

TARTU ÜLIKOOL

Arstiteaduskond

Lastekliinik

Tiina Rebane

Üld-IgE referentsväärtused Eesti lastel

Magistritöö biomeditsiini erialal

Juhendaja: Kaja Julge, MD, PhD

Tartu 2010

SISUKORD

Töös kasutatavad lühendid	3
I Sissejuhatus	4
II Kirjanduse ülevaade	6
1. Immuunglobuliinid	
1.1. Immuunglobuliinide ehitus	6
1.2. Immuunglobuliinide funktsioon.....	6
1.3. Immuunglobuliinide süntees ja retseptorid	7
1.4. Geenide roll IgE sünteesis ja allergia kujunemises.....	8
1.5. Keskkonnategurite mõju IgE sisaldusele	10
2. Allergia ja selle tekkemehhanismid	
2.1. I tüüpi e. kiire reaktsioon	10
2.2. II tüüpi e. tsütotoksiline reaktsioon.....	11
2.3. III tüüpi e. immuunkompleksi reaktsioon.....	11
2.4. IV tüüpi hiline e. rakuline reaktsioon.....	11
3. Allergiahaigused	
3.1. Pärilikkuse ja keskkonna koosmõju allergia kujunemisel	12
3.2. Atoopia ja allergiahaigused.....	14
III Töö eesmärk	17
IV Uuritavad ja meetoodika	18
V Tulemused ja arutelu	
1. Üld-IgE väärtuse seos vanuse ja sooga	23
2. Üld-IgE seoses kliinilise allergia ja atoopiaga.....	25
3. Üld-IgE ja askaridoos.....	25
4. Üld-IgE referentsväärtused	26
5. Üld-IgE erinevate allergiahaiguste korral	28
6. Üld-IgE prognostiline tähendus ja seos keskkonnateguritega	30
VI Järeldused ja kokkuvõte	32
VII Kirjanduse loetelu	33
VIII Ingliskeelne kokkuvõte	37
IX Tänuavaldused	38
X Lisad	39

TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID

AD	atoopiline dermatiit
AR	allergiline riniit
BA	bronhiaalastma
C	komplement
CV	variatsiooni koefitsient (<i>coefficient of variation</i>)
F _{ab}	antigeeni siduv fragment (<i>fragment antigen binding</i>)
F _c	kristalliseeruv fragment (<i>fragment crystallizable</i>)
F _{ce} R	IgE F _c retseptor
GM	geomeetriline keskmine (<i>geometric mean</i>)
Ig	immuunglobuliin
IL	interleukiin
IU	rahvusvaheline ühik (<i>international unit</i>)
SD	standardhälve (<i>standard deviation</i>)
RLU	suhteline valgusühik (<i>relative light unit</i>)
TA	toiduallergia
T _H	T- abistaja (<i>helper</i>) rakk
TÜK	Tartu Ülikooli Kliinikum
U	urtikaaria

SISSEJUHATUS

IgE avastamine 20. sajandi 60-ndatel aastatel oli suur läbimurre allergoloogia alal. Kaks töögruppi, Denveris ja Uppsalas, jõudsid teineteisest sõltumatult seerumivalguni, mis erines senituntud immuunglobuliinidest. Veebruaris 1968 Lausanne'i töökoosolekul, kus mõlemad grupid osalesid, tunnistati lõpuks, et uue immuunglobuliini struktuuri ja antigeensuse kohta on piisavalt andmeid ja see nimetati IgE-ks. Nüüdseks enam kui 40 aasta jooksul on toimunud suur progress allergia immuunmehhanismide ja IgE sünteesi uurimises (van Hage Hamsten 1998).

IgE sisaldust organismis mõjutavad paljud tegurid: allergia, geneetiline eelsoodumus, parasiidid, vanus, sugu, stress, autoimmuunhaigused, immuunpuudulikkused (hüper-IgE sündroom jt) ja keskkond. Üld-IgE väärtuste variaabelsus on väga suur (0 – >5000 kU/l) ja kõrged väärtused viitavad I-tüüpi ehk IgE-vahendatud allergiale (ref. Julge 2008). IgE defitsiitsust on raske defineerida, sest selle sisaldus ongi madal. Väärtusi lastel <2 IU/ml ja täiskasvanutel <4 IU/ml võib defineerida IgE puudulikkusena. Madalad väärtused esinevad erinevate kombineeritud immuunpuudulikkuste, hüper-IgM sündroomi, ataksia-teleangi-ektaasia, X-liitelise retsessiivse Brutoni agammaglobulineemia, hariliku variaabelse immuunpuudulikkuse, imikute transitoorse hüpogammaglobulineemia ja ebaselge isoleeritud IgE defitsiitsuse korral (Winter 2000).

