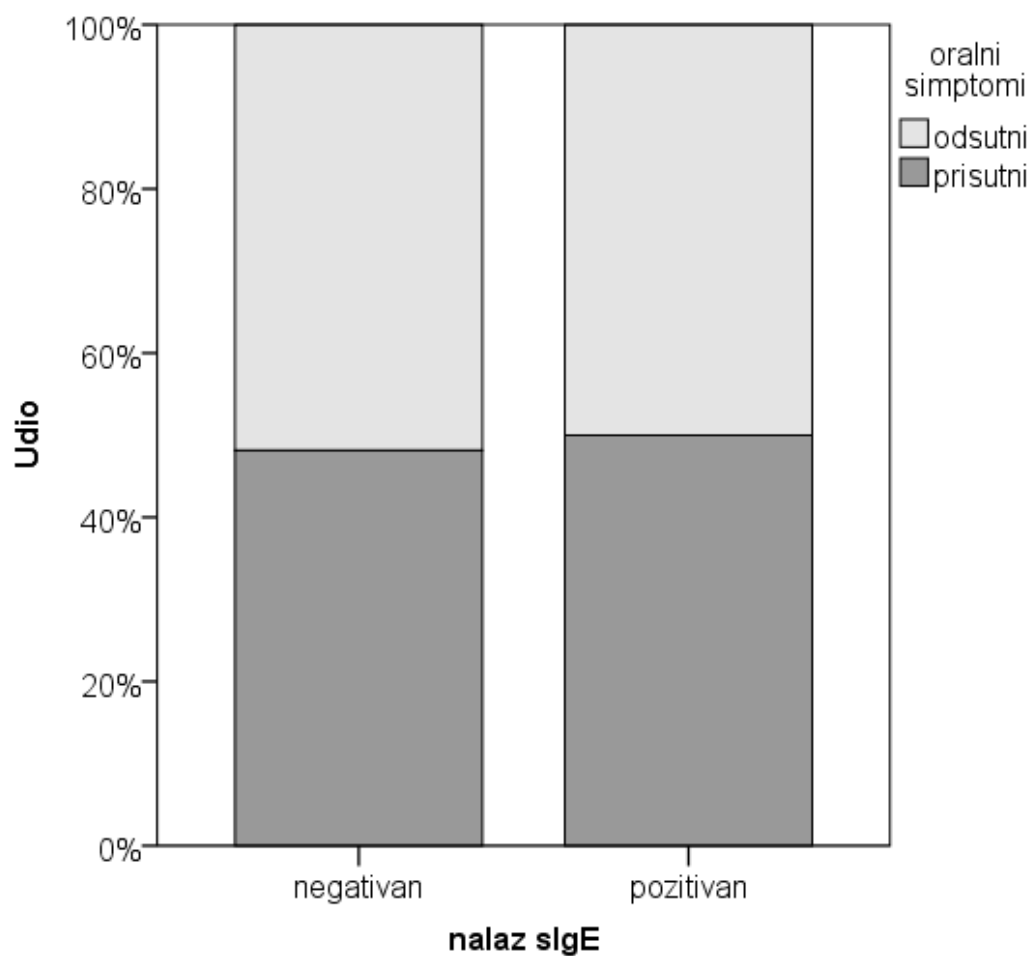
Pozitivan sIgE imalo je 7/21 (33 %) ispitanika s oralnim simptomima i 7/20 (35 %) bez oralnih simptoma, no razlika nije bila statistički značajna (Slika 12).



Slika 10. Odnos inhalacijskog SPT-a i sIgE na nutritivne alergene.



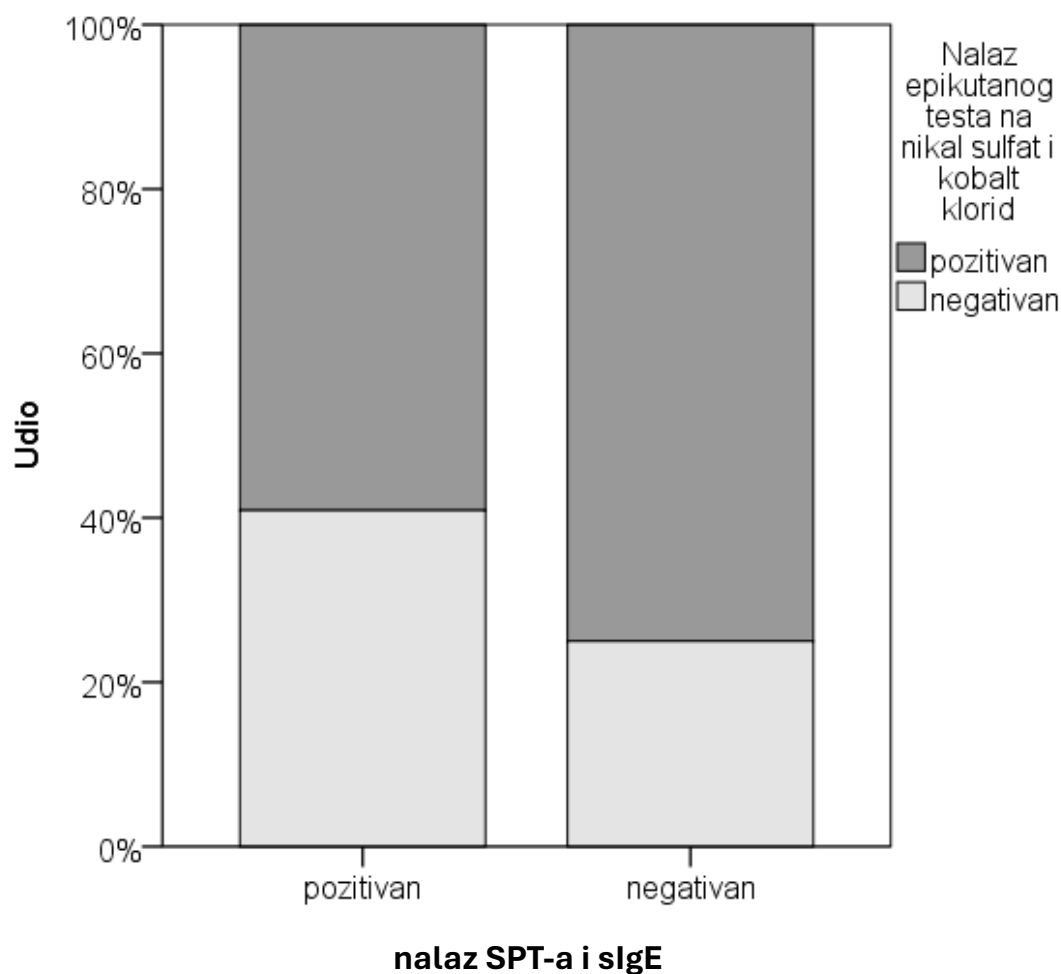
Slika 11. Odnos nutritivnog SPT-a i sIgE na nutritivne alergene.



Slika 12. Odnos sIgE i oralnih simptoma ispitanika.

4.7. Povezanost pozitivnog nalaza epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid sa skupinom ispitanika koji istodobno imaju negativan i SPT na inhalacijske i nutritivne alergene i sIgE na nutritivne alergene

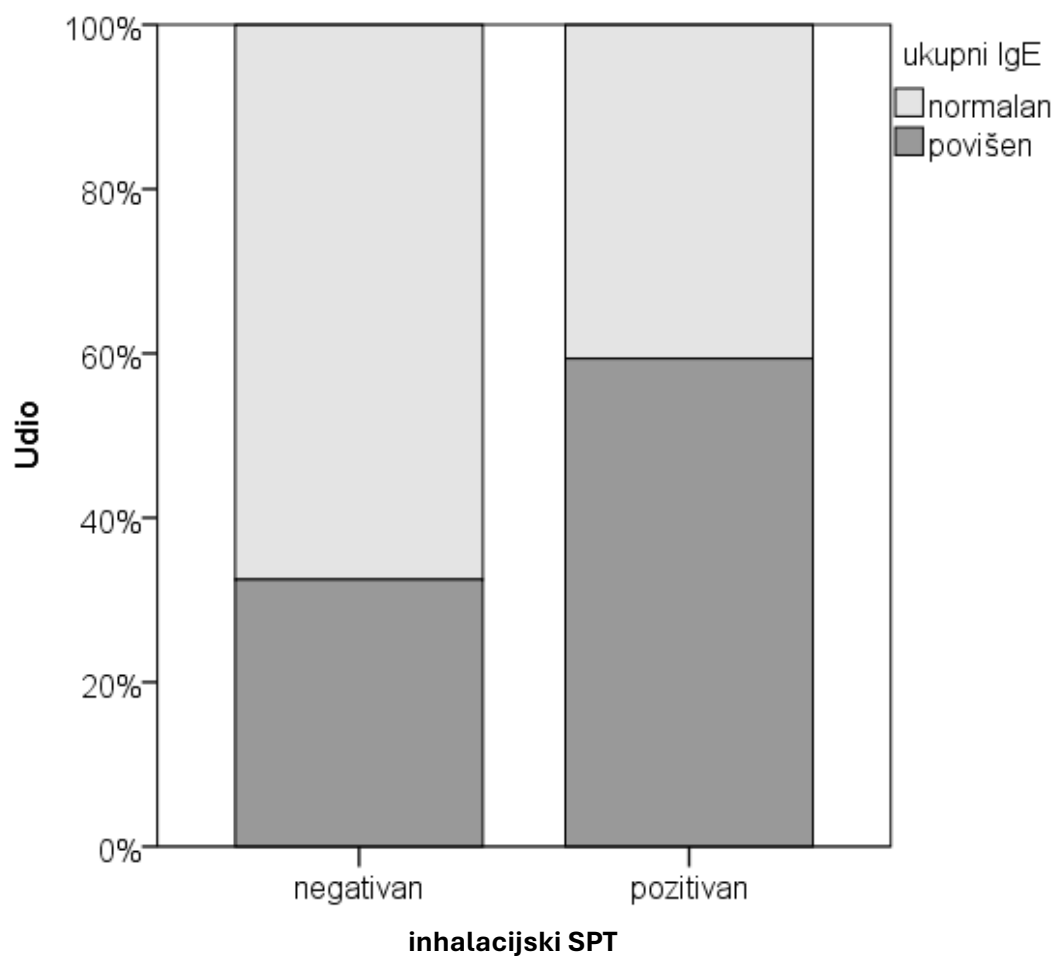
Pozitivan nalaz epikutanog testa imalo je 3/8 (38 %) osoba s negativnim i SPT-om i sIgE te 13/22 (59 %) s pozitivnim nalazom SPT-a i sIgE. Pozitivan nalaz epikutanog testa na nikal sulfat i/ili kobalt klorid imalo je 2/8 (25 %) osoba s negativnim i SPT-om i sIgE te 9/22 (41 %) s pozitivnim nalazom SPT-a i sIgE (Slika 13). Razlike nisu bile statistički značajne.



Slika 13. Odnos SPT-a, sIgE i epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid.

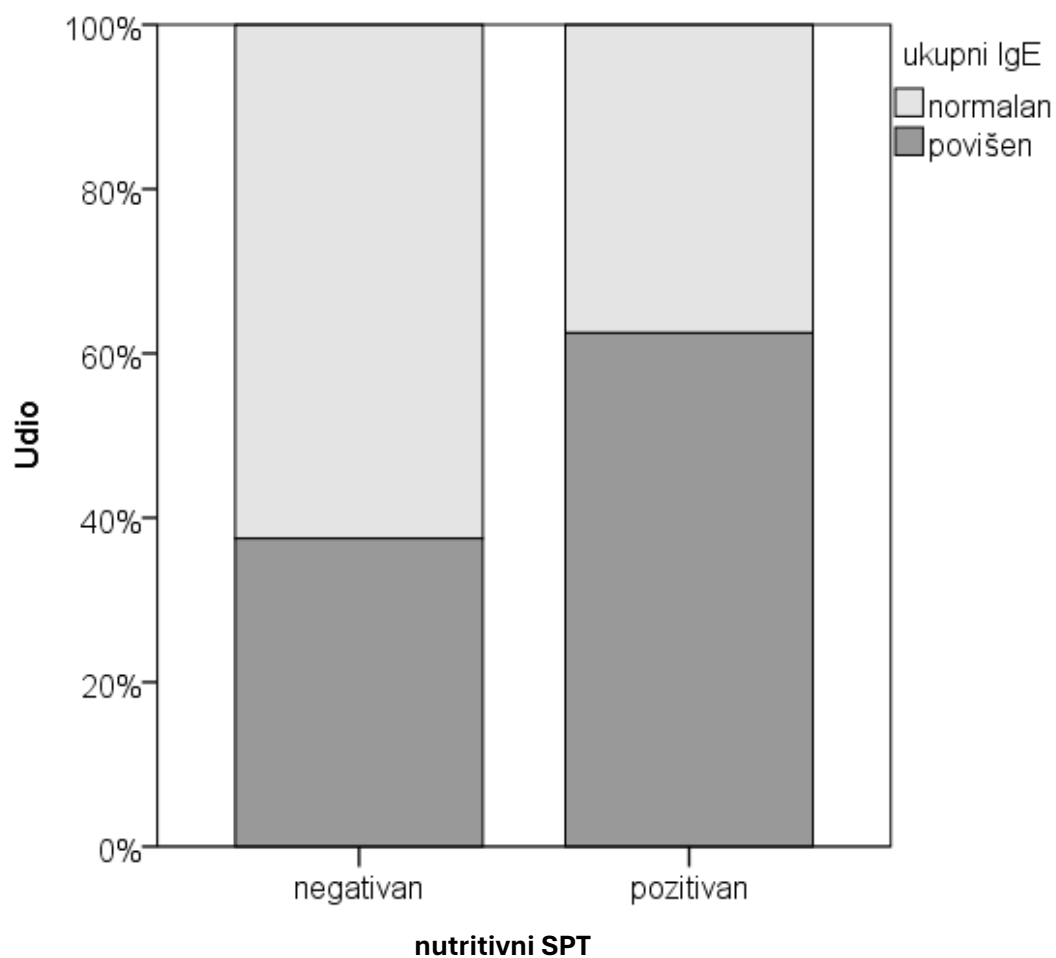
4.8. Povezanost povišenoga ukupnog IgE s nalazom inhalacijskog i nutritivnog SPT-a i nalazom oralnih simptoma

Povišen ukupni IgE imalo je 32/72 (44 %) testiranih. Povišen ukupni IgE imalo je znatno više osoba s pozitivnim nalazom inhalacijskog SPT-a (19/32; 59 %) nego s negativnim nalazom testa (13/40; 33 %; $p = 0,032$; $V = 0,269$) (Slika 14).



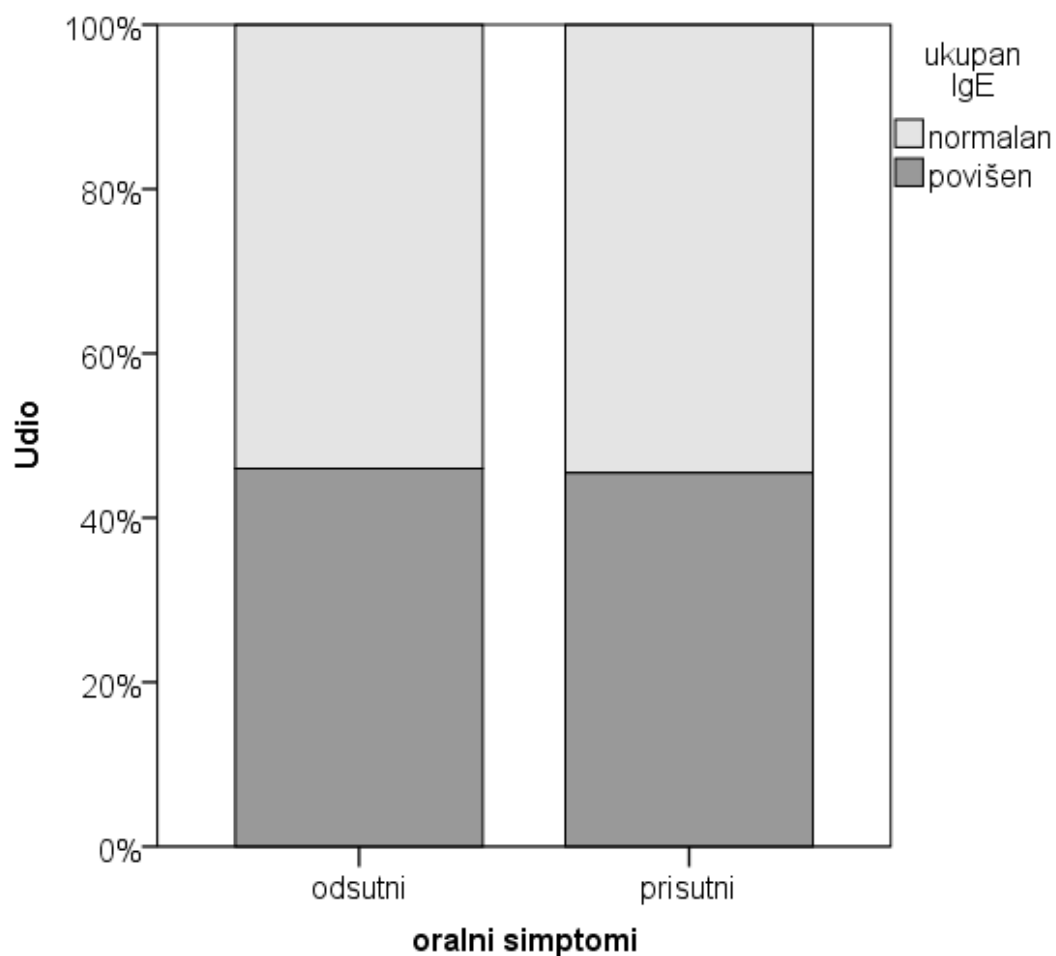
Slika 14. Odnos inhalacijskog SPT-a i ukupnog IgE-a.

Kod nutritivnog SPT-a povišen ukupni IgE imalo je 18/48 (38 %) osoba s negativnim nalazom nutritivnog SPT-a i 15/24 (63 %) s pozitivnim nalazom nutritivnog SPT-a, no razlika nije bila statistički značajna (Slika 15).



Slika 15. Odnos nutritivnog SPT-a i ukupnog IgE-a.

Povišen ukupni IgE imalo je 15/33 (46 %) osoba s oralnim simptomima i 23/50 (46 %) bez oralnih simptoma (Slika 16).

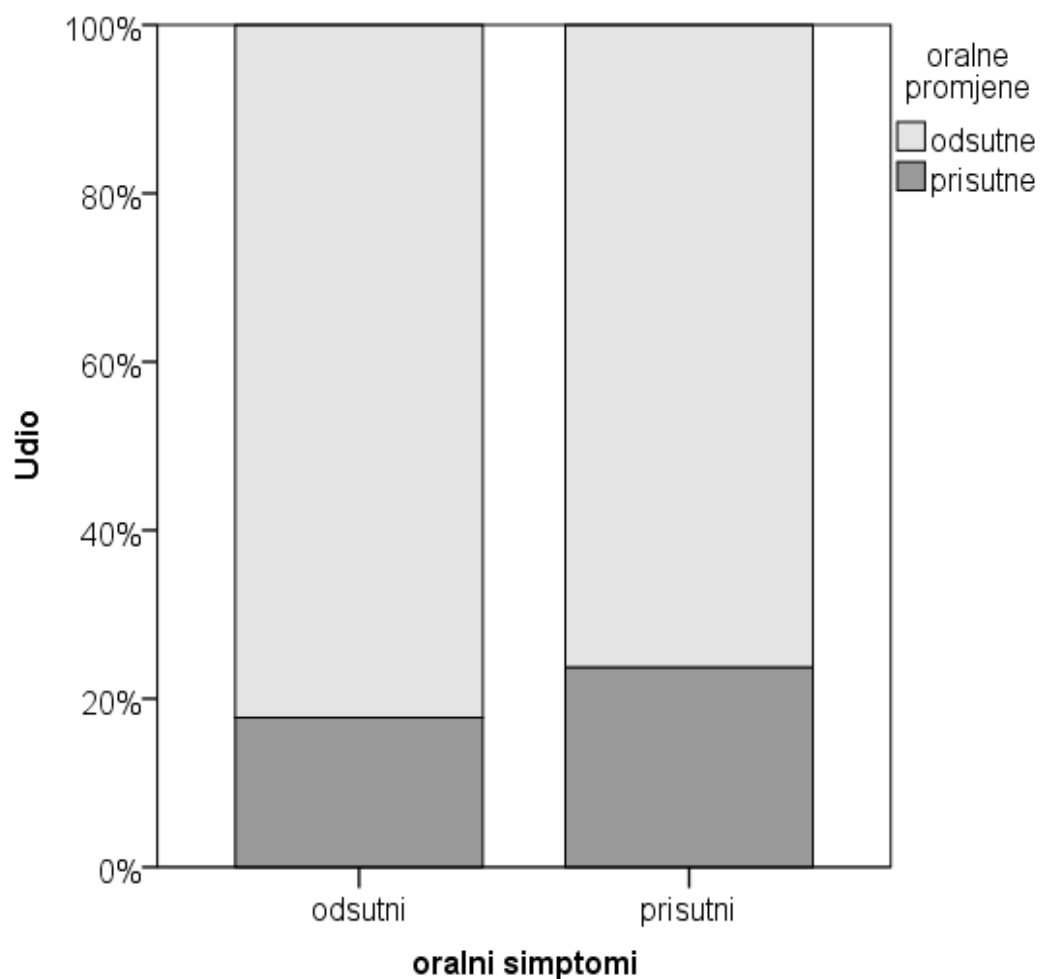


Slika 16. Odnos oralnih simptoma i ukupnog IgE-a.

4.9. Povezanost nalaza oralnih promjena i oralnih simptoma

Prisutne oralne simptome imalo je 38/100 (38 %) ispitanika, a ekstraoralne 89/100 (89 %) ispitanika. Oralni patolog detektirao je oralne promjene kod 20 % ispitanika: po jedanput atrofičnu sluznicu, upalu, hiperkeratozu, oralni lichen planus, eritematoznu sluznicu, palathitis prothetica, promjene sluznice, kronični sijaloadenitis, angularni heilitis, eritem na nepcu i donjoj usnici, pigmentaciju gingive, hiperplastični i generalizirani gingivitis, hiperplaziju gingive, eroziju gingive, bjelkastu mrežicu na jeziku, aftu na oralnoj sluznici; u dva slučaja gingivitis te u dva slučaja geografski jezik.

Prisutne oralne promjene imalo je 9/38 (24 %) ispitanika s oralnim simptomima i 11/62 (18 %) ispitanika bez oralnih simptoma, no razlika nije bila statistički značajna (Slika 17).



Slika 17. Odnos oralnih simptoma i nalaza oralnih promjena.

4.10. Povezanost oralnih simptoma i nalaza SPT-a na inhalacijske alergene

Oralne simptome imalo je znatno više osoba s pozitivnim nalazom SPT-a na bilo koji inhalacijski alergen nego onih s negativnim nalazom SPT-a (13/48; 27 % ispitanika u odnosu na 19/36; 53 % ispitanika; $p = 0,029$; $V = 0,262$) (Slika 18).

Oralne simptome imalo je znatno više osoba s pozitivnim nalazom SPT-a na pelud trava, korova, drveća te na lateks (18/32; 56 % ispitanika) nego onih s negativnim nalazom SPT-a na navedene alergene (14/52; 27 % ispitanika; $p = 0,011$; $V = 0,293$) (Tablica 6).

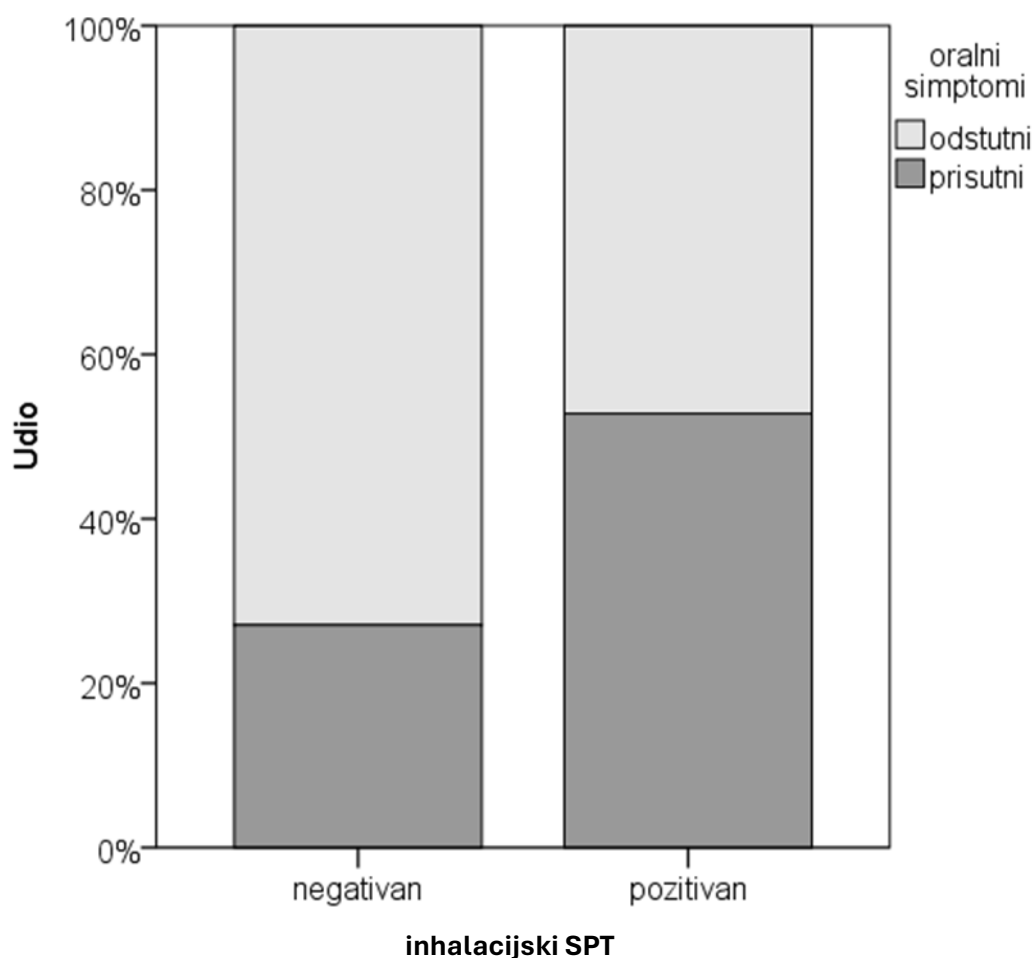
Pozitivni nalaz SPT-a samo na grinje, epitel psa i mačke te plijesni (nisu uključeni oni koji uz to imaju i pozitivan nalaz na pelud i lateks) imalo je 4/84 (5 %) ispitanika. Prisutne oralne

simptome imalo je manje osoba s pozitivnim nalazom SPT-a samo na grinje, epitel psa i mačke te plijesni (1/4; 25 % ispitanika) nego onih s negativnim nalazom SPT-a (31/80; 39 % ispitanika), no razlika nije bila statistički značajna (Tablica 6).

Prisutne oralne simptome češće su imale osobe s pozitivnim nalazom SPT-a na brezu (9/12 ili 75 % ispitanika) od onih s negativnim nalazom testa (23/72 ili 32 % ispitanika); $p = 0,008$; $V = 0,310$ (Tablica 6).

Prisutne oralne simptome imalo je 6/8 (75 %) ispitanika s pozitivnim nalazom SPT-a na lateks i 26/76 (34 %) ispitanika s negativnim nalazom testa ($p = 0,049$; $V = 0,247$) (Tablica 6).

Prisutne oralne simptome imalo je 8/12 (67 %) ispitanika s pozitivnim nalazom na pelin i 24/72 (33 %) ispitanika s negativnim nalazom ($p = 0,050$; $V = 0,240$) (Tablica 6).



Slika 18. Odnos SPT-a na inhalacijske alergene i oralnih simptoma.

Tablica 6. Odnos oralnih simptoma i SPT-a na inhalacijske alergene.

SPT		Oralni simptomi		Ukupno (N=84)	p	V
		odsutni (N=52)	prisutni (N=32)			
Inhalacijski alergeni	negativan (N (%))	35 (73%)	13 (27%)	48	0,029	0,262
	pozitivan (N (%))	17 (47%)	19 (53%)	36		
Breza	negativan (N (%))	49 (68%)	23 (32%)	72	0,008	0,31
	pozitivan (N (%))	3 (25%)	9 (75%)	12		
Pelin	negativan (N (%))	48 (67%)	24 (33%)	72	0,050	0,24
	pozitivan (N (%))	4 (33%)	8 (67%)	12		
Lateks	negativan (N (%))	50 (66%)	26 (34%)	76	0,049	0,247
	pozitivan (N (%))	2 (25%)	6 (75%)	8		
Pelud trave, korova, drveća i lateks	negativan (N (%))	38 (73%)	14 (27%)	52	0,011	0,293
	pozitivan (N (%))	14 (44%)	18 (56%)	32		
Epitel mačke i psa, grinje i plijesni	negativan (N (%))	49 (61%)	31 (39%)	80	1	0,060
	pozitivan (N (%))	3 (75%)	1 (25%)	4		

p = razina statističke značajnosti na temelju Fisherova egzaktnog testa, V = veličina efekta.

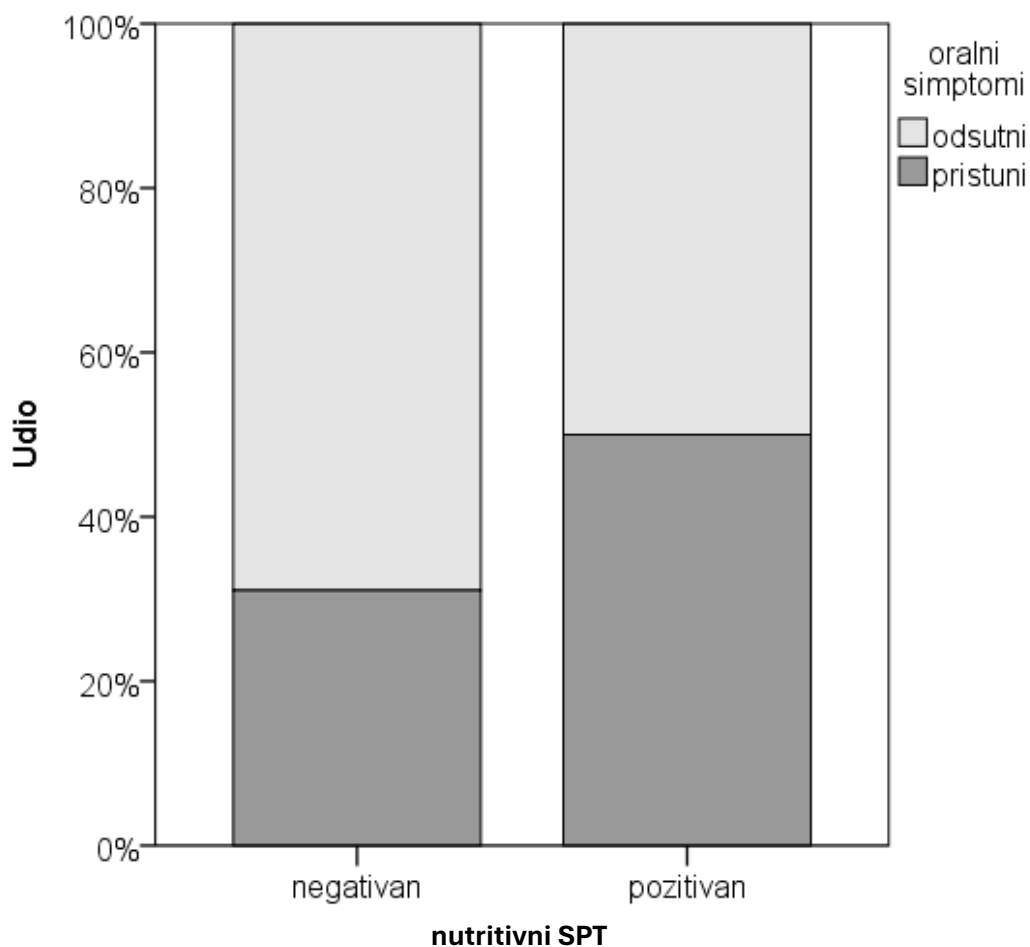
4.11. Povezanost epikutanog testa na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid s oralnim i ekstraoralnim simptomima

Pozitivan epikutani test na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid imalo je 30/74 (41 %) ispitanika. Kod osoba s ekstraoralnim simptomima podjednako je bilo onih s pozitivnim (27/30; 90 % ispitanika) i negativnim nalazom epikutanog testa (40/44; 91 % ispitanika).

Kod osoba s oralnim simptomima podjednako je bilo onih s pozitivnim (15/30; 50 % ispitanika) i negativnim nalazom epikutanog testa (12/44; 27 % ispitanika), bez statistički značajnih razlika.

4.12. Povezanost nutritivnog SPT-a i oralnih simptoma

Oralni simptomi bili su prisutni u 13/26 (50 %) ispitanika s pozitivnim nutritivnim SPT-om na bilo koji alergen u testu i 18/58 (31 %) ispitanika s negativnim nutritivnim SPT-om (Slika 19), no razlika nije bila statistički značajna.



Slika 19. Odnos nutritivnog SPT-a i oralnih simptoma.

Pozitivan SPT na bananu imalo je samo 4/84 (5 %) ispitanika. Oralni simptomi bili su prisutni u 3/4 (75 %) ispitanika s pozitivnim SPT-om na bananu i 28/80 (35 %) ispitanika s negativnim SPT-om na bananu, no razlika nije bila statistički značajna. Pozitivan SPT na lješnjak imalo je pet ispitanika, a na lignju dva. Oralni simptomi bili su prisutni u 2/5 (40 %) ispitanika s

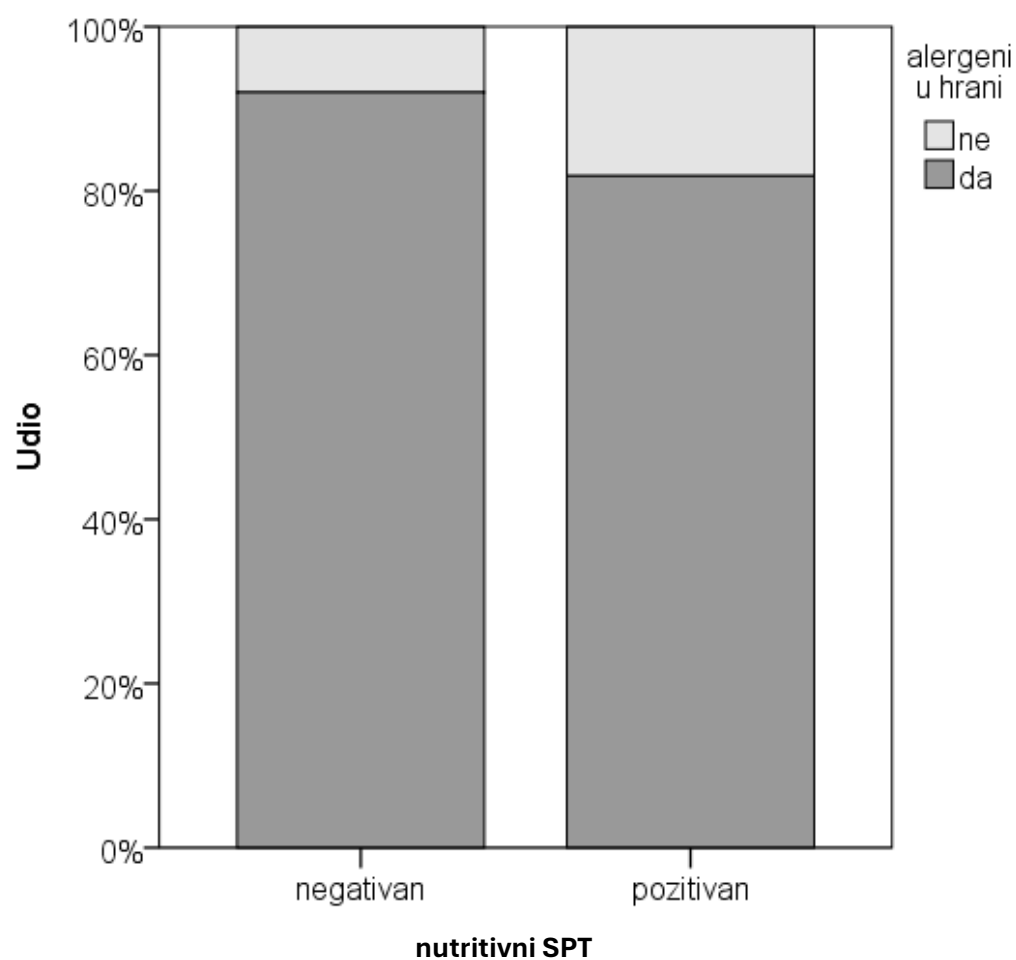
pozitivnim SPT-om na lješnjak i 29/79 (37 %) ispitanika s negativnim SPT-om na lješnjak, no razlika nije bila statistički značajna. Oralni simptomi nisu bili prisutni ni u jednog ispitanika s pozitivnim SPT-om na lignju, a imalo ih je 31/82 (38 %) ispitanika s negativnim SPT-om na lignju, no razlika zbog malog broja alergičnih na lignju nije bila statistički značajna.

4.13. Povezanost pojedinih sIgE i oralnih simptoma

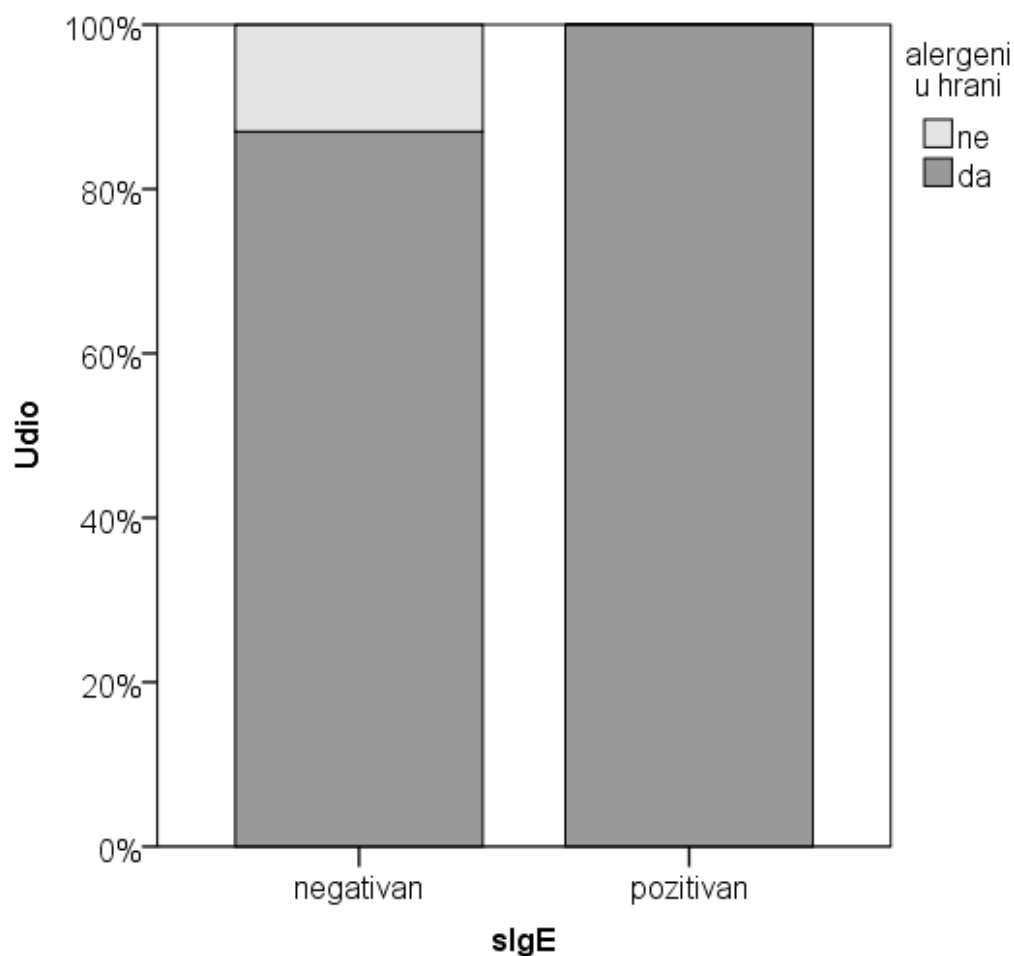
Pozitivan sIgE na bananu imalo je samo 4/41 (10 %) ispitanika. Oralni simptomi bili su prisutni u 3/4 (75 %) ispitanika s pozitivnim SPT-om na bananu i 17/20 (46 %) ispitanika s negativnim SPT-om na bananu no razlika nije bila statistički značajna. Pozitivan sIgE na lignju imalo je samo 2/41 ispitanika (5 %) od čega je jedan imao oralne simptome, a drugi ne. Pozitivan sIgE na lješnjak imalo je 7/41 (17 %) ispitanika. Oralni simptomi bili su prisutni u 5/7 (71 %) ispitanika s pozitivnim SPT-om na lješnjak i 15/34 (44 %) ispitanika s negativnim SPT-om na bananu, no razlika nije bila statistički značajna.