Allergiahaigused on komplekshaigused ehk multifaktoriaalsed, kus haiguse kujunemisel osaleb rohkem kui üks geen ning väga suurt rolli mängivad lisaks keskkonna-tegurid ja inimese elustiil. Suur osa allergiahaigustest on IgE vahendatud.

Kõrged IgE väärtused on märgiks ka erinevate parasiitide, sealhulgas solkmete nakkusest, sest organismi parasiitidevastane kaitse ongi tagatud IgE antikehadega, mis on algselt olnud nende põhifunktsiooniks. Lisaks on neil oluline roll kasvajatevastases kaitses ja autoimmuunhaiguste kujunemises (Weidinger 2008).

Töös antakse ülevaade immuunglobuliinide ehitusest, nende sünteesist ja seda mõjutavatest teguritest, käsitletakse allergia erinevaid tekkemehhanisme ja kliinilisi avaldusi.

Käesolevas töös võrreldakse prospektiivse uuringu käigus jälgitud Tartus sündinud laste üld-IgE väärtusi sünnist 10.–12. eluaastani ja selle seost lapse vanuse, soo, atoopia,

allergiahaiguse ja solkme (*Ascaris*) nakkusega. Uuringu eesmärgiks on välja töötada erinevate vanuste jaoks sobivad referentsväärtused ja leida üld-IgE ennustuslik väärtus atoopilise sensibiliseerumise olemasolu hindamiseks ning allergiahaiguse diagnoosimiseks. Saadud tulemusi võrreldi maailma erinevates populatsioonides kasutatavate üld-IgE referentsväärtustega ja analüüsiti üld-IgE määramise näidustusi ja kliinilist tähendust.

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1. Immuunglobuliinid

1.1. Immuunglobuliinide ehitus

Immuunglobuliinid (Ig) on antikehad, mis reageerivad spetsiifilise antigeeniga, mis on kutsunud esile nende tootmise B-lümfotsüütide poolt. Nad moodustavad ligikaudu 20% kõigist plasmavalkudest. Kõikidel antikehadel on sarnane molekulaarne põhistruktuur. Immuunglobuliini molekulis on vastavalt ahela molekulmassile kaks kerget (*L-light*) ahelat ja üks raske (*H-heavy*) ahel. Kerged ahelad on omavahel seotud disulfiidsidemetega. Igal ahelal on muutuv (*V-variable*) ja püsiv (*C-constant*) piirkond. Konstantses piirkonnas vastutab komplemendi valkude sidumise eest molekulaarne kristalliseeruv osake F_c , muutuvas piirkonnas seob suurt hulka erinevaid antigeene F_{ab} . Raske ahela CH1 ja CH2 domeenide vahele jääb liigendpiirkond, mille paindlikkus võimaldab kahel antigeeni siduval saidil tegutseda iseseisvalt.

Kergeid ahelaid on kahte tüüpi – κ (*kappa*) ja λ (*lambda*) ning mõlemad ahela tüübid esinevad kõigis viies immuunglobuliini klassis. Ükskõik kumb kerge ahela tüüp võib ühineda ükskõik millise raske ahelaga, kuid ühes immuunglobuliini molekulis on mõlemad ahelad sama tüüpi. Immuunglobuliinide struktuuri erinevused on raskes ahelas ja neid tähistatakse kreeka tähtedega: μ – IgM, δ – IgD, γ – IgG, α – IgA and ϵ – IgE.

1.2. Immuunglobuliinide funktsioon

IgG on inimese seerumis peamine immuunglobuliin, moodustades koguhulgast 70–75%. Ta jaguneb vastavalt väikestele struktuuri erinevustele raskes ahelas veel neljaks alaklassiks – IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4. IgG antikehad sünteesitakse immuunvastuse hilises faasis. Nad on suure afiinsusega, neid leidub veres ja ekstratsellulaarses vedelikus ja nad aktiveerivad komplemendi süsteemi ja neutraliseerivad toksine, viiruseid ja baktereid (Jenmalm 1999). IgG on ainuke immuunglobuliin, mis läbib platsentat ja tagab infektsioonidevastase kaitse esimesel elupoolaastal. Vastsündinu vereseerumis on IgG kontsentratsioon sama kõrge või isegi kõrgem kui emal.

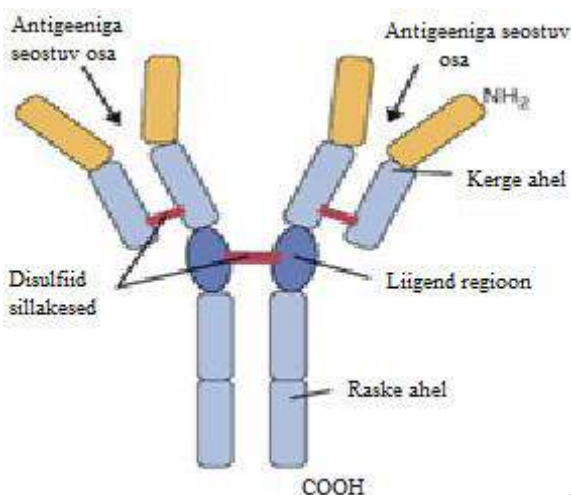
IgM moodustab 10% vereseerumi immuunglobuliinidest. IgM molekul on pentameer ja ta on suurima molekulmassiga. IgM sünteesitakse varases immuunvastuse faasis ja teda