4.14. Povezanost konzumacije najčešćih nutritivnih alergena i nalaza nutritivnog SPT-a i sIgE na nutritivne alergene

Osobe koje su navele da su konzumirale namirnice koje osobito često uzrokuju alergijsku reakciju poput kikirikija, orašastih plodova, rakova, ribe, mlijeka, jaja, žitarica ili soje (104) rjeđe su imale pozitivan nutritivni SPT (18/22; 82 %) (Slika 20) nego one koje su imale negativni test (46/50; 92 %), no razlika nije bila statistički značajna. Sve osobe koje su imale pozitivan sIgE konzumirale su te namirnice (10/10 ispitanika), dok je negativan sIgE imalo 20/23 (87 %) ispitanika koji su jeli te namirnice (Slika 21), no razlika nije bila značajna.



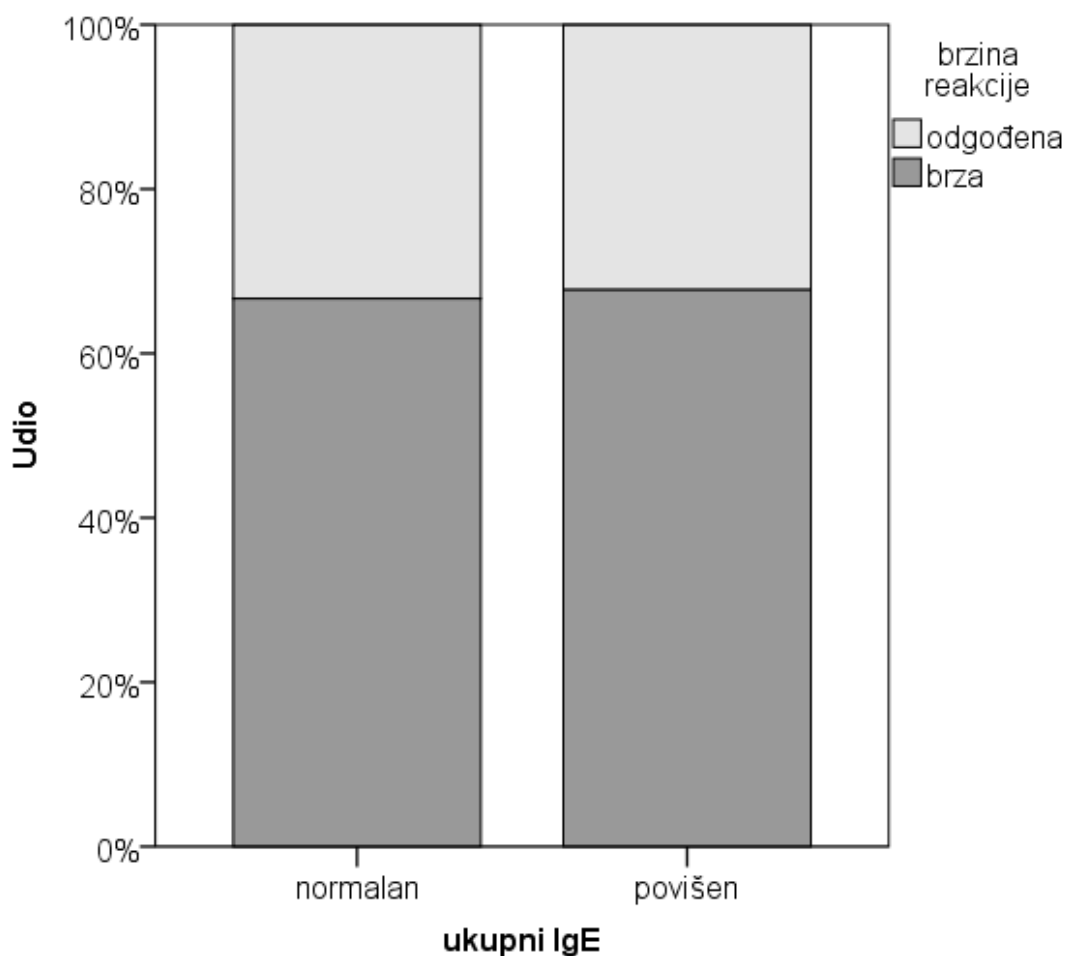
Slika 20. Odnos nutritivnog SPT-a i konzumacije najčešćih alergena u hrani.



Slika 21. Odnos sIgE i konzumacije najčešćih alergena u hrani.

4.15. Povezanost ukupnog IgE i brzine reakcije nakon konzumacije hrane

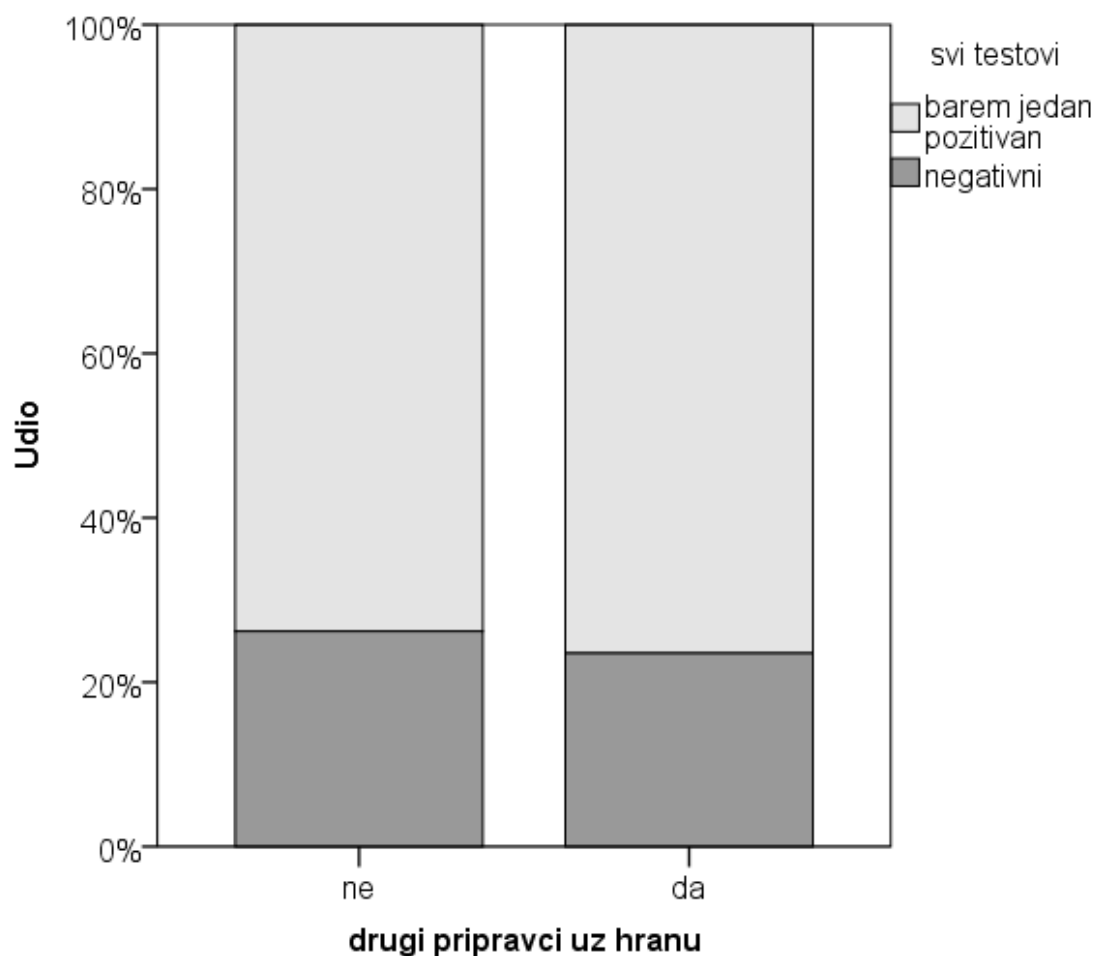
Brza reakcija (pojava simptoma do 2 sata nakon konzumacije hrane) (18) bila je podjednako česta kod osoba s povišenim ukupnim IgE u serumu (21/31; 68 % ispitanika) i onih s normalnim ukupnim IgE (24/36; 67 % ispitanika) (Slika 22).



Slika 22. Odnos ukupnog IgE-a i vremena pojave simptoma.

4.16. Povezanost konzumacije drugih pripravaka uz hranu i negativnog nalaza alergološkog testiranja

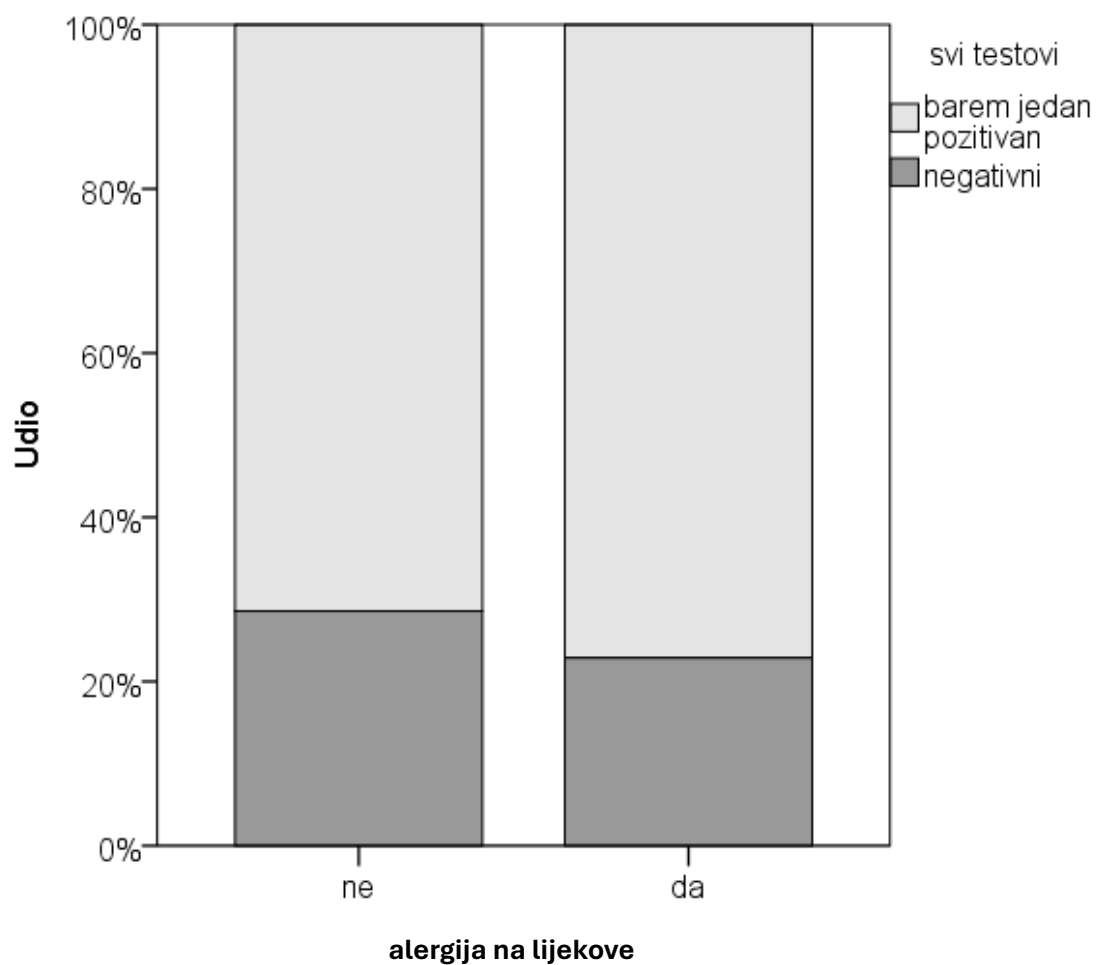
Ispitanici koji su uzimali neke lijekove, biljne pripravke, vitamine, druge pripravke ili konzumirali alkohol prije konzumiranja hrane podjednako često su imali negativan nalaz svih alergoloških testova (nutritivni i inhalacijski SPT, sIgE na nutritivne alergene i epikutani test na kontaktne alergene) kao oni koji nisu uzimali takve pripravke: 8/34 (24 %) ispitanika s pozitivnom anamnezom na uzimanje drugih pripravaka prema 11/42 (26 %) ispitanika s negativnom anamnezom (Slika 23).



Slika 23. Odnos konzumacije drugih pripravaka uz hranu i negativnog nalaza alergološkog testiranja.

4.17. Povezanost alergije na lijekove i negativnog nalaza alergološkog testiranja

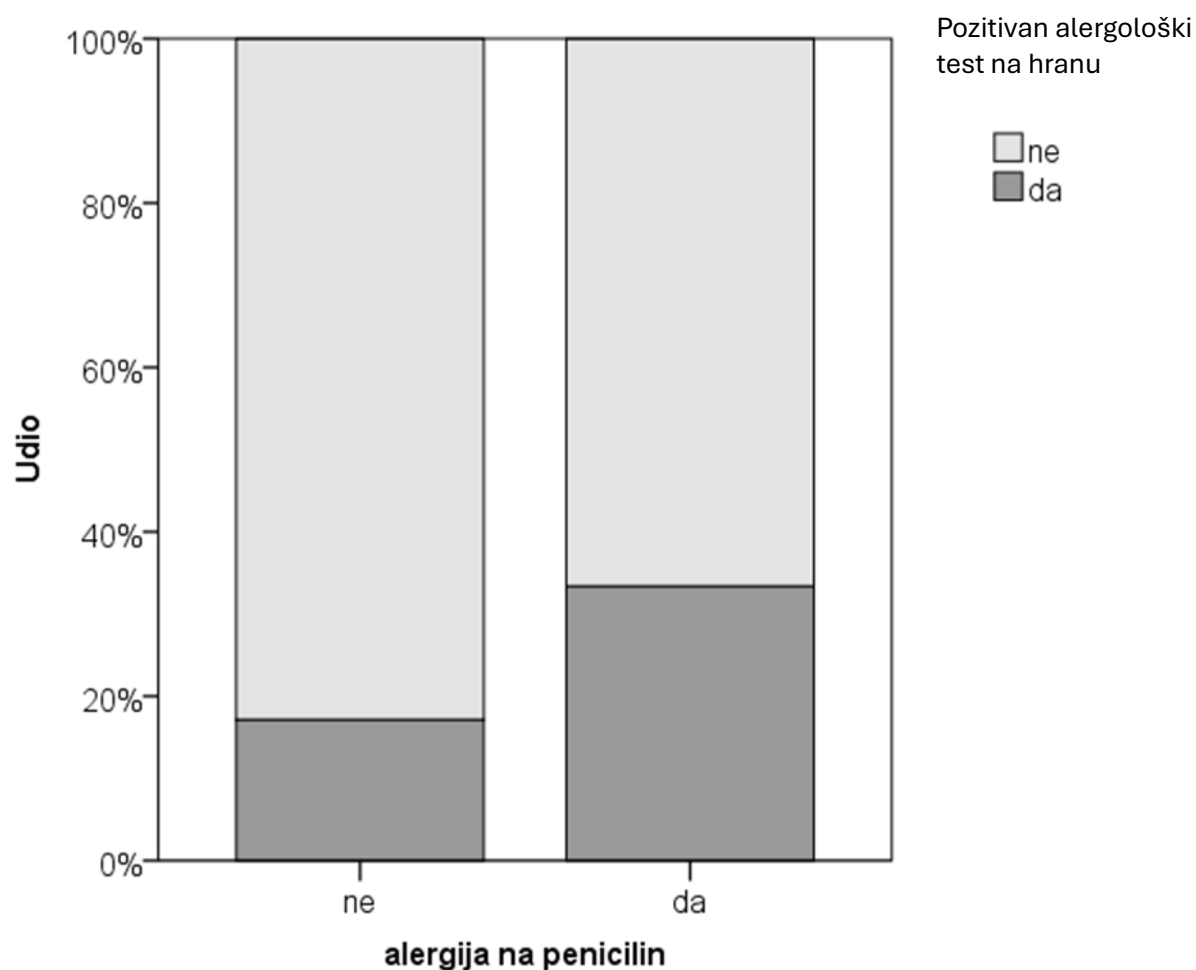
Ispitanici koji su imali negativan nalaz svih alergoloških testova (nutritivni i inhalacijski SPT, sIgE na nutritivne alergene i epikutani test na kontaktne alergene) rjeđe su imali alergiju na lijekove nego oni koji su imali pozitivan nalaz u barem jednom od navedenih testova: 8/35 (23 %) ispitanika s negativnim nalazima prema 14/49 (29 %) ispitanika s barem jednim pozitivnim nalazom, no razlika nije bila značajna (Slika 24).



Slika 24. Odnos alergije na lijekove i negativnog nalaza alergološkog testiranja.

4.18. Povezanost alergije na penicilin i nalaza alergološkog testiranja na hranu

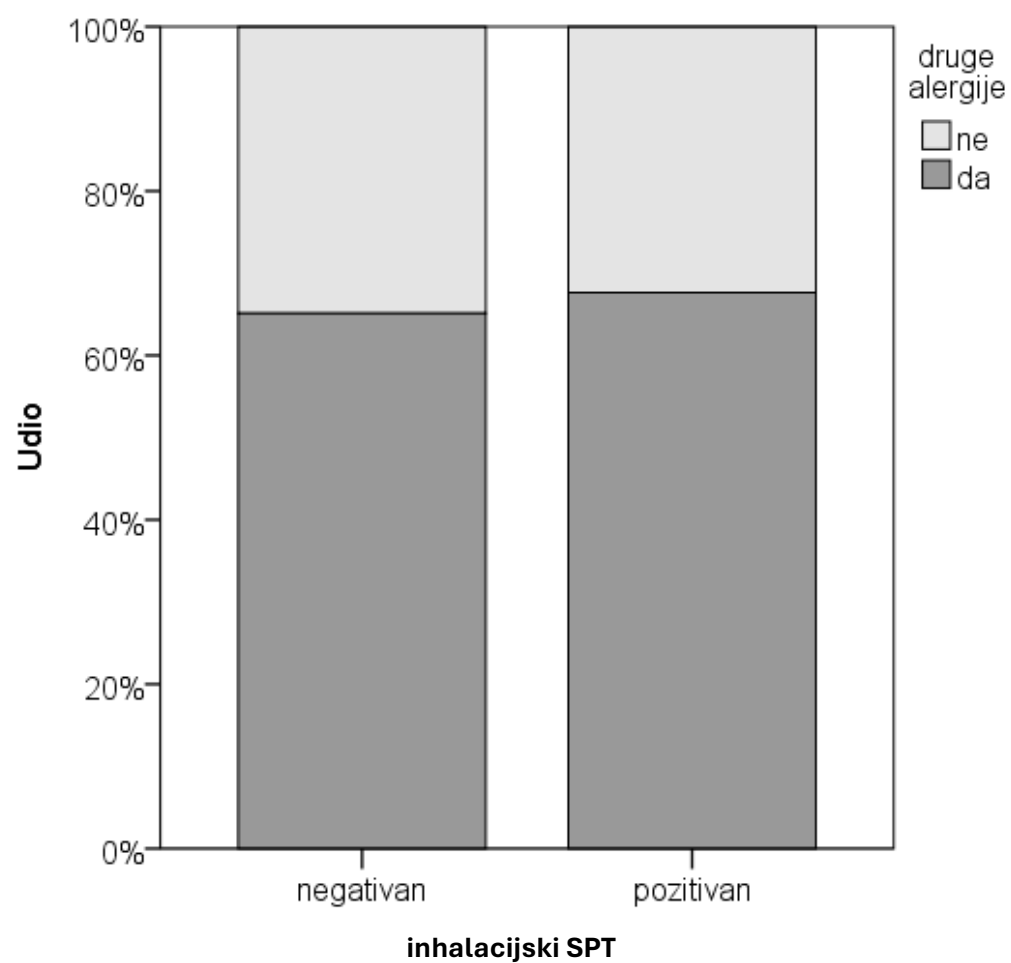
Kod osoba s pozitivnim nutritivnim SPT-om i/ili pozitivnim sIgE na nutritivne alergene više je bilo alergičnih na penicilin (4/12; 33 % ispitanika) nego nealergičnih (13/76; 17 % ispitanika) (Slika 25).



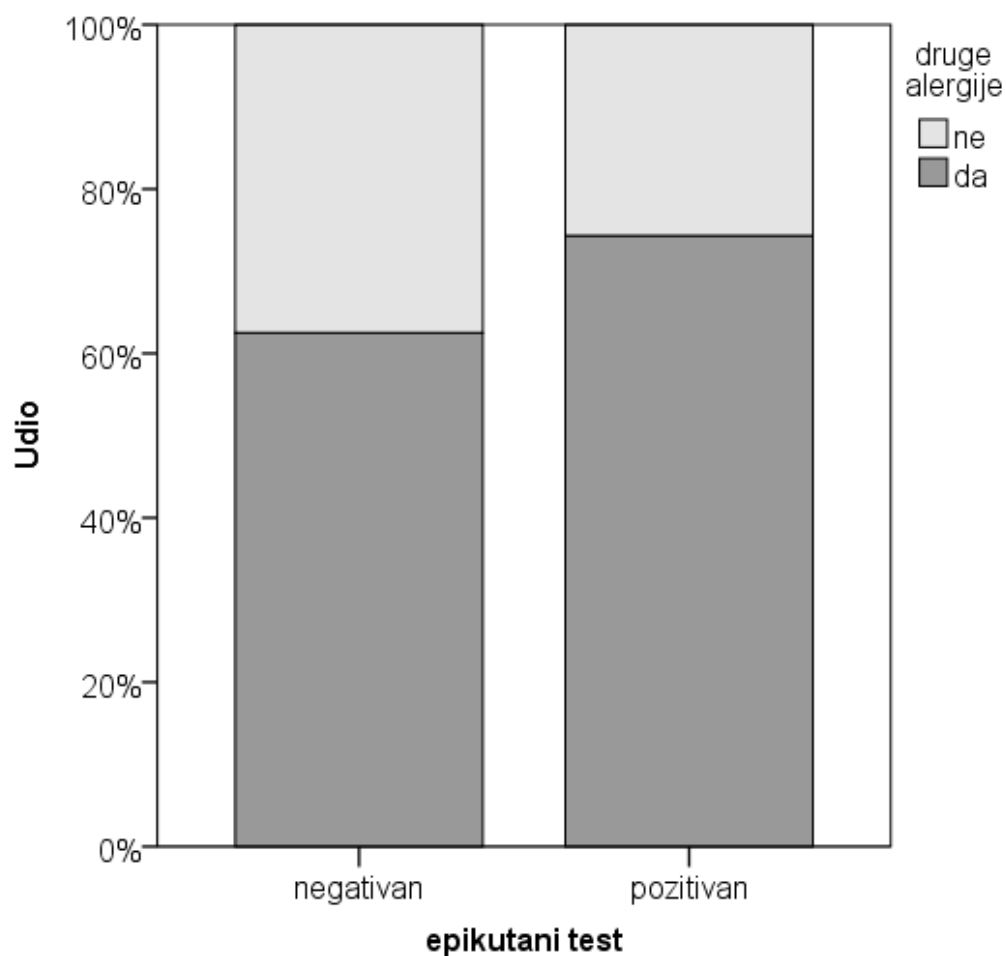
Slika 25. Odnos alergije na penicilin i nalaza alergološkog testiranja na hranu.

4.19. Povezanost samoprijavljenih drugih alergija i nalaza inhalacijskog SPT-a, te epikutanog testa

Ispitanici koji su imali negativan nalaz SPT-a na inhalacijske alergene podjednako su često navodili da imaju neku drugu alergiju (28/43 (65 %) ispitanika) kao i oni koji su imali pozitivan nalaz SPT-a (23/34 (66 %) ispitanika) (Slika 26). Slično je bilo i kod rezultata epikutanog testa – oni koji su imali negativan nalaz testa u 20/32 (63 %) slučajeva naveli su kako imaju druge alergije u odnosu na 26/35 (74 %) onih koji su imali pozitivan epikutani test (Slika 27).



Slika 26. Odnos nalaza inhalacijskog SPT-a i samoprijavljenih drugih alergija.



Slika 27. Odnos nalaza epikutanog testa i samoprijavljenih drugih alergija.

4.20. Nalazi ukupnog IgA i anti-tTg-IgA

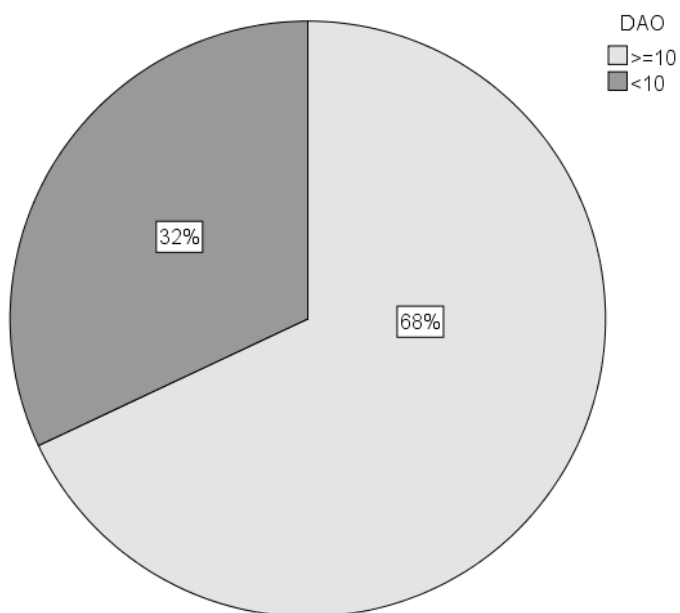
Povišenu vrijednost anti-tTg-IgA, uz urednu vrijednost ukupnog IgA u serumu imao je samo jedan od 58 testiranih ispitanika (2 %). Ostali testirani ispitanici imali su uredne vrijednosti anti-tTg-IgA.

4.21. Rezultati nalaza DAO-a i njihova povezanost s dobi i spolom ispitanika

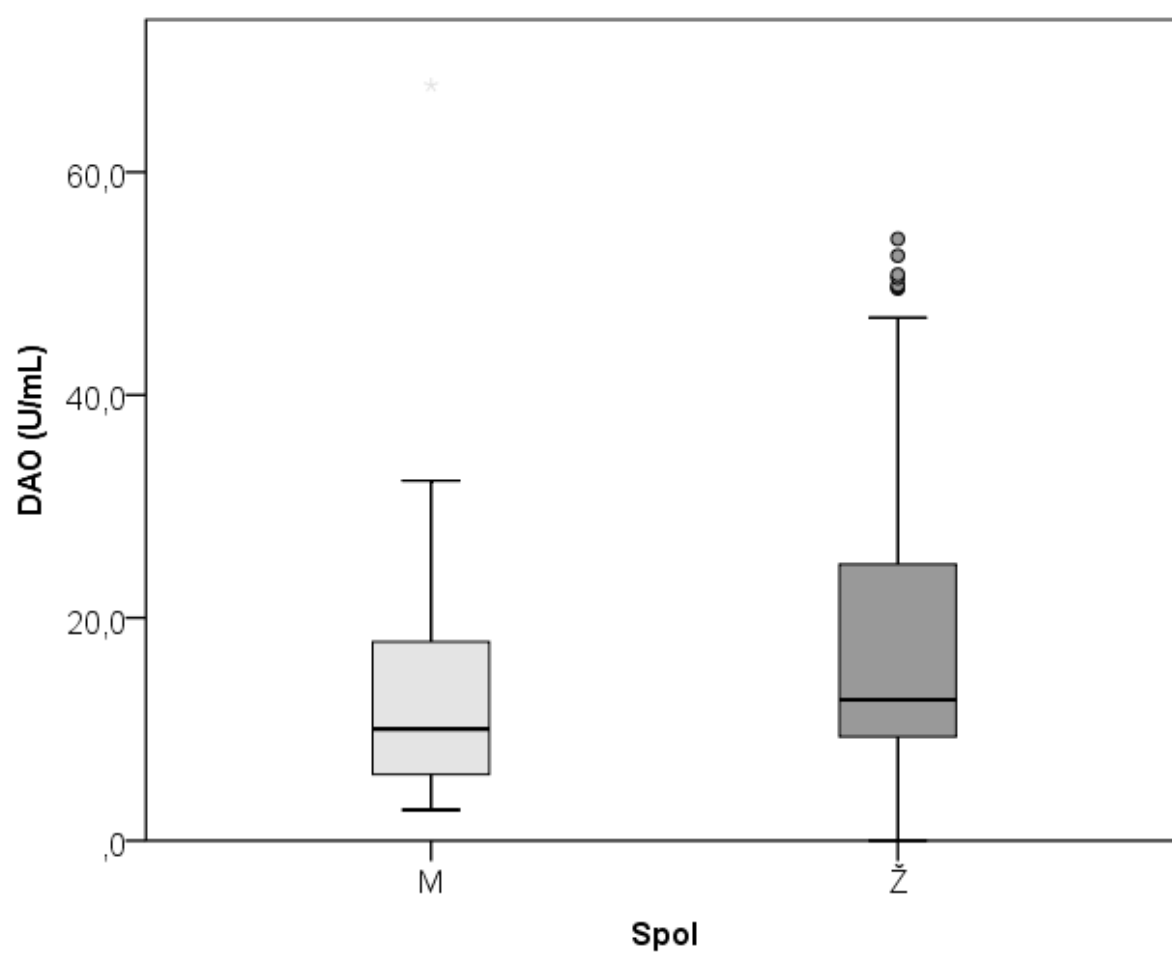
DAO je bio u rasponu od 0,02 do 67,80 (medijan 12,31; interkvartilni raspon 8,69 – 22,16). Sniženi nalaz DAO-a imalo je 32 % ispitanika (Slika 28); 8/17 (47 %) muških i 24/83 (29 %) ženskih ispitanika, no razlika između spolova nije bila statistički značajna (Slika 29).

DAO nije linearno korelirao s dobi ($r = 0,056$; $p = 0,580$) (Slika 30).

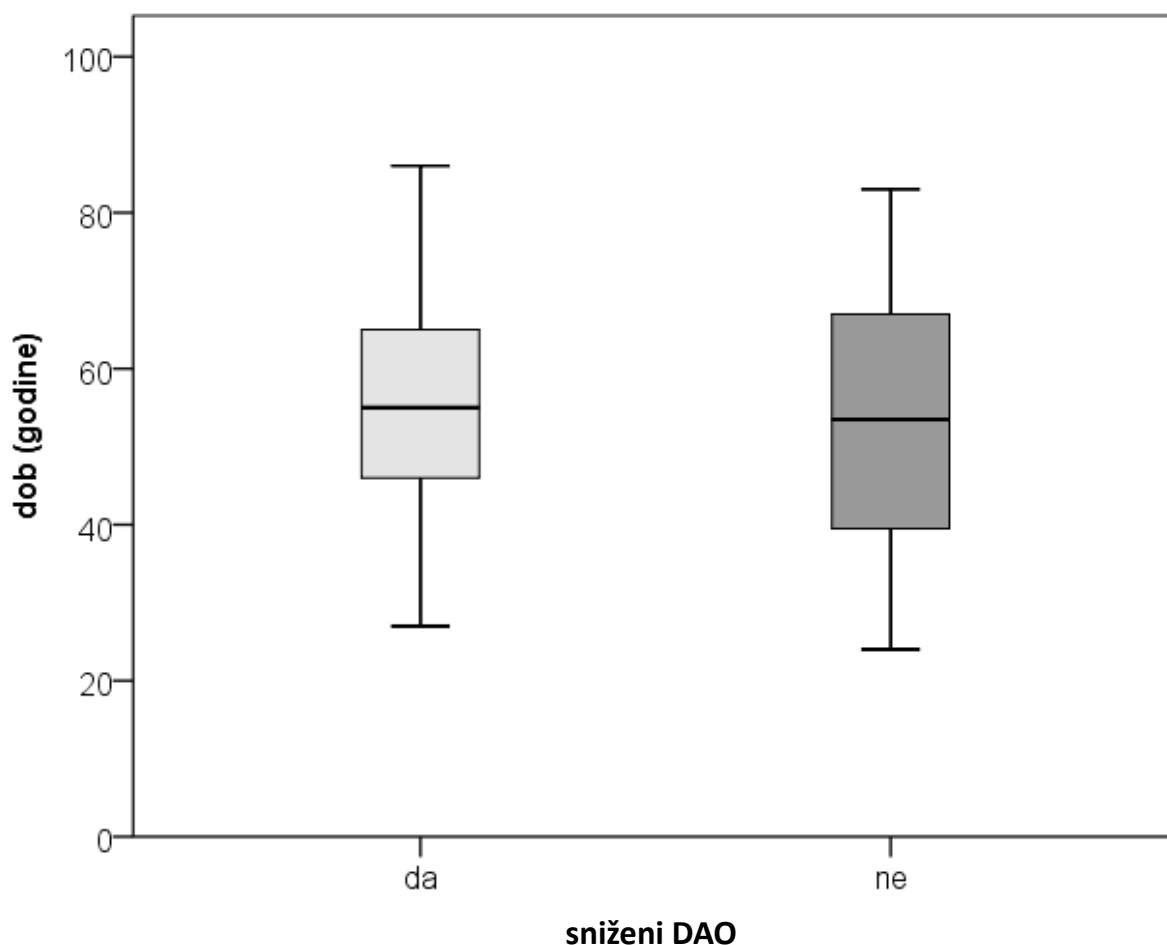
Udio sniženog DAO-a od 32 % u uzorku bio je statistički značajno niži u usporedbi s hipotetskim odnosom od 50 % u općoj populaciji ($p = 0,01$).



Slika 28. Udio sniženog DAO-a u uzorku svih ispitanika.



Slika 29. Odnos nalaza DAO-a i spola ispitanika.

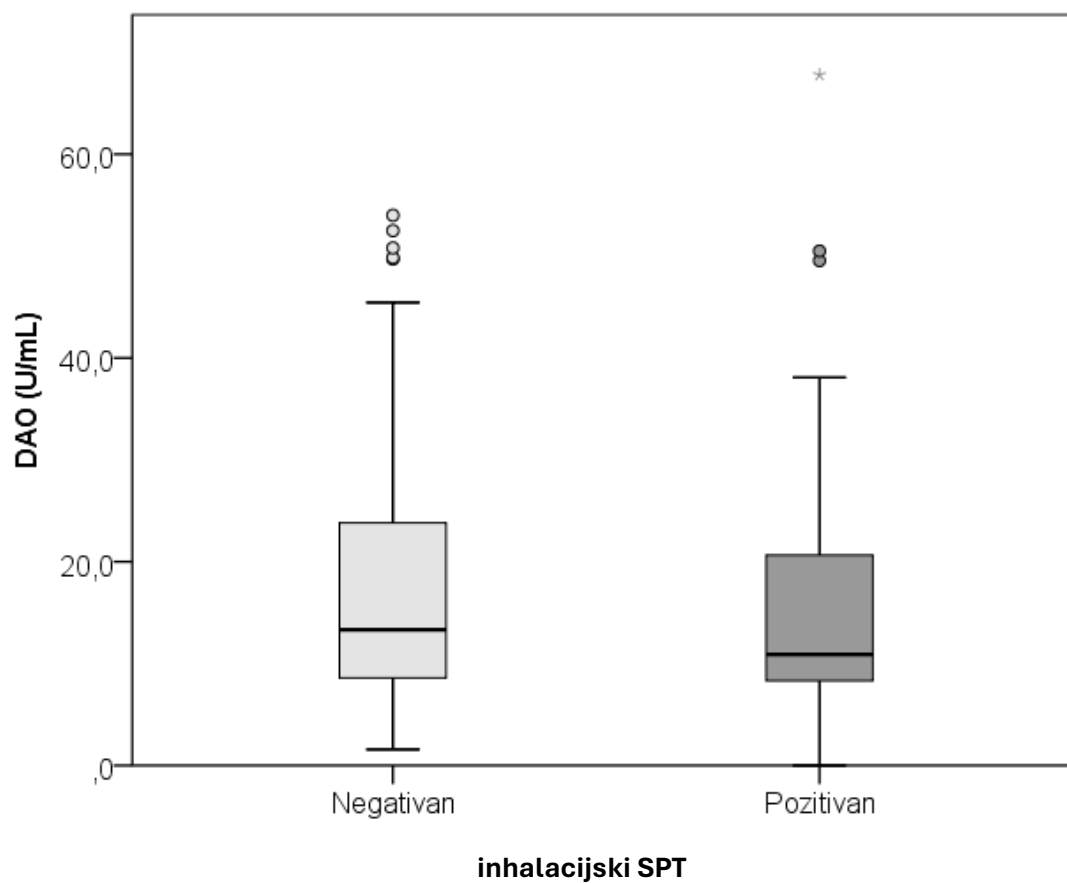


Slika 30. Odnos nalaza DAO-a i dobi ispitanika.

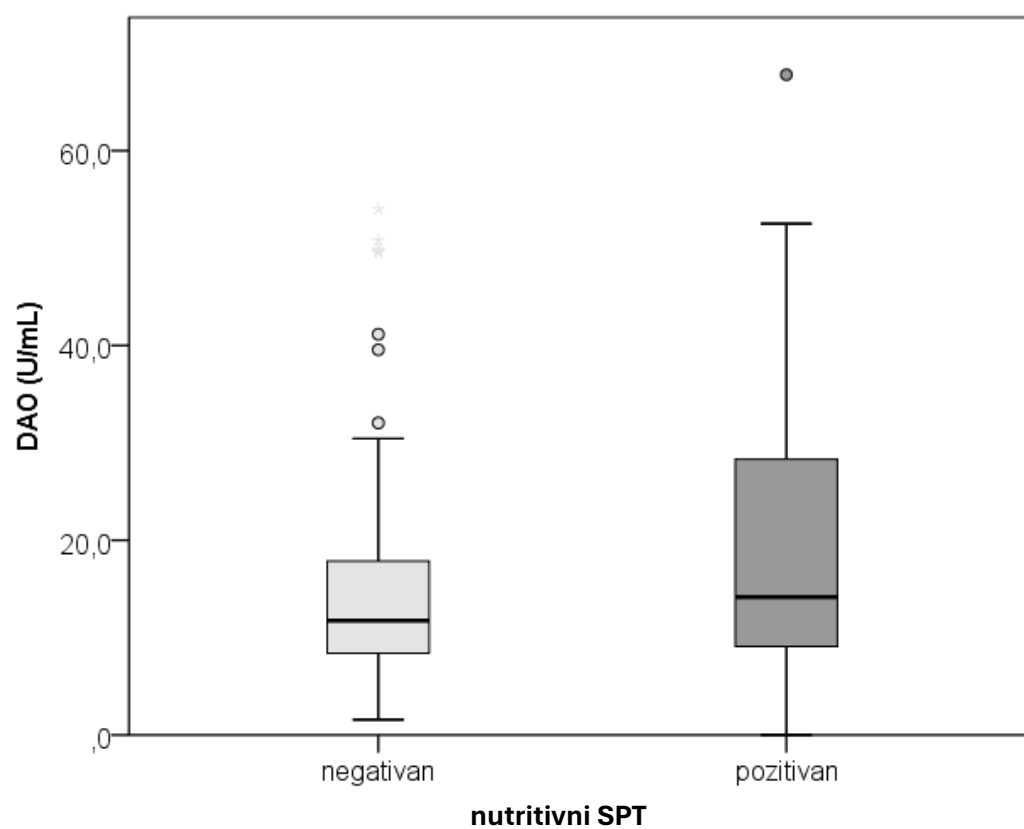
4.22. Povezanost DAO-a s nalazom SPT-ova (posebno inhalacijski i posebno nutritivni) i s nalazom sIgE

DAO se nije značajno razlikovao između skupina s pozitivnim i negativnim nalazom SPT-a (ni nutritivnog ni inhalacijskog), ni između skupina s pozitivnim i negativnim nalazom sIgE, no kod pozitivnog je sIgE DAO bio nešto viši nego kod negativnog. Sniženi DAO imalo je 15/48 (31 %) osoba s negativnim nalazom inhalacijskog SPT-a i 14/36 (39 %) s pozitivnim nalazom inhalacijskog SPT-a (Slika 31) te 21/58 (36 %) s negativnim nalazom nutritivnog SPT-a i 8/26 (31 %) pozitivnog nutritivnog SPT-a (Slika 32). Sniženi DAO imalo je 11/27 (41 %) osoba s negativnim sIgE i 4/14 (29 %) s pozitivnim (Slika 33), no razlika ni kod SPT-a ni kod sIgE nije bila statistički značajna.

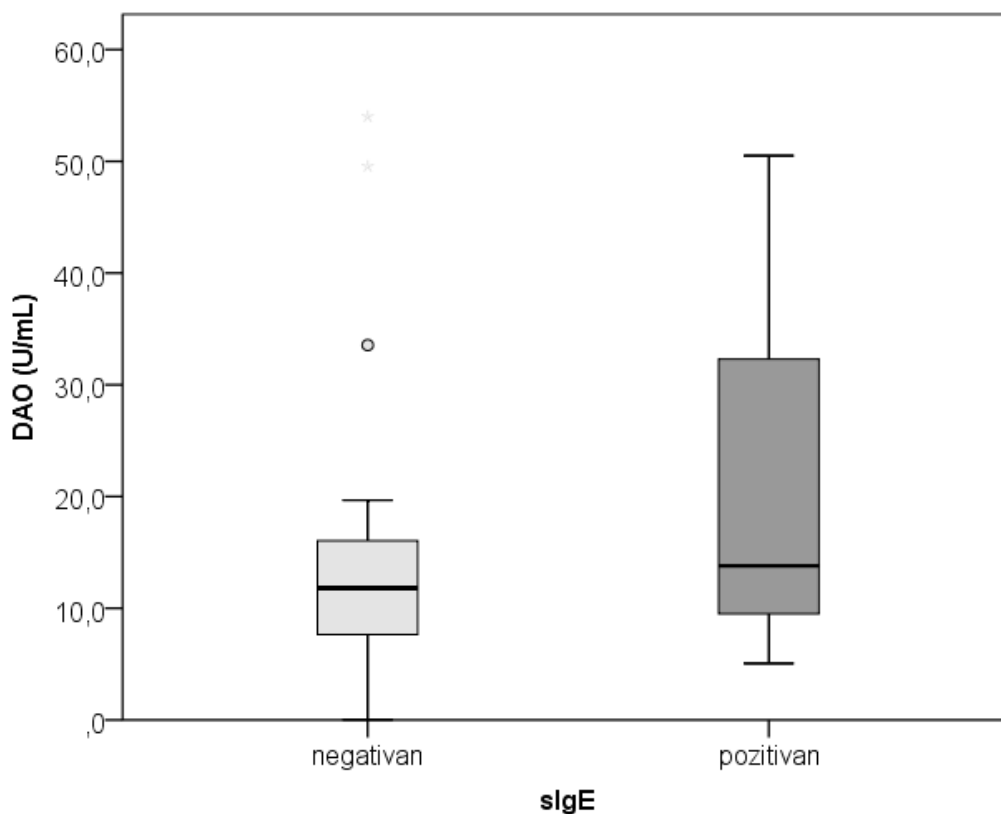
Modeli multiple linearne regresije za analizu prediktora razine DAO-a koji su kontrolirali dob, spol, nalaz SPT-a i sIgE nisu bili statistički značajni. Ni modeli multiple logističke regresije za analizu prediktora histaminske intolerancije nisu bili statistički značajni.



Slika 31. Odnos nalaza DAO-a i inhalacijskog SPT-a.



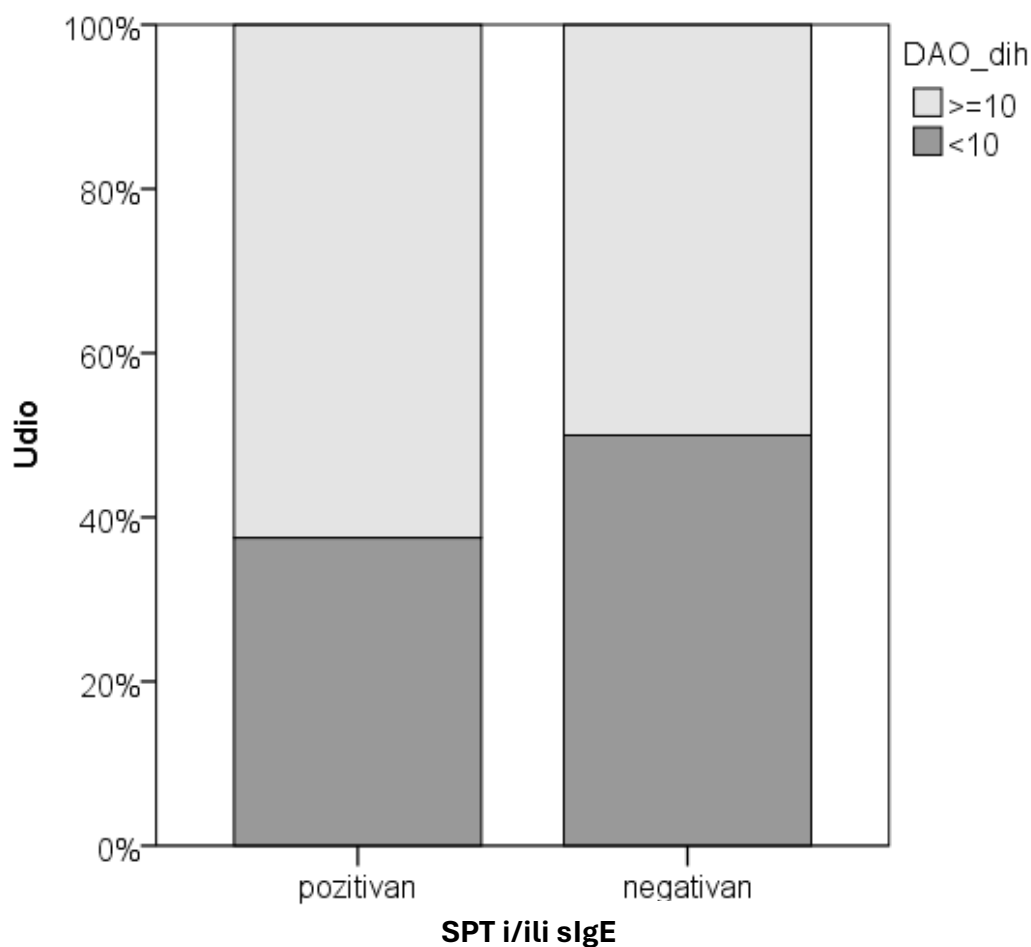
Slika 32. Odnos nalaza DAO-a i nutritivnog SPT-a.



Slika 33. Odnos nalaza DAO-a i sIgE.

4.23. Povezanost DAO-a i alergološkog testiranja na nutritivne alergene

Snizeni DAO je češće bio prisutan kod osoba s negativnim nutritivnim SPT-om i/ili serumskim sIgE na nutritivne alergene (6/12; 50 % ispitanika), nego kod onih s pozitivnim nalazom nutritivnog SPT-a i/ili sIgE (9/24; 38 % ispitanika), no razlika nije bila statistički značajna (Slika 34).

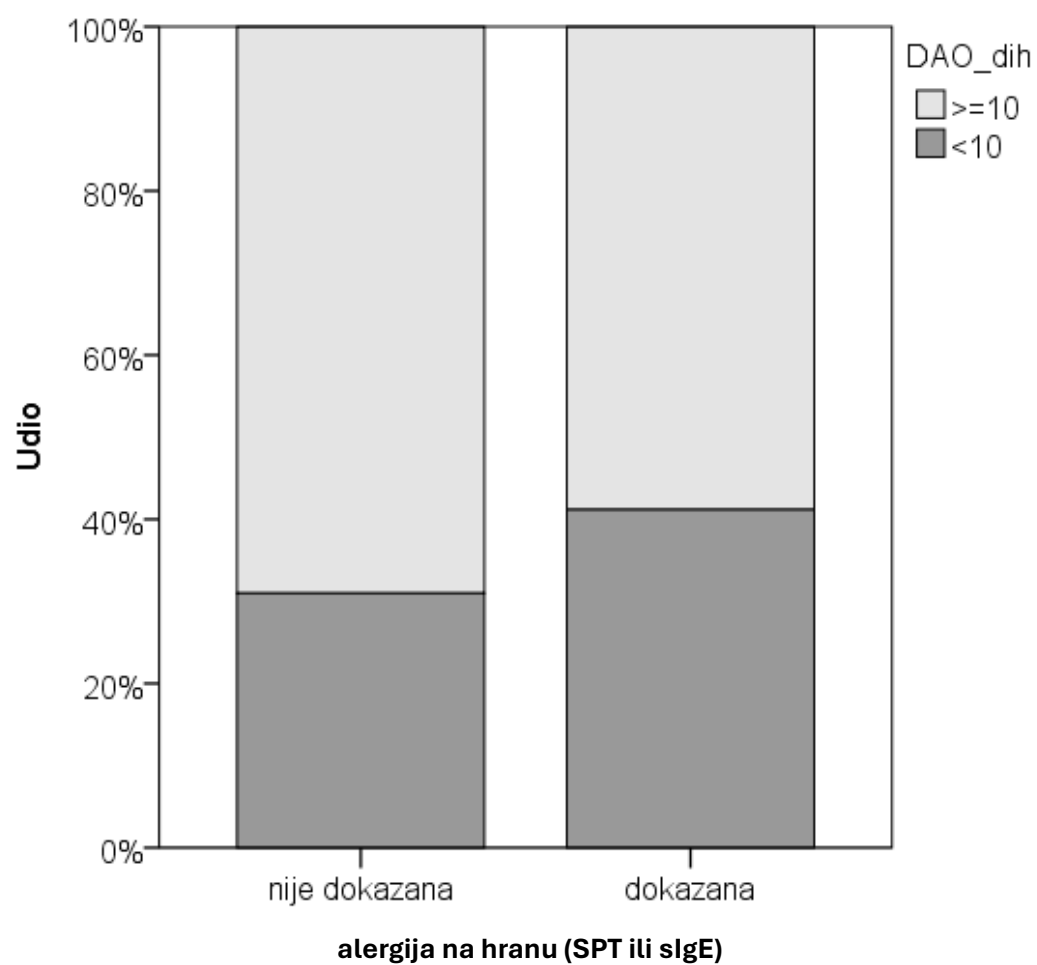


Slika 34. Odnos nalaza DAO-a i alergološkog testiranja na nutritivne alergene.

4.24. Povezanost DAO-a i skupine ispitanika s potvrđenom alergijom na hranu

Alergija na određenu hranu potvrđena je u alergološkom testiranju (nutritivni SPT i/ili sIgE) kod 17/88 (19 %) testiranih ispitanika. Sniženi DAO češće je bio prisutan kod ispitanika koji su imali testiranjem potvrđenu alergiju na određenu hranu, nego kod ispitanika bez potvrđene alergije u testovima (7/17 potvrđenih ispitanika (41 %) u odnosu prema 22/71 nepotvrđenih ispitanika (31 %)), no razlika nije bila statistički značajna (Slika 35).

Sniženi DAO kod skupine s pozitivnim testom (7/17 ispitanika; 41 %) u odnosu na hipotetskih 50 % nije statistički značajno niži. Sniženi DAO kod osoba bez pozitivnog nalaza u testovima kod 22/71 ispitanika (31 %) u odnosu na hipotetskih 50 % također nije statistički značajno niži (zbog malog uzorka).



Slika 35. Povezanost DAO-a i skupine ispitanika s potvrđenom alergijom na hranu.

S porastom nutritivne osviještenosti potrošača raste i potreba za produbljivanjem njihova znanja o alergijama i intolerancijama na hranu. Prema nedavnom istraživanju koje su proveli Kiciak i sur., rezultati su pokazali znatne nedostatke u ovom području, s obzirom na to da velik udio ispitanika nije posjedovao dostatno znanje o alergenima prisutnima u hrani (105). U slučaju preosjetljivosti na histamin, bjelanjak jajeta i protein kravljeg mlijeka, 72,3 %, 38,2 % odnosno 30,4 % ispitanika nije znalo koje proizvode treba isključiti iz prehrane. Nadalje, ispitanici su često mogli navesti tek nekoliko proizvoda koje bi trebalo izbaciti iz prehrane, što upućuje na nedovoljno poznavanje cjelokupnog spektra alergena. Iako je postotak točnih odgovora bio viši u slučaju intolerancije na gluten i laktozu, i dalje su bile prisutne pogreške i nepreciznosti, što ukazuje na ograničenu osviještenost potrošača o dostupnim proizvodima za osobe s alergijama na hranu. Slična ograničenja u znanju o alergijama na hranu zabilježena su u istraživanjima koja su proveli Wieser i sur. te Shafie i Azman, koji su utvrdili da velik udio osoba zaposlenih u sektoru prerađivanja hrane posjeduje tek umjerenu razinu znanja o alergenima (106,107).

S druge strane, npr. američko istraživanje koje su proveli Lee i Sozen pokazuje da zaposlenici ugostiteljske industrije u Sjedinjenim Američkim Državama imaju dobru razinu znanja o alergijama na hranu, što se može pripisati njihovoj profesionalnom kontaktu s hranom (108). Te razlike mogu proizići iz različitog sastava ispitivanih skupina, pri čemu bi osobe profesionalno povezane s prehrambenim sektorom trebale imati višu razinu svijesti o alergenima u odnosu na osobe koje nisu povezane s tom industrijom. U svjetlu ovih rezultata, važan korak u unaprjeđenju nutritivne osviještenosti društva jest provedba edukativnih aktivnosti koje će potrošačima omogućiti donošenje informiranih prehrambenih odluka te učinkovito izbjegavanje sastojaka koji mogu izazvati alergijske reakcije (105).

U nedavnim istraživanjima također je sustavno ispitivano razumijevanje potrošača u pogledu označavanja alergena u hrani te učinkovitost prehrambenih intervencija. Primjerice, Gupta i sur. utvrdili su da jasno označavanje znatno poboljšava razumijevanje potrošača i olakšava sigurnije prehrambene navike, iako i dalje postoje nedostaci u prepoznavanju rjeđih alergena (109). Slično tome, Brown i Ping izvijestili su da strogi standardi označavanja, u kombinaciji s ciljanim obrazovanjem potrošača, poboljšavaju točnu identifikaciju alergena u hrani, čime pridonose boljem upravljanju prehranom (110). Nadalje, Simons i sur. pokazali su da integrirane javnozdravstvene kampanje, zajedno s napretkom tehnologije označavanja hrane, dodatno mogu unaprijediti svijest potrošača i smanjiti nepovoljne ishode povezane s preosjetljivošću na hranu (111). Ovi nalazi naglašavaju važnost sveobuhvatnih strategija koje

kombiniraju poboljšane prakse označavanja sa snažnim obrazovnim inicijativama te upućuju na važnost edukacije u ovom području koje se stalno razvija (105).

Rezultati provedenih istraživanja ukazuju na zadovoljavajuću razinu znanja ispitanika o označavanju odabranih prehrambenih proizvoda namijenjenih osobama s alergijama i intolerancijama na hranu, što upućuje na visoku osviještenost potrošača u području prepoznavanja proizvoda s oznakom „bez glutena” i „bez laktoze”. Međutim, istraživanja su otkrila znatne nedostatke u znanju potrošača o alergijama i intolerancijama na hranu, osobito u vezi s rjeđim alergenima, poput histamina ili bjelanjka jajeta. Važno je istaknuti da proizvode namijenjene osobama s alergijama i intolerancijama na hranu podjednako često konzumiraju osobe s dijagnosticiranom preosjetljivošću na hranu kao i zdrave osobe, što može upućivati na snažan utjecaj aktualnih prehrambenih trendova, poput popularnosti bezglutenske ili bezlaktozne prehrane. Stoga, iako je opće znanje o označavanju proizvoda na dobroj razini, postoji potreba za intenziviranjem edukativnih aktivnosti u području alergena i njihova utjecaja na zdravlje, što će omogućiti donošenje informiranijih prehrambenih odluka, osobito među osobama bez postavljene dijagnoze (105).

U odnosu na navedena istraživanja, u našem je istraživanju ključnu ulogu imalo ispunjavanje upitnika o neželjenim reakcijama i alergiji na hranu za koju su ispitanici mislili da je imaju. Pritom je značajno da je čak 91 % ispitanika navelo specifične namirnice kao uzrok njihove pretpostavljene alergije. Iz anamneze naših ispitanika također se moglo zaključiti da većina uglavnom izbjegava suspektne namirnice, no detaljnije podatke o eventualnom izbjegavanju određenih alergena u različitim vrstama namirnica (npr. gluten ili laktoza) ili praćenju označavanja nutritivnih alergena u prodavaonicama nismo tražili od ispitanika. U odgovorima naših ispitanika također nije bilo razlikovanja između alergije i intolerancije na hranu, već su sve neželjene reakcije uglavnom kvalificirane kao alergija na hranu. Cilj je našeg istraživanja u tom pogledu prvenstveno bio ustanoviti mogu li ispitanici povezati određenu hranu sa svojim simptomima ili ne.

Tijekom 2008. i 2009. Soller i sur. proveli su prvo ispitivanje prevalencije alergije na hranu u Kanadi, utemeljeno na samoprijavljenim alergijama na hranu ispitanika (studija SCAAALAR). Dobiveni podaci uključili su 9667 ispitanika (7469 odraslih i 2198 djece). Pritom je kod djece ustanovljena najčešća alergija na mlijeko, kikiriki i orašaste plodove, dok je alergija na školjke, voće i povrće bila učestalija kod odraslih ispitanika (112).

Istraživanje provedeno 2015. na više od 5700 kanadskih kućanstava (15 022 osobe) procijenilo je prevalenciju samoprijavljene alergije na hranu u Kanadi na 7,5 % (87). Iako bilo koja hrana može biti alergen, Health Canada identificirala je 11 prioriternih „alergena” koje proizvođači hrane moraju navesti na etiketama hrane. To uključuje mlijeko, jaja, kikiriki, orašaste plodove, ribu, školjke (rakove i mekušce), pšenicu i tritikale, sezam, soju, senf i sulfite. Iako sulfiti spadaju u konzervanse i formalno se ne ubrajaju u nutritivne alergene, dodani su na ovaj popis jer mogu uzrokovati nuspojave putem neimunskih mehanizama. „Skriveni” alergeni u hrani, poput proteina lupine graška, također su povezani s alergijskim reakcijama i sve se više upotrebljavaju kao zamjene za meso odnosno gluten. Grašak i lupina genski su povezani s kikirikijem jer su dio porodice mahunarki, a neke osobe s alergijom na kikiriki mogu reagirati i na ove alergene (87).

Retrospektivna studija koju su proveli Lee i sur. 2017. godine i koja je uključila 95 korejskih odraslih ispitanika s alergijom na hranu kao glavne uzročnike alergije utvrdila je rakove, voće i žitarice. Pritom je glavna klinička manifestacija uključivala kožne reakcije. Druga najčešća manifestacija bila je anafilaksija, nakon čega slijede respiratorni simptomi i OAS. Kliničke su manifestacije varirale ovisno o uzročnom alergenu; u slučajevima anafilaksije glavni uzročni alergeni bili su rakovi, žitarice i riba. Nadalje je utvrđeno da je u 19 slučajeva alergijska reakcija bila popraćena kofaktorima sa sljedećim učestalostima: tjelovježba u deset slučajeva, alkohol u pet slučajeva, lijekovi u dva slučaja i tuširanje u dva slučaja. Četiri od pet pacijenata s tjelovježbom izazvanom anafilaksijom ovisnom o pšenici imalo je pozitivne rezultate na serumski sIgE na ω 5-gliadin. Uobičajeni lijekovi uključeni kao kofaktori za alergijsku reakciju bili su nesteroidni protuupalni lijekovi i antibiotici (113).

Presječno istraživanje koje su proveli Gupta i sur. u SAD-u uključilo je 40 443 odrasla ispitanika, koristeći ankete putem interneta i telefona. Rezultati studije sugeriraju da je najmanje 10,8 % odraslih osoba u SAD-u stvarno alergično na hranu, dok gotovo 19 % odraslih vjeruje da imaju alergiju na hranu (114).

Prevalencija alergije na hranu u odrasloj populaciji općenito nije dobro poznata. Razne metaanalize procijenile su prevalenciju alergije na bilo koju hranu od 3,5 % do 35 % kad se analiziraju samoprijavljene alergije te od 2 % do 4 % kad studije uključuju dijagnostičke testove (115). Međutim, čini se da se te vrijednosti razlikuju ovisno o referentnoj zemlji i korištenoj metodologiji. Tako je u SAD-u jedna studija temeljena na detaljnom pregledu različitih studija koje su analizirale samoprijavljene simptome kao i potvrđene alergije na hranu

procijenila da alergije na hranu pogađaju „više od 1 do 2 %, ali manje od 10 %” populacije (115). U Europi, dvije populacijske studije temeljene na upitnicima primijenjenima putem telefonskog poziva, nakon čega su uslijedili klinička procjena, kožni ubodni testovi i oralni provokacijski testovi, jasno su pokazale neskladne rezultate između vrijednosti prevalencije samoprijavljenih i potvrđenih alergija na hranu kod odraslih u Njemačkoj (34,9 % samoprijavljenih i 3,7 % potvrđenih alergija na hranu), kao i u Danskoj (19,6 % samoprijavljenih i 1,7 % potvrđenih alergija na hranu), vrijednosti koje su relativno slične onima dobivenim u SAD-u (115).

U opsežnoj portugalskoj studiji objavljenoj 2016. godine istraživana je prevalencija neželjenih reakcija na hranu kod 965 odraslih ispitanika. Pritom su u dijagnostici korišteni anamnestički podaci, određivanje vrijednosti ukupnog IgE u serumu, kao i specifičnih IgE protutijela na nutritivne alergene, ubodni kožni testovi te u odabranim slučajevima test oralne provokacije. Rezultati navedene studije ukazali su na osam najčešćih vrsta hrane kao uzroka neželjenih reakcija: mlijeko, jaje, kikiriki, orašići, pšenica, soja, riba i školjkaši (115).

U studiji koju su proveli Lozoya-Ibanez i sur. također su uočena dva vremenski uvjetovana predominantna obrasca odgovora: trenutačni tip, koji se razvija do 30 minuta nakon konzumacije, uglavnom povezan sa školjkašima, svježim voćem i ribom, te odgođeni tip, koji se javlja od dva do 24 sata nakon konzumacije, uglavnom povezan sa školjkašima. Razlog ove razlike nije jasan, iako je možda posljedica različitog kapaciteta vezanja IgE epitopa B-stanica na različite alergene u hrani. Zaključno se u studiji navodi da je prevalencija vjerojatne alergije na hranu kod odraslih Portugalaca bila niska, oko 1 %, sa školjkašima i ribom kao najčešće impliciranom hranom. Vjerojatna alergija na hranu posredovana imunoglobulinom E pojavila se u 0,71 % slučajeva, a uglavnom su bili uključeni školjkaši, kikiriki i orašasti plodovi. Najčešće su prijavljeni kožni simptomi. Postojala je razlika između samoprijavljenih i vjerojatnih alergija na hranu, kako u pogledu vrijednosti prevalencije tako i u pogledu implicirane hrane (115).

U našem su istraživanju uz anamnestičke podatke u sklopu alergoloških testova također određivane vrijednosti ukupnog IgE i sIgE na nutritivne alergene te SPT na nutritivne alergene, no identifikacija pojedinih alergena nije bila u prvom planu istraživanja, već prije svega povezanost nalaza spomenutih testova sa samoprijavljenom alergijom na hranu ispitanika. Pritom je u našem istraživanju utvrđena podudarnost nalaza alergološkog testiranja i anamnestičkog podatka ispitanika o hrani na koju se navodi alergija od svega 19 %. To znači

da je u našem istraživanju prevalencija samoprijavljene alergije otprilike pet puta veća od prevalencije dokazane alergije na određenu hranu. Taj je podatak vrlo sličan podacima iz literature o četiri puta većoj prevalenciji samoprijavljene alergije u odnosu na stvarnu prevalenciju na globalnoj razini (temeljeno na studijama objavljenima u zapadnim zemljama, Kini i Africi) (1,116). Sličnost dobivenih rezultata osobito je zanimljiva s obzirom na znatnu heterogenost dijagnostičkih metoda za dokazivanje alergije na hranu. Tako se, primjerice, uz SPT i sIgE u neki studijama primjenjivao test oralne provokacije hranom, što u našem istraživanju nije bio slučaj (116).

Budući da je važan dio naše studije bila i analiza povezanosti oralnih simptoma i nalaza oralne sluznice, uz nutritivne alergene u SPT-u analizirali smo i inhalacijske alergene, s obzirom na znatnu prevalenciju ispitanika sa sindromom oralne alergije u našem uzorku. Pritom je ustanovljena značajno veća učestalost oralnih simptoma kod ispitanika s pozitivnim SPT-om na pelud i lateks u odnosu na one s negativnim SPT-om na navedene alergene ($p = 0.011$). Također je ustanovljena značajno veća učestalost oralnih simptoma kod osoba s pozitivnim SPT-om specifično na brezu, pelin i lateks, uz ogradu malog uzorka takvih ispitanika. Ovdje je važno napomenuti kako su svi ispitanici s oralnim simptomima, kao i oni s ekstraoralnima, simptome također pripisivali neželjenoj reakciji, odnosno alergiji na hranu.

Istraživanje koje su proveli Budimir i sur. uključilo je 230 ispitanika, od čega ukupno 180 pacijenata s oralnim i perioralnim bolestima (30 pacijenata u svakoj skupini: angioedem, oralne lihenoidne reakcije, sindrom pekućih usta, gingivostomatitis, heilitis i perioralni dermatitis) i 50 zdravih kontrolnih ispitanika. Sveobuhvatne dijagnostičke obrade provedene su prije provedenog epikutanog testiranja sa standardnim serijama alergena i sa specifičnim stomatološkim materijalima te SPT-a na hranu, konzervanse i aditive te inhalante (54). Pozitivni rezultati alergoloških testova bili su češći kod pacijenata s oralnim bolestima nego u kontrolnoj skupini, sa znatno većom učestalošću kontaktnih alergija u skupini s heilitisom ($p = 0,048$). Najčešći alergeni kod većine pacijenata bili su kobaltov klorid (13,3 % u sindromu pekućih usta naspram 10 % u kontrolnoj skupini) i niklov sulfat (10 % u gingivostomatitisu i 6,7 % u heilitisu naspram 3,3 % u kontrolnoj skupini) te konzervansi (23,3 % u angioedemu i sindromu pekućih usta). Zaključak je navedenog istraživanja da su alergološki kožni testovi pouzdani i opravdani za dijagnosticiranje alergija u slučajevima perzistentnih ili ponavljajućih oralnih bolesti (54).

U presječnoj analizi više od 44 000 pacijenata koje je od 1994. do 2014. godine testirala Sjevernoamerička grupa za kontaktni dermatitis prosječna učestalost preosjetljivosti na nikal

bila je 17,5 %, a 55,5 % tih reakcija smatralo se klinički relevantnima. U metaanalizi 28 studija, koje su uključivale više od 20 000 osoba iz opće populacije testiranih na nikal, združena prevalencija kontaktne alergije bila je 20,1 %, pri čemu je nikal bio najčešći alergen (66).

U svojem smo istraživanju uz alergološka testiranja na alergije posredovane IgE-om (SPT, sIgE) provodili i epikutano testiranje na kontaktne alergene, s obzirom na dio ispitanika čiji su se simptomi (npr. ekcem, svrbež, osip) mogli uvrstiti u klasični kontaktni dermatitis ili sistemski kontaktni dermatitis uzrokovan ingestijom nikla ili kobalta. No iako je ustanovljena veća učestalost pozitivnih nalaza na niklov sulfat i/ili kobaltov klorid u skupini bolesnika s oralnim simptomima u odnosu na one bez oralnih simptoma, razlika nije bila statistički značajna.

Osim IgE posredovane i IgE neposredovane alergije na hranu, u svojem smo istraživanju posebno mjesto dali intoleranciji na histamin, čiji simptomi mogu oponašati pravu alergiju na hranu te također doprinijeti porastu prevalencije samoprijavljenih alergija, odnosno neželjenih reakcija na hranu.

Nedavna istraživanja pokazala su da bolesnici s histaminskom intolerancijom često imaju kompleksnu kombinaciju simptoma, pri čemu se najčešće prijavljuju abdominalna distenzija, proljev, konstipacija, glavobolja, migrena, crvenilo kože (engl. *flushing*), svrbež (*pruritus*), snižen krvni tlak i rinoreja. Prema istraživanju koje su Duelo i sur. proveli 2024. godine, kod pacijenata s intolerancijom na histamin simptomi se najčešće javljaju u gastrointestinalnom traktu (88 %), zatim u živčanom (78 %), mišićno-koštanom (78 %), kožnom (71 %), cirkulacijskom (61 %) i respiratornom sustavu (59 %) (117). Gledajući etiologiju ovog poremećaja, nedostatak DAO-a može biti stečen; primjerice, može nastati kao posljedica narušenog integriteta sluznice povezanog s različitim upalnim bolestima crijeva ili zbog inhibitornog učinka određenih farmakoloških pripravaka na aktivnost DAO-a. Osim toga, dva ranija istraživanja postavila su hipotezu da disbioza crijevne mikrobiote također može potaknuti simptome histaminske intolerancije, iako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo je li promjena sastava crijevne mikrobiote uzrok ili posljedica ove prehrambene intolerancije (118,119).

Nekoliko recentnih istraživanja ispitivalo je povezanost smanjene aktivnosti DAO-a s određenim genskim čimbenicima. Ayuso i sur. utvrdili su da nositelji varijante rs1049793, bilo u heterozigotnom bilo homozigotnom obliku, imaju nižu serumski izmjerenu aktivnost DAO-a u usporedbi s nenositeljima (120). Slično tome, Maintz i sur. pronašli su povezanost smanjene

aktivnosti DAO-a s određenim varijantama AOC1 gena, osobito kod osoba koje su nositelji T-alela u varijanti rs2052129 (121). Ističe se također istraživanje García-Martín i sur. koje je utvrdilo povezanost varijanti rs10156191 i rs2052129 u bolesnika s dijagnozom migrene (122). Slično tome, studija koju su u sjevernoj Indiji proveli Kaur i sur. također je zabilježila istu povezanost varijanti rs10156191 i rs2052129 s migrenom (123). Suprotno tome, istraživanje koje su objavili Maintz i sur. nije utvrdilo značajnu povezanost između varijanata gena AOC1 i bilo kojeg specifičnog simptoma histaminske intolerancije (121).

S kliničkog aspekta, histaminska intolerancija najbolje se opisuje kao multisistemski poremećaj koji pokazuje povremeni, promjenjivi i individualni spektar simptoma (124). Višedijelna klinička slika posljedica je opsežnog korištenja histamina na četiri receptora. Multifunkcionalnost ovog specifičnog biogenog amina predstavlja izazov u svakodnevnoj dijagnostičkoj obradi pacijenata koji pokazuju simptome nekoliko organskih sustava na nedosljedan način (124). Diamin oksidaza (DAO) i hidroksi-N-metil transferaza (HNMT) odgovorne su za razgradnju egzogenog histamina, a drugi biogeni amini također ometaju njegovu razgradnju. U svakodnevnim obrocima histamin je prisutan u dovoljno visokim količinama da izazove raširene učinke kod osjetljivih pacijenata, a za pojavu tih reakcija mora postojati nedostatak razgradnje (124).

Među izazovima povezanima s intolerancijom na histamin jest i složenost pridruženih komorbiditeta (6). Naime, intolerancija na histamin često se pojavljuje zajedno s bolestima poput migrene i sindroma iritabilnog crijeva, pri čemu su prisutni heterogeni fenotipi koji variraju tijekom vremena. Zbog raznolikosti i heterogenosti kliničkih slika, teško je precizno odrediti doprinos same intolerancije na histamin u odnosu na druge uključene čimbenike. Stoga pristupi poput dijetetskih restrikcija ne ciljaju temeljne uzroke bolesti; iako mogu biti učinkoviti kod određenog broja bolesnika, nisu univerzalno primjenjivi. Dodatnu složenost predstavlja nedovoljno razumijevanje interakcija histamina unutar širega patofiziološkog konteksta, što otežava razvoj ciljane terapije usmjerene isključivo na ovu bolest. Nadalje, prisutnost komorbiditeta može zamagliti terapijski učinak specifičnih intervencija za intoleranciju na histamin, otežavajući procjenu njihove stvarne učinkovitosti (6).

Dijagnoza histaminske intolerancije trenutačno se temelji na pojavi simptoma koji zahvaćaju dva ili više organa odnosno organskih sustava, uz njihovo poboljšanje ili remisiju nakon prehrambenog isključivanja namirnica koje sadržavaju histamin. Također je potrebno isključiti

alergije na hranu te sistemsku mastocitozu kao temeljni uzrok simptoma. Predložen je niz dopunskih testova u svrhu pronalaženja pouzdanog biomarkera za potvrdu dijagnoze (117).

Tijekom posljednjeg desetljeća mjerenje aktivnosti DAO-a u serumu često se primjenjuje kao dopunska metoda u rutinskoj kliničkoj dijagnostici ovog enzimskog deficita. Međutim, dokazi koji podupiru njegovu dijagnostičku vrijednost u kontekstu histaminske intolerancije nisu ni brojni ni konačni. Ova kontroverzija istaknuta je u nekoliko nedavno objavljenih radova koji naglašavaju potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se potvrdila dijagnostička pouzdanost serumske aktivnosti DAO-a kod histaminske intolerancije. Unatoč nedostatku jasnih dokaza koji izravno povezuju simptomatologiju s niskim serumskim vrijednostima / aktivnosti DAO-a, brojna su istraživanja pokazala da primjena enzima DAO u obliku dodatka prehrani znatno ublažava povezane simptome (117).

U dijagnostičkom bi pogledu bila korisna izrada standardiziranog upitnika za probir histaminske intolerancije. Pritom je potrebno uključiti pitanja koja bi mogla uključivati upite o intoleranciji na specifične lijekove za koje se zna da djeluju kao DAO-blokatori (poput klavulanske kiseline i acetilcisteina) (124). Prema jednom istraživanju bolesnika s histaminskom intolerancijom, 21 % potvrđenih pacijenata s histaminskom intolerancijom bilo je osjetljivo na jedan od ovih lijekova. Štoviše, samoprijavljivanje nije dovoljno, jer su pacijenti često umanjivali svoje simptome ili ih uzimali zdravo za gotovo. Stoga bi u radu s bolesnicima bio koristan predloženi upitnik za primarnu zdravstvenu zaštitu, osmišljen kao pomoć u dobivanju detaljne medicinske anamneze (124).

U studiji koju su nedavno proveli Tamasi i sur., pacijenti za koje je potvrđeno da imaju histaminsku intoleranciju imali su prosječno 38,8/110 pozitivnih odgovora u dijagnostičkom upitniku (124).

Uz sve prethodno navedeno, liječnici bi trebali težiti uspostavi standardiziranih dijagnostičkih kriterija za intoleranciju na histamin. U tom je kontekstu ključno razviti smjernice temeljene na stručnom konsenzusu, kroz suradnju relevantnih stručnjaka i međunarodnih stručnih društava, kako bi se uklonile postojeće neujednačenosti i dijagnostičke nejasnoće. Primjerice, potrebno je raditi na razvoju i validaciji dijagnostičkih biomarkera koji bi bili specifični za intoleranciju na histamin. Nadalje, nužno je definirati konsenzusne kriterije koji bi omogućili uključivanje jasno definiranih skupina bolesnika u istraživanja usmjerena na navedene dijagnostičke ciljeve (6).

Gledajući pristup ovoj problematici u praksi, uz prethodno navedene izazove povezane s različitim aspektima intolerancije na histamin, postoje i dodatne prepreke s kojima se suočavaju liječnici u kliničkoj praksi (6). Jedan od ključnih problema jest otežano postavljanje jasne dijagnoze zbog nespecifične i nejasne prirode kliničke slike, što može dovesti do previđanja ili pogrešnog dijagnosticiranja bolesti. Takvi dijagnostički propusti ne samo da odgađaju adekvatno liječenje već mogu dodatno narušiti psihološko stanje pacijenata. Osim toga, stroge dijetetske intervencije, iako ponekad nužne, mogu negativno utjecati na kvalitetu života i smanjiti pridržavanje preporučenih terapijskih mjera. Problem dodatno pogoršava ograničena dostupnost stručnjaka za ovu problematiku te nedovoljna osviještenost javnosti o samoj bolesti. Nadalje, ograničen broj terapijskih opcija specifičnih za intoleranciju na histamin, kao i uporaba pojedinih esencijalnih lijekova koji mogu potaknuti ili pogoršati simptome, dodatno otežavaju proces liječenja (6).

Mušić i sur. tijekom razdoblja od tri i pol godine regrutirali su 316 ispitanika s kliničkom sumnjom na histaminsku intoleranciju i 55 zdravih kontrolnih ispitanika. Njihovi rezultati ukazuju na to da je određivanje aktivnosti DAO-a u serumu koristan alat u dijagnosticiranju intolerancije na histamin. Nadalje, rezultati su pokazali i korist dijetе bez histamina jer je nakon dijetne prehrane većina simptoma nestala, a aktivnost DAO-a u serumu značajno se povećala (125).

Prema studiji koju su proveli Schnedl i sur. dokazano je znatno smanjenje svih simptoma povezanih s intolerancijom na histamin uz oralni dodatak DAO-a. Prije ove studije 79 % uključenih ispitanika žalilo se na osjećaj sitosti nakon obroka, a 68 % ih je imalo nadutost i bolove u trbuhu. Nakon četiri tjedna uzimanja DAO-a ovi su simptomi značajno smanjeni na 50 % nadutosti, 43 % osjećaja sitosti nakon jela i 25 % boli u trbuhu. Zanimljivo je da je prepoznato da simptomi na kraju studije nisu dosegli istu razinu ozbiljnosti kao na početku. Nagada se da bi za to mogao biti odgovoran lagani oporavak crijevne sluznice zbog uzimanja DAO-a. Kod petog posjeta ispitanika samo su respiratorni simptomi dosegli isti zbroj kao na početku ispitivanja, što je pripisano jeseni i povećanom broju prehlada. Međutim, u ovoj se studiji ne može isključiti placebo-činak koji utječe na poboljšanje simptoma. Zato su poželjne dodatne studije, uključujući randomizirana ispitivanja kontrolirana placebom s većim brojem ispitanika i duljim razdobljima liječenja, kako bi se u potpunosti procijenila učinkovitost oralne suplementacije DAO-a (96).

U kohortnoj studiji provedenoj u Švedskoj ispitivana je distribucija DAO-a u velikoj reprezentativnoj skupini odraslih i povezanost između aktivnosti DAO-a i eventualnih drugih čimbenika (126). Studija se temeljila na populacijskoj studiji astme za područje zapadne Švedske i uključivala je 1051 ispitanika. Ispitanici su bili podvrgnuti strukturiranim intervjuima koji su uključivali pitanja o demografiji, astmi, alergijskim simptomima i čimbenicima načina života. Analizirana su specifična IgE protutijela i aktivnost DAO-a u serumu. Korištene su prethodno predložene granične vrijednosti za niske vrijednosti (< 3 U/mL), normalne vrijednosti (> 10 U/mL) i srednje razine DAO-a. Prema prikupljenim podacima, samo je nekoliko ispitanika pokazalo reakcije na unos histamina, dok je 44 % pokazalo razine DAO-a ispod predloženih normalnih graničnih razina. Kod žena je uočena pozitivna korelacija aktivnosti DAO-a s indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index* – BMI) i dobi. Kod muških ispitanika uočeno je da jedino povećanje dobi utječe na razine DAO-a. Nije bilo razlike u razinama DAO-a s različitim statusom senzibilizacije na uobičajenu hranu ili inhalacijske alergene. Nije pronađena povezanost između razina DAO-a i prijavljenih simptoma povezanih s hranom bogatom histaminom. Prema rezultatima istraživanja, indikaciju za određivanje enzima DAO-a bi trebalo reevaluirati i ne bi se smio koristiti kao značajan alat za procjenu intolerancije na histamin uz primjenu trenutačnih graničnih vrijednosti (126).

U istraživanju koje su proveli Wagner i sur. navodi se oslabljena rezolucija urtika u SPT-u i niska razina aktivnosti DAO-a u krvi kod alergičnih pacijenata (127). Istraživanje je uključilo 53 ispitanika kod kojih su učinjeni SPT i epikutani testovi zbog sumnje na prisutnost bilo alergije posredovane bilo neposredovane imunoglobulinom E. Sve su osobe testirane kožnim ubodom s histaminom, a rezolucija urtike praćena je 50 minuta, dok su aktivnost DAO-a u krvi i koncentracija histamina mjereni radioekstrakcijskim radioimunotestom. Prema rezultatima je vremenski odvojen SPT otkrio prisutnost urtika koje su bile 35 % većeg promjera kod 47 % ispitanika nakon 20 minuta testa. Ti su ispitanici pokazali znatno sporiju rezoluciju urtika (vel. urtika ≥ 3 mm nakon 50 minuta) u usporedbi sa skupinom ispitanika s normalnom brzinom rezolucije urtika (urtika = 0 mm nakon 50 minuta). U skupini ispitanika koji su pokazali sporiju rezoluciju urtika kod 61 % ispitanika dijagnosticirana je alergija, u usporedbi s 50 % ispitanika u skupini s normalnim vremenom rezolucije urtika. Sveukupno gledano, alergične pacijente karakterizira značajno niža aktivnost DAO-a i viši sadržaj histamina u krvi u usporedbi sa zdravim osobama (127).

Navedena istraživanja pokazuju rastući interes u međunarodnoj znanstvenoj zajednici za fenomen intolerancije na histamin te s tim u vezi za DAO i njegovu značajnost u dijagnostici i

liječenju spomenutoga metaboličkog poremećaja. Uzrok je tome sigurno znatan broj pacijenata koji se javljaju liječnicima sa simptomima koji se na kraju dijagnostičke obrade pripisuju intoleranciji na histamin. Usprkos tome može se ustanoviti da je često, uslijed iznimno kompleksne simptomatologije kod osoba koje navode neželjene reakcije na hranu, postavljanje ispravne dijagnoze izrazito otežano (6). Tako i u svojoj kliničkoj praksi susrećemo pacijente s različitim simptomima nepodnošljivosti hrane koji često dolaze s brojnim nalazima a da nemaju jasno objašnjenje ni dijagnozu svojeg stanja. Kod određenog broja takvih osoba zaista se ustanovi snižena vrijednost DAO-a te neki od njih pokazuju poboljšanje simptoma kod dijeta sa smanjenim unosom histamina ili tijekom oralne suplementacije DAO-a. No određivanje DAO-a u serumu pretraga je koja u Republici Hrvatskoj nije pokrivena zdravstvenim osiguranjem te se može obaviti jedino u privatnim ustanovama, odnosno plaćanjem pune cijene pretrage. Stoga određivanje DAO-a u rutinskoj kliničkoj praksi nije uobičajeno te nedostaju jednoznačni podaci o značajnosti enzima DAO, kako u dijagnostici tako i u terapiji histaminske intolerancije (96,126).

U svojem smo istraživanju nastojali analizirati povezanost simptoma pretpostavljene alergije na hranu s nalazima pretraga koje se rutinski rade u kliničkoj praksi kod pacijenata koji navode da imaju alergiju na hranu (SPT, sIgE na hranu, ukupni IgE, ukupni IgA i anti-tTg-IgA kod sumnje na celijakiju), ali smo u analizu uključili i DAO upravo zbog često preklapajućih simptoma intolerancije na histamin i alergije na hranu (94,99).

U usporedbi s rezultatima koje su dobili van Odijk i sur. (126), udio ispitanika sa sniženom vrijednošću DAO-a bio je značajno niži u našem istraživanju (32 % prema 44 %) i također statistički značajno niži u usporedbi s hipotetskim odnosom od 50 % u općoj populaciji ($p = 0,01$). U našem istraživanju DAO također nije linearno korelirao s dobi ($r = 0,056$; $p = 0,580$). Kod povezanosti DAO-a sa statusom senzibilizacije na hranu ili inhalacijske alergene naši su rezultati slični onima koje su dobili van Odijk i sur., tj. nije nađena statistički značajna povezanost (126), osim što je u našem istraživanju kod osoba s pozitivnim sIgE na bilo koju hranu DAO bio ipak nešto viši nego kod onih s kompletno negativnim nalazom sIgE na hranu.

U odnosu na zaključak iz studije koju su proveli Wagner i sur. kako alergične osobe imaju nižu aktivnost DAO-a nego nealergične (127), u našem je istraživanju snižena koncentracija DAO-a u serumu također bila češće prisutna kod ispitanika koji su imali testiranjem (SPT i/ili

sIgE) potvrđenu alergiju na određenu hranu nego kod ispitanika bez potvrđene alergije u testovima.

U slučajevima analize čimbenika u ovom istraživanju kod kojih nije nađena statistički značajna povezanost često je bila riječ o malom uzorku zbog relativno rijetkog stanja. Stoga su potrebna daljnja longitudinalna istraživanja ove problematike, koja će omogućiti i znatno veći broj ispitanika i time poboljšati statističku značajnost rezultata.

Cilj ovog presječnog istraživanja, u koje su bili uključeni pacijenti s neželjenim reakcijama na hranu liječeni u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice od listopada 2016. do srpnja 2025. godine, bio je utvrditi povezanost između samoprijavljenih neželjenih reakcija na hranu na oralnoj sluznici i koži tih osoba i nalaza alergoloških testiranja, odnosno koncentracije DAO-a u serumu ispitanika.

Samoprijavljena alergija na određenu hranu u velikoj većini slučajeva (81 %) nije potvrđena u alergološkom testiranju (SPT i/ili serumski sIgE).

Povišeni ukupni IgE u statistički je značajnoj mjeri pozitivno korelirao s pozitivnim nalazom SPT-a na inhalacijske alergene, dok je također pozitivno korelirao s pozitivnim nalazom SPT-a na nutritivne alergene, ali bez statističke značajnosti.

Oralni su se simptomi klinički u svim navedenim slučajevima mogli svrstati u sindrom oralne alergije.

Oralne simptome imalo je znatno više osoba s pozitivnim nalazom SPT-a na pelud i lateks nego onih s negativnim nalazom.

Veći postotak ispitanika s oralnim simptomima je imao detektirane oralne promjene, u odnosu na ispitanike bez oralnih simptoma, no razlika nije bila statistički značajna.

Udio ispitanika sa sniženom koncentracijom DAO-a u serumu bio je statistički značajno niži u usporedbi s hipotetskim odnosom od 50 % u općoj populaciji.

Sniženi DAO češće je bio prisutan kod ispitanika koji su imali testiranjem potvrđenu alergiju na određenu hranu nego kod ispitanika bez potvrđene alergije, no razlika nije bila statistički značajna.

Nije nađena statistički značajna povezanost između DAO-a i alergoloških testova (SPT i sIgE).

Potrebne su daljnje studije ove problematike, s većim uzorkom ispitanika te daljnja istraživanja etiologije i patogeneze neželjenih reakcija na hranu.

7. LITERATURA

1. Staats J, Van Zyl I. Adverse reactions to food: Navigating the maze in primary health care. *S Afr Fam Pract* (2004). 2022 Jul 21;64(1):e1-e5. doi: 10.4102/safp.v64i1.5530. PMID: 35924621; PMCID: PMC9350490.
2. Onyimba F, Crowe SE, Johnson S, Leung J. Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;19(11):2230-2240.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.025. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493695.
3. Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Bianco CL et al. Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7744-52.
4. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, Casolaro V, Iovino P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*. 2021 May 13;13(5):1638. doi: 10.3390/nu13051638. PMID: 34068047; PMCID: PMC8152468.
5. Sicherer SH, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1854-1864. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.010. PMID: 32499034; PMCID: PMC7899184.
6. Jochum C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024 Apr 19;16(8):1219. doi: 10.3390/nu16081219. PMID: 38674909; PMCID: PMC11054089.
7. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691302.
8. Haidar L, Bănărescu CF, Uța C, Moldovan SI, Zimbru E-L, Zimbru R-I, Ciurariu E, Georgescu M, Panaitescu C. Pollen–Food Allergy Syndrome: Allergens, Clinical

- Insights, Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Applied Sciences*. 2025; 15(1):66. <https://doi.org/10.3390/app15010066>.
9. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, Alvaro-Lozano M, Ballmer-Weber B, Barni S, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Brough HA, Buyuktiryaki B, Chu D, Del Giacco S, Dunn-Galvin A, Eberlein B, Ebisawa M, Eigenmann P, Eiwegger T, Feeney M, Fernandez-Rivas M, Fisher HR, Fleischer DM, Giovannini M, Gray C, Hoffmann-Sommergruber K, Halken S, Hourihane JO, Jones CJ, Jutel M, Knol E, Konstantinou GN, Lack G, Lau S, Marques Mejias A, Marchisotto MJ, Meyer R, Mortz CG, Moya B, Muraro A, Nilsson C, Lopes de Oliveira LC, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Perrett K, Peters RL, Podesta M, Poulsen LK, Roberts G, Sampson HA, Schwarze J, Smith P, Tham EH, Untersmayr E, Van Ree R, Venter C, Vickery BP, Vlieg-Boerstra B, Werfel T, Worm M, Du Toit G, Skypala I. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023 Dec;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37815205.
 10. Daley SF, Lopez CM, Mendez MD. Food Allergies. 2025 May 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 29489188.
 11. Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Aug;64(8):393-399. doi: 10.3345/cep.2020.01088. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33181008; PMCID: PMC8342881.
 12. Tam JS. Cutaneous manifestation of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:217-31.
 13. López-Pedrouso M, Lorenzo JM, Gagaoua M, Franco D. Current Trends in Proteomic Advances for Food Allergen Analysis. *Biology (Basel)*. 2020 Aug 25;9(9):247. doi: 10.3390/biology9090247. PMID: 32854310; PMCID: PMC7563520.
 14. Katta R, Schlichte M. Diet and dermatitis: food triggers. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Mar;7(3):30-6. PMID: 24688624; PMCID: PMC3970830.

15. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Oct;57(2):244-260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3. PMID: 30370459.
16. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia Del Giudice M, Cravidi C, Duse M, Manti S, Tosca MA, Cardinale F, Chiappini E, Olivero F, Marseglia GL. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed.* 2020 Sep 15;91(11-S):e2020012. doi: 10.23750/abm.v91i11-S.10316. PMID: 33004782; PMCID: PMC8023067.
17. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015;148:1120-31.
18. Varshney P, Pongracic JA. Clinical manifestations of immunoglobulin E-mediated food allergy, including pollen-food allergy syndrome. *J Food Allergy.* 2020 Sep 1;2(1):22-25. doi: 10.2500/jfa.2020.2.200002. PMID: 39022159; PMCID: PMC11250428.
19. Warren C, Nimmagadda SR, Gupta R, Levin M. The epidemiology of food allergy in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Mar;130(3):276-287. doi: 10.1016/j.anai.2022.11.026. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509408.
20. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 21;21(4):1474. doi: 10.3390/ijms21041474. PMID: 32098244; PMCID: PMC7073187.
21. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM, Nadeau KC. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235. Epub 2018 Nov 19. Erratum in: *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3):e20183835. doi: 10.1542/peds.2018-3835. PMID: 30455345; PMCID: PMC6317772.

22. Diesner SC, Untersmayr E, Pietschmann P, Jensen-Jarolim E. Food allergy: only a pediatric disease? *Gerontology*. 2011;57(1):28-32. doi: 10.1159/000279756. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20110662; PMCID: PMC4022994.
23. Bellanti JA. IgE and non-IgE food allergy: A review of immunological mechanisms. *J Food Allergy*. 2024 Jul 1;6(1):37-46. doi: 10.2500/jfa.2024.6.240003. PMID: 39257598; PMCID: PMC11382766.
24. Manea I, Ailenei E, Deleanu D. Overview of food allergy diagnosis. *Clujul Med*. 2016;89:5-10.
25. Duvančić T, Lugović-Mihić L, Brekalo A, Situm M, Sinković A. Prominent features of allergic angioedema on oral mucosa. *Acta Clin Croat*. 2011 Dec;50(4):531-8. PMID: 22649883.
26. Kato Y, Morikawa T, Fujieda S. Comprehensive review of pollen-food allergy syndrome: Pathogenesis, epidemiology, and treatment approaches. *Allergol Int*. 2025 Jan;74(1):42-50. doi: 10.1016/j.alit.2024.08.007. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39278756.
27. Patel RR, Biswas R, Walia-Kals J, Hsieh B, Weinstein M. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis on a Nontraditional Timeline. *Cureus*. 2025 Jun 27;17(6):e86854. doi: 10.7759/cureus.86854. PMID: 40718182; PMCID: PMC12296908.
28. Srisuwatchari W, Kanchanaphoomi K, Nawiboonwong J, Thongngarm T, Sompornrattanaphan M. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: A Distinct Form of Food Allergy-An Updated Review of Diagnostic Approaches and Treatments. *Foods*. 2023 Oct 13;12(20):3768. doi: 10.3390/foods12203768. PMID: 37893663; PMCID: PMC10606284.

29. Raith M, Swoboda I. Birch pollen-The unpleasant herald of spring. *Front Allergy*. 2023 May 15;4:1181675. doi: 10.3389/falgy.2023.1181675. PMID: 37255542; PMCID: PMC10225653.
30. Augustine T, Kumar M, Al Khodor S, van Panhuys N. Microbial Dysbiosis Tunes the Immune Response Towards Allergic Disease Outcomes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Aug;65(1):43-71. doi: 10.1007/s12016-022-08939-9. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648372; PMCID: PMC10326151.
31. Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, Zennaro D, Tuppo L, Giangrieco I, Ricciardi T, Tamburrini M, Ciardiello MA, Mari A. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jun 17;10:22. doi: 10.1186/s13601-020-00329-8. PMID: 32551040; PMCID: PMC7298840.
32. Amlot P, Kemeny D, Zachary C, Parkes P, Lessof M. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17(1):33-42. doi: 10.1111/j.1365-2222.1987.tb02317.x.
33. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61(6 Pt 2):47-52.
34. Lugović-Mihić L, Ilić I, Budimir J, Pondeljak N, Mravak Stipetić M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases. *Acta Clin Croat*. 2020 Jun;59(2):318-328. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.16. PMID: 33456120; PMCID: PMC7808231.
35. Kelava N, Lugović-Mihić L, Duvančić T, Romić R, Šitum M. Oral allergy syndrome - the need of a multidisciplinary approach. *Acta Clin Croat*. 2014;53:210-9.
36. Rojo Gutiérrez MI, Ballesteros González D. Síndrome polen-alimento (síndrome de alergia por vía oral) [Oral allergy syndrome (OAS)]. *Rev Alerg Mex*. 2023 Dec 31;70(4):306-312. Spanish. doi: 10.29262/ram.v70i4.1315. PMID: 38506877.

37. Oh JW. Pollen Allergy in a Changing Planetary Environment. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022 Mar;14(2):168-181. doi: 10.4168/aair.2022.14.2.168. PMID: 35255535; PMCID: PMC8914612.
38. Skypala IJ. Can patients with oral allergy syndrome be at risk of anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;20(5):459-464. doi: 10.1097/ACI.0000000000000679. PMID: 32842037.
39. Sampson H. Food allergy part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:717–728. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70411-2.
40. Scheurer S, Schülke S. Interaction of non-specific lipid-transfer proteins with plant-derived lipids and its impact on allergic sensitization. *Front Immunol.* 2018;9:1389. doi: 10.3389/fimmu.2018.01389.
41. Dubiela P, Aina R, Polak D, Geiselhart S, Humeniuk P, Bohle B, et al. Enhanced Pr p 3 IgE-binding activity by selective free fatty acid-interaction. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1728–1731. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.016.
42. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 25):1-101.
43. Roger A, Basagana M, Teniente-Serra A, Depreux N, Jurgens Y, Padro C, et al. Immunotherapy in allergic diseases. *Curr Pharm Des* 2018;24:1174-94.
44. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994 Oct;73(4):309-14. PMID: 7943998.
45. Gromek W, Kołdej N, Świłała S, Majsiak E, Kurowski M. Revisiting Latex-Fruit Syndrome after 30 Years of Research: A Comprehensive Literature Review and Description of Two Cases. *J Clin Med.* 2024 Jul 19;13(14):4222. doi: 10.3390/jcm13144222. PMID: 39064262; PMCID: PMC11278189.

46. Menon N, Hema D, Aathilingaperumal S, Balaji A, Suhasini J. Latex Fruit Syndrome and Periodontitis - A Missing Link. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024 Dec;16(Suppl 5):S4193-S4197. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_504_24. Epub 2025 Jan 30. PMID: 40061788; PMCID: PMC11888706.
47. Zinabu SW, Mohammed A, Ayele GM, Kuruvilla R, Ramall M, Kerolle E, Michael MB. Latex Fruit Syndrome as a Case of a Lower GI Bleed. *Cureus.* 2024 Jul 20;16(7):e65002. doi: 10.7759/cureus.65002. PMID: 39161495; PMCID: PMC11333019.
48. Krikeerati T, Rodsaward P, Nawiboonwong J, Pinyopornpanish K, Phusawang S, Sompornrattanaphan M. Revisiting Fruit Allergy: Prevalence across the Globe, Diagnosis, and Current Management. *Foods.* 2023 Nov 10;12(22):4083. doi: 10.3390/foods12224083. PMID: 38002141; PMCID: PMC10670478.
49. Kashyap RR, Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists. *J Allergy (Cairo).* 2015;2015:543928. doi: 10.1155/2015/543928. Epub 2015 Nov 8. PMID: 26633978; PMCID: PMC4655061.
50. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis - How to Classify Cheilitis? *Acta Clin Croat.* 2018 Jun;57(2):342-351. doi: 10.20471/acc.2018.57.02.16. PMID: 30431729; PMCID: PMC6531998.
51. Lopez CM, Mendez MD. Food allergies. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482187/>.
52. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis.* 1997;36:141-6.
53. Pardo J, Rodriguez-Serna M, de la Cuadra J, Fortea JM. Allergic contact stomatitis due to manganese in a dental prosthesis. *Contact Dermatitis.* 2004;50:41.

54. Budimir J, Mravak-Stipetić M, Bulat V, Ferček I, Japundžić I, Lugović-Mihić L. Allergic reactions in oral and perioral diseases-what do allergy skin test results show? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Jan;127(1):40-48. doi: 10.1016/j.oooo.2018.08.001. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30228058.
55. Torgerson RR, Davis MD, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS 3rd. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:315-21.
56. Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. *Immunotargets Ther*. 2021 Dec 29;10:431-446. doi: 10.2147/ITT.S284821. PMID: 35004389; PMCID: PMC8721028.
57. Hund SK, Sampath V, Zhou X, Thai B, Desai K, Nadeau KC. Scientific developments in understanding food allergy prevention, diagnosis, and treatment. *Front Immunol*. 2025 Apr 22;16:1572283. doi: 10.3389/fimmu.2025.1572283. PMID: 40330465; PMCID: PMC12052904.
58. Gutermuth J, Kristof S, Ollert M, Mempel M, Ring J. Chronic palpable purpura mediated by Kiwi antigen Act c 1-induced immune complex vasculitis. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):982-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02564.x. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21631523.
59. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62(7):723–728.
60. Brancaccio RR, Alvarez MS. Contact allergy to food. *Dermatol Ther*. 2004;17(4):302-13. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04030.x. PMID: 15327475.
61. Barbaud A. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;20(2):117-121. doi: 10.1097/ACI.0000000000000621. PMID: 31972603.

62. Tramontana M, Bianchi L, Hansel K, Agostinelli D, Stingeni L. Nickel Allergy: Epidemiology, Pathomechanism, Clinical Patterns, Treatment and Prevention Programs. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(7):992-1002. doi: 10.2174/1871530320666200128141900. PMID: 31994473.
63. Perez LDM, Franca AT, Zimmerman JR. Systemic nickel allergy syndrome. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:601.
64. Stuckert J, Nedorost S. Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2008 Dec;59(6):361-5. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01469.x. PMID: 19076887.
65. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:749561. doi: 10.1155/2012/749561. Epub 2012 May 30. PMID: 22693488; PMCID: PMC3369403.
66. Rishor-Olney CR, Gnugnoli DM. Nickel Allergy. [Updated 2023 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557638/>.
67. Ricciardi L, Arena A, Arena E, Zambito M, Ingrassia A, Valenti G et al. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:131-6.
68. Lombardi F, Fiasca F, Minelli M, Maio D, Mattei A, Vergallo I, Cifone MG, Cinque B, Minelli M. The Effects of Low-Nickel Diet Combined with Oral Administration of Selected Probiotics on Patients with Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) and Gut Dysbiosis. *Nutrients*. 2020 Apr 9;12(4):1040. doi: 10.3390/nu12041040. PMID: 32283870; PMCID: PMC7230804.
69. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R.

- The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3. PMID: 23369181; PMCID: PMC3565910.
70. Fonacier L, Noor I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:592-8.
71. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M et al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:27.
72. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011 Jan;31(1):61-75. doi: 10.1016/j.nutres.2011.01.001. PMID: 21310308; PMCID: PMC4249938.
73. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009 May-Jun;37(3):155-64. doi: 10.1016/S0301-0546(09)71728-8. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19769849.
74. Birch K, Pearson-Shaver AL. Allergy Testing. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537020/>.
75. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahtela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, DuBuske LM, Ferrer Puga M, Gerth van Wijk R, González Díaz SN, Gonzalez-Estrada A, Jares E, Kalpaklioglu AF, Kase Tanno L, Kowalski ML, Ledford DK, Monge Ortega OP, Morais Almeida M, Pfaar O, Poulsen LK, Pawankar R, Renz HE,

- Romano AG, Rosário Filho NA, Rosenwasser L, Sánchez Borges MA, Scala E, Senna GE, Sisul JC, Tang MLK, Thong BY, Valenta R, Wood RA, Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 25;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080. Erratum in: *World Allergy Organ J.* 2021 Jun 17;14(7):100557. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100557. PMID: 32128023; PMCID: PMC7044795.
76. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W; German Society for Allergology and Clinical Immunology. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI) [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie.* 2011 Aug;65(8):484-95. German. doi: 10.1055/s-0030-1256476. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21830178.
77. Brans R, Skudlik C. Patch testing in occupational dermatology: Practical aspects in relation to the conditions in Germany. *Allergol Select.* 2024 May 3;8:82-89. doi: 10.5414/ALX2483E. PMID: 38756208; PMCID: PMC11097190.
78. Ale SI. Prueba de parche en el diagnóstico de alergia alimentaria [Patch test in the diagnosis of food allergy]. *Rev Alerg Mex.* 2023 Dec 31;70(4):250-254. Spanish. doi: 10.29262/ram.v70i4.1336. PMID: 38506867.
79. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *Eur J Dermatol.* 2002 Sep-Oct;12(5):506-13. PMID: 12370148.
80. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M., Cannavó A., Giménez-Arnau A., Gonçalo M., Goossens A., et al. European Society of Contact Dermatitis Guideline for Diagnostic Patch Testing—Recommendations on Best Practice: Escd Patch Test Guideline. *Contact Dermat.* 2015;73:195–221. doi: 10.1111/cod.12432.

81. Vezakis IA, Lambrou GI, Kyritsi A, Tagka A, Chatziioannou A, Matsopoulos GK. Detecting Skin Reactions in Epicutaneous Patch Testing with Deep Learning: An Evaluation of Pre-Processing and Modality Performance. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Aug 3;10(8):924. doi: 10.3390/bioengineering10080924. PMID: 37627809; PMCID: PMC10451716.
82. Dobrić I, Bubanj V, Smeh-Skrbin A. Kontaktni dermatitis i bolesti s nazivom ekcema. U: Dobrić I, ur. i sur. *Dermatovenerologija*. 3. izd. Zagreb: Grafoplast; 2005:139.
83. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec;88(6):879-88. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132323. PMID: 24474094; PMCID: PMC3900336.
84. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1054–1062. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.023. quiz 63-4.
85. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685–692. doi: 10.1067/mai.2002.130179.
86. Thorpe SJ, Heath A, Fox B, Patel D, Egner W. The 3rd International Standard for serum IgE: international collaborative study to evaluate a candidate preparation. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1283–1289. doi: 10.1515/cclm-2014-0243.
87. Bégin P, Wasserman S, Protudjer JLP. et al. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 20 (Suppl 3), 75 (2024).
88. Chen Q, Xie M, Liu H, Dent AL. Development of allergen-specific IgE in a food-allergy model requires precisely timed B cell stimulation and is inhibited by Fgl2. *Cell Rep*. 2022 Jun 28;39(13):110990. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110990. PMID: 35767958; PMCID: PMC9271337.

89. Daley SF, Haseeb M. Celiac Disease. 2025 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 28722929.
90. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.
91. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 01;118(1):59-76.
92. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020 Aug 14;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181. PMID: 32824107; PMCID: PMC7463562.
93. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2228. doi: 10.3390/nu13072228. PMID: 34209583; PMCID: PMC8308327.
94. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Jan;73(1):102-104. doi: 10.1038/s41430-018-0260-5. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30022117.
95. Pinzer TC, Tietz E, Waldmann E, Schink M, Neurath MF, Zopf Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):949-957. doi: 10.1111/all.13361. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29154390; PMCID: PMC5947167.
96. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci*

- Biotechnol. 2019 May 24;28(6):1779-1784. doi: 10.1007/s10068-019-00627-3. PMID: 31807350; PMCID: PMC6859183.
97. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2018 Apr;30(2):164-172. doi: 10.5021/ad.2018.30.2.164. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29606813; PMCID: PMC5839887.
98. Lugović-Mihić L, Šešerko A, Duvančić T, Šitum M, Mihić J. Intolerancija na histamin- -koje su moguće posljedice na koži? [Histamine intolerance--possible dermatologic sequences]. *Acta Med Croatica*. 2012 Dec;66(5):375-81. Croatian. PMID: 23814966.
99. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Mar;29(1):105-11. doi: 10.1177/0394632015617170. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26574488; PMCID: PMC5806734.
100. Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct;43(5):498-506. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.001. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26242570.
101. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021 Apr 21;13(5):1395. doi: 10.3390/nu13051395. PMID: 33919293; PMCID: PMC8143338.
102. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, Vidal-Carou MC. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):152-158. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.013. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29475774.

103. Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, Mercurio G, Breda D, Saporiti N, Burastero S, Dagna L, Colombo G. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):268-271. doi: 10.1159/000488142. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29698966.
104. Burks W. Patient education: Food allergy symptoms and diagnosis (beyond the basics). U: Sicherer SH, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/food-allergy-symptoms-and-diagnosis-beyond-the-basics#H12> (pristupljeno 25. rujna 2017).
105. Kiciak A, Kołodziejczyk A, Kuczka N, Łokaj P, Staśkiewicz-Bartecka W, Białek-Dratwa A, Bielaszka A, Dobkowska-Szefer D, Kowalski O, Kardas M. Consumer behavior and awareness regarding products for food hypersensitivity: trends, motivations, and educational gaps. *Front Nutr.* 2025;12:1576403. doi: 10.3389/fnut.2025.1576403.
106. Wieser H, Ruiz-Carnicer A, Segura V, Comino I, Sousa C. Challenges of monitoring the gluten-free diet adherence in the management and follow-up of patients with celiac disease. *Nutrients.* (2021) 13:1–22. doi: 10.3390/nu13072274.
107. Shafie AA, Azman AW. Assessment of knowledge, attitude, and practice of food allergies among food handlers in the state of Penang, Malaysia. *Public Health.* (2015) 129:1278–84. doi: 10.1016/j.puhe.2015.03.016.
108. Lee YM, Sozen E. Food allergy knowledge and training among restaurant employees. *Int J Hosp Manag.* (2016) 57:52–9. doi: 10.1016/j.ijhm.2016.05.004.
109. Gupta R, Kanaley M, Negris O, Roach A, Bilaver L. Understanding precautionary allergen labeling (PAL) preferences among food allergy stakeholders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2021) 9:254–64. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.022.

110. Brown JL, Ping Y. Consumer perception of risk associated with eating genetically engineered soybeans is less in the presence of a perceived consumer benefit. *J Am Diet Assoc.* (2003) 103:208–14. doi: 10.1053/jada.2003.50029.
111. Simons E, Weiss CC, Furlong TJ, Sicherer SH. Impact of ingredient labeling practices on food allergic consumers. *Ann Allergy Asthma Immuno.* (2005) 95:426–28. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61166-0.
112. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, Godefroy SB, La Vieille S, Elliott SJ, Clarke AE. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):986-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.029. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22867693.
113. Lee SH, Ban GY, Jeong K, Shin YS, Park HS, Lee S, Ye YM. A Retrospective Study of Korean Adults With Food Allergy: Differences in Phenotypes and Causes. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Nov;9(6):534-539. doi: 10.4168/aair.2017.9.6.534. PMID: 28913993; PMCID: PMC5603482.
114. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, Schleimer RP, Nadeau KC. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 2019 Jan 4;2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630. PMID: 30646188; PMCID: PMC6324316.
115. Lozoya-Ibanez C, Morgado-Nunes S, Rodrigues A, Lobo C, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:36.
116. Hossny E, Ebisawa M, El-Gamal Y, Arasi S, Dahdah L, El-Owaidy R, Galvan CA, Lee BW, Levin M, Martinez S, Pawankar R, Tang MLK, Tham EH, Fiocchi A. Challenges of managing food allergy in the developing world. *World Allergy Organ J.* 2019 Dec 2;12(11):100089. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100089. PMID: 31871534; PMCID: PMC6909084.

117. Duelo A, Sánchez-Pérez S, Ruiz-Leon AM, Casanovas-Garriga F, Pellicer-Roca S, Iduriaga-Platero I, Costa-Catala J, Veciana-Nogués MT, Fernández-Solà J, Muñoz-Cano RM, Bartra J, Combalia A, Comas-Basté O, Casas R, Latorre-Moratalla ML, Estruch R, Vidal-Carou MC. Study Protocol for a Prospective, Unicentric, Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Trial on the Efficacy of a Low-Histamine Diet and DAO Enzyme Supplementation in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients*. 2024 Dec 25;17(1):29. doi: 10.3390/nu17010029. PMID: 39796463; PMCID: PMC11723128.
118. Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, Neurath MF, Zopf Y. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* 2018, 69, 579–593.
119. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Intestinal Dysbiosis in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients* 2022, 14, 1774.
120. Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JA. Genetic variability of human diamine oxidase: Occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet. Genom.* 2007, 17, 687–693.
121. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011, 66, 893–902.
122. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache* 2015, 55, 276–286.
123. Kaur S, Ali A, Siahbalaei Y, Ahmad U, Nargis F, Pandey AK, Singh B. Association of Diamine oxidase (DAO) variants with the risk for migraine from North Indian population. *Meta Gene* 2020, 24, 100619.

124. Tamasi J, Kalabay L. Spectrum, Time Course, Stages, and a Proposal for the Diagnosis of Histamine Intolerance in General Practice: A Nonrandomized, Quasi-Experimental Study. *J Clin Med*. 2025;14(2):311. doi: 10.3390/jcm14020311.

125. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 May;125(9-10):239-43. doi: 10.1007/s00508-013-0354-y. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23579881.

126. van Odijk J, Weisheit A, Arvidsson M, Miron N, Nwaru B, Ekerljung L. The Use of DAO as a Marker for Histamine Intolerance: Measurements and Determinants in a Large Random Population-Based Survey. *Nutrients*. 2023 Jun 26;15(13):2887. doi: 10.3390/nu15132887. PMID: 37447214; PMCID: PMC10346277.

127. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Oct;36(5):538-543. doi: 10.5114/ada.2019.89504. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31839770; PMCID: PMC6906969.

8. ŽIVOTOPIS

ŽIVOTOPIS

Tomislav Duvančić rođen je 19. svibnja 1972. godine u Zagrebu. Osnovnu školu je pohađao u Velikoj Gorici, a srednju školu u Zagrebu (MIOC, XV. gimnazija). Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2005. godine. Pripravnički staž je odradio u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te je 2006. godine položio državni ispit za doktore medicine. Specijalizaciju iz dermatologije i venerologije je započeo 2010. godine u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice gdje je 2014. godine položio odgovarajući specijalistički ispit. U srpnju 2022. godine je položio specijalistički ispit iz uže specijalizacije Dermatološke onkologije. Od travnja 2025. godine sudjeluje kao vanjski suradnik u dodiplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta Hrvatskog katoličkog sveučilišta. Stručno se usavršavao i u Klinikama za dermatovenerologiju u Münchenu (Njemačka) i Grazu (Austrija). Aktivno je sudjelovao u radu brojnih stručnih tečajeva, znanstvenih simpozija i kongresa u Hrvatskoj i inozemstvu. Autor je nekoliko poglavlja u tri udžbenika iz dermatovenerologije te autor i koautor više znanstvenih članaka objavljenih u CC, SCI i ostalim indeksiranim časopisima.

POPIS RADOVA

I) Radovi objavljeni u časopisima u WoS Science Citation Indexu Expanded (WoS SCIE) - kvartil prema Journal Citation Reports (JCR)

Duvančić T, Špiljak B, Čelap I, Mandušić N, Lokner I, Lugović-Mihić L. Serum Diamine Oxidase Levels in Relation to Skin Prick Testing and Specific IgE in Adults with Self-Reported Food Allergy. *J Clin Med.* 2025 Aug 22;14(17):5927. **(Q1) rad proizašao iz doktorskog istraživanja**

Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Cvitanović H, Bulat V, **Duvančić T**, Pondeljak N, Tolušić-Levak M, Lazić-Mosler E, Novak-Bilić G. The COVID-19 Pandemic and Recent Earthquake in Zagreb Together Significantly Increased the Disease Severity of Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 2023;239(1):91-98. **(Q2)**

II) Radovi objavljeni u časopisima u drugim bazama (WoS ESCI, Scopus itd.)

Duvančić T, Šitum M. The Influence of Academician Franjo Kogoj on Global Dermatology. Acta Dermatovenerol Croat. 2023 Dec;31(3):133-139. (JCR **Q4**)

Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, **Duvančić T**. Differential Diagnosis of Cheilitis - How to Classify Cheilitis? Acta Clin Croat. 2018 Jun;57(2):342-351. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, **Duvančić T**, Ferček I, Vuković P, Japundžić I, Česić D. Drug-Induced Photosensitivity - a Continuing Diagnostic Challenge. Acta Clin Croat. 2017 Jun;56(2):277-283. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, Ferček I, **Duvančić T**, Bulat V, Ježovita J, Novak-Bilić G, Šitum M. Occupational contact dermatitis amongst dentists and dental technicians. Acta Clin Croat. 2016 Jun;55(2):293-300. (SJR **Q3**)

Brtan Romić R, Brtan A, Romić I, Cvitanović H, **Duvančić T**, Lugović-Mihić L. Quality of life and perception of disease in patients with chronic leg ulcer. Acta Clin Croat. 2015 Sep;54(3):309-14. (SJR **Q3**)

Kelava N, Lugović-Mihić L, **Duvančić T**, Romić R, Šitum M. Oral allergy syndrome - the need of a multidisciplinary approach. Acta Clin Croat. 2014 Jun;53(2):210-9. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, **Duvančić T**, Vučić M, Šitum M, Kolić M, Mihić J. SDRIFE (baboon syndrome) due to paracetamol: case report. Acta Dermatovenerol Croat. 2013;21(2):113-7. (JCR **Q4**)

Novak TG, **Duvančić T**, Vucić M. Dermatitis artefacta: case report. Acta Clin Croat. 2013 Jun;52(2):247-50. (SJR **Q3**)

Troskot N, **Duvančić T**, Kolić M. Diabetic foot syndrome – dermatological point of view. Acta Clin Croat. 2013 Mar;52(1):99-106. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, Šešerko A, **Duvančić T**, Šitum M, Mihić J. Histamine intolerance – possible dermatologic sequences. Acta Med Croatica. 2012 Dec;66(5):375-81. (SJR **Q4**)

Duvančić T, Lugović-Mihić L, Brekalo A, Šitum M, Sinković A. Prominent features of allergic angioedema on oral mucosa. Acta Clin Croat. 2011 Dec;50(4):531-8. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, **Duvančić T**, Šitum M, Mihić J, Krolo I. Actinic reticuloid – photosensitivity or pseudolymphoma? – A review. Coll Antropol. 2011 Sep;35 Suppl 2:325-9. (SJR **Q3**)

Lugović-Mihić L, **Duvančić T**. The role of immunotherapy in the prevention of allergic diseases. Acta Med Croatica. 2011;65(2):195-201. (SJR **Q4**)

III) Sažetci s međunarodnih i domaćih kongresa

Duvančić T, Mokos M. Prikaz bolesnika u dugotrajnoj remisiji metastatskog melanoma. VI. znanstveni simpozij multidisciplinarnih timova za melanom. Hrvatsko društvo za dermatološku onkologiju HLZ-a i Referentni centar Ministarstva zdravstva za melanom. U suradnji s Hrvatskim dermatovenerološkim društvom HLZ-a, Hrvatskim društvom za internističku onkologiju HLZ-a i Hrvatskim društvom za onkologiju i radioterapiju HLZ-a. Trakošćan, Hrvatska, 21. – 23. 02. 2025. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T. Ekstragenitalni kondilomi i rak vrata maternice – procjena rizika i prikaz slučaja. VII. hrvatski kongres o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim

sudjelovanjem. Klinika za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice i Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb, Hrvatska, 30.1. – 1.2.2025. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Lugović-Mihić L. Alergije na hranu kod odraslih. VIII. kongres hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Osijek, Hrvatska, 25. – 28.4.2024. (*domaći, poster prezentacija*).

Buljan M, Brkić A, **Duvančić T**, Šitum M. Pregnancy-associated melanoma - a pilot study. 20th European Association of Dermato-Oncology (EADO) Congress. Paris, France, 4th – 6th April 2024. (*međunarodni, poster prezentacija*).

Duvančić T, Prkačin I, Ferara N, Brkić A, Bosnić F, Mokos M, Franceschi N, Šitum M. Melanom i trudnoća. Podatci iz registra za melanom Referentnog centra Ministarstva zdravstva za melanom. V. znanstveni simpozij multidisciplinarnih timova za melanom. Multidisciplinarni tim za melanom i kožne tumore KBC Zagreb, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a u suradnji s Hrvatskim dermatovenerološkim društvom HLZ-a i Hrvatskim društvom za dermatološku onkologiju HLZ-a. Biograd na moru, Hrvatska, 1. – 3. ožujka 2024. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T. Novi primarni melanom kod pacijenta na imunoterapiji metastatskog melanoma. V. znanstveni simpozij multidisciplinarnih timova za melanom. Multidisciplinarni tim za melanom i kožne tumore KBC Zagreb, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a u suradnji s Hrvatskim dermatovenerološkim društvom HLZ-a i Hrvatskim društvom za dermatološku onkologiju HLZ-a. Biograd na moru, Hrvatska, 1. – 3. ožujka 2024. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Lugović-Mihić L. Mogući utjecaj atipičnih alergija na hranu na sistemski kontaktni dermatitis. III. simpozij Branimira Čvorišćeca „Klasične i atipične alergijske

reakcije na hranu“. Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju HLZ-a. Zagreb, Hrvatska, 07.07.2023. (*domaći, oralna prezentacija rezultata doktorata*).

Duvančić T. Dijagnostika i dijagnostički postupci kod urtikarije. III. znanstveni simpozij „Urtikarije i egzemi/dermatitisi: preporuke, iskustva i spoznaje“. Klinika za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb, Hrvatska, 12. svibnja 2023. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T. Važnost ranog otkrivanja raka kože i rezultati dermatoloških javno-zdravstvenih akcija u Republici Hrvatskoj od 2017. do 2021. godine. IV. znanstveni simpozij multidisciplinarnih timova za melanom. Hrvatsko dermatovenerološko društvo HLZ-a u suradnji s Hrvatskim društvom za dermatološku onkologiju HLZ-a, Hrvatskim društvom za internističku onkologiju HLZ-a, Hrvatskim društvom za onkologiju i radioterapiju HLZ-a i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za melanom. Rovinj, Hrvatska, 11. – 13. studeni 2022. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T. Psychological impact of dermatological manifestations caused by food allergy. V. hrvatski kongres psihodermatologije s međunarodnim sudjelovanjem. Virtualni kongres. Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, Hrvatsko društvo za dermatološku onkologiju HLZ-a i Hrvatsko dermatovenerološko društvo HLZ-a. 02. – 05. rujna 2021. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Lugović-Mihić L. Angioedem s pojavom na licu i usnoj šupljini. Znanstveni simpozij „Bolesti kože s promjenama na licu i usnoj šupljini“. Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb, Hrvatska, 14.2.2020. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Lugović-Mihić L, Bulat V. Kronična urtikarija i angioedem kao paraneoplastične dermatoze. XVI. prosinački znanstveni simpozij „Dermatološka onkologija od ordinacije obiteljske medicine do dermatovenerološke klinike“. Razred za medicinske znanosti HAZU, Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb, Hrvatska, 6. prosinca 2019. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Tomas D. Casus triplex: rijedak slučaj istovremenog medikamentoznog egzantema tipa SDRIFE, lichen sclerosus et atrophicus i vitiliga. XV. prosinački znanstveni simpozij „Poučna iskustva i znanstveni izazovi u dermatološkoj praksi - odabrani slučajevi“. Razred za medicinske znanosti HAZU, Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb, Hrvatska, 7. prosinca 2018. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Lugović-Mihić L, Artuković M. Prijedlog za studije praćenja i epidemiološke studije u bolesnika s kroničnom urtikarijom. VI. kongres hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Pula, Hrvatska, 4. – 7. listopada 2018. (*domaći, oralna prezentacija*).

Duvančić T, Bulat V, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A. Proposal for disease activity monitoring and epidemiological studies of chronic urticaria in Croatia. International Symposium „Skin and respiratory allergy with skin testing course“. Croatian Society for Allergology and Clinical Immunology, Croatian Medical association, Committee on Allergology, Clinical Immunology and Biological Preparations, Croatian Academy of Sciences and Arts, Slovenian Society for Allergology and Clinical Immunology. Zagreb, Croatia, 5th – 6th March 2017. (*međunarodni, oralna prezentacija*).

PRILOG

UPITNIK – ALERGIJE I NEŽELJENE REAKCIJE NA HRANU

1. Koje simptome alergije na hranu ste imali?
2. Za koju hranu mislite da je izazvala reakcije? Da li ste već jeli tu hranu i reagirali?
3. Koju količinu te hrane ste konzumirali?
4. Koju ste drugu hranu jeli u to vrijeme? Da li znate sastojke hrane koju ste jeli?
5. Kako je hrana bila pripremljena?
6. Da li ste jeli nešto od sljedećeg: kikiriki, orašasti plodovi, rakovi, riba, mlijeko, jaja, žitarice, soja?
7. Koliko je vremena prošlo od konzumiranja hrane do prvih simptoma?
8. Da li ste vježbali ili se naprezali nakon jela?
9. Da li ste uzimali neke lijekove, biljne pripravke, vitamine, druge pripravke ili ste pili alkohol prije konzumiranja hrane?
10. Kako je reakcija liječena? Da li je regredirala bez tretmana ili nakon lijekova? Koliko dugo su lijekovi nastavljani i da li je simptoma bilo poslije?
11. Da li ste imali neželjene reakcije na određene lijekove (antibiotici i dr.) ?
12. Da li smatrate da imate kakve druge alergije ?