leidub veres ja mõnikord ekstratsellulaarsetes vedelikes. Ta aktiveerib antigeeni sidumise järgselt efektiivselt kompleменти (Jenmalm 1999). Neonataalses perioodis kindlaks tehtud IgM tüüpi antikehade olemasolu vereseerumis viitab kongenitaalsele infektsioonile.

IgA sisaldus on 15–20% ja ta jaguneb kaheks alaklassiks – IgA1 ja IgA2. IgA antikehad sünteesitakse monomeerina, mis lähevad verre ja ekstratsellulaarsetesse vedelikesse või dimeerina limaskestade pinnale, kust need transporditakse selektiivselt läbi epiteeli. See on esmane kaitse erinevate patogeenide vastu. IgA2 antikehad on vastupidavamad proteolüüsile kui IgA1 alaklassi kuuluvad antikehad. IgA2 kompleksis sekretoorse komponendiga on peamine immuunglobuliin seromukoossetes vedelikes nagu sülg, kolostrum, piim, trahheobronhiaal- ja urogenitaaltrakti eritised (Jenmalm 1999).

IgD sisaldus on alla 1%, kuid ta on peamine komponent paljude naiivsete B-lümfotsüütide pinnamembraanil ja ta esineb koos IgM-ga. IgD aktiveerib basofiile ja nuumrakke tootma mikroobidevastaseid mediaatoraineid (<http://en.wikipedia.org/wiki/Antibody>).

IgE sisaldus seerumis on enamasti väga väike, kuid seda leidub mingil hulgal kõigi inimeste basofiilide ja nuumrakkude pinnamembraanil (Nairn 2007).



Joonis 1. Immuunglobuliin E ehitus

1.3. IgE süntees ja retseptorid

Geenid, mis määravad immuunglobuliini raske ahela tüübi on järjestunud 14. kromosoomis, kergete ahelate tüüpi määravad geenid paiknevad 2. ja 22. kromosoomis. Kõrvuti on ϵ ja γ -4 geenid, mille ekspressioon on IL-4 sõltuv ning nende geenide lülitumine võib olla järjestikune, kuid IgG4 vastus võib esineda ilma IgE vastuseta.

IgE bioloogilist rolli on uuritud nii inimestel kui loomudel ning on leitud, et üld-IgE sisaldus on kõrgem troopiliste maade kui lääneriikide inimestel. Selle põhjuseks on nakatumine parasiitidega (solge, kidauss, skistosomiaas), samas aga ei ole IgE tõusnud

algloomadest tingitud või bakteriaalsete nakkuste puhul. T-helper2 (T_{H2}) süsteemi primaarne roll on kaitse tagamine ussnugiliste infektsiooni eest. See haarab nii efektor T-rakke, nuumrakke, basofiile kui ka IgE antikehi. Ilmselt on nn parasiitidevaba elu põhjuseks, miks suurel osal populatsioonist on tekkinud T_{H2} -põhine immuunvastus väheolulistele antigeenidele nagu näiteks kõrreliste õietolmule, loomakarvadele või kodutolmulesta väljaheidetele (Roitt 2001). Sooleparasiidid stimuleerivad lisaks nende vastaste spetsiifiliste antikehade tootmisele polükloonaalset IgE sünteesi. Selle tulemusel küllastuvad nuumraku F_{ce} IgE retseptorid ja väheneb allergiline reaktiivsus konkurentsi mehhanismiga (Medeiros 2006; Flohr 2009).

IgE madalamal sisaldusel vereseerumis on mitu põhjust:

1) lühem poolestusaeg kui teistel immuunglobuliinidel, 2 päeva võrreldes IgG 21–23 päevaga;

2) IgE tekib väikestes kogustes ja ainult vastusena teatud antigeenidele (allergeenid ja parasiidid);

3) IgE süntees sõltub T_{H1} -rakkudest, mis on suutelised gamma-interferoon ($IFN-\gamma$) ja interleukiin-12 ($IL-12$) vahendusel selle tootmise maha suruma. T_{H2} rakud soodustavad IgE sünteesi ja oluline roll on selles tsütokiinidel $IL-4$ ($IL-13$), $IL-5$ ja $IL-10$. IgE-d tootva geeni ekspressioon on $IL-4$ sõltuv (Roitt 2001).

IgE retseptoreid on 2 tüüpi: basofiilide ja nuumrakkude pinnal paiknevad kõrge afiinsusega $F_{ce}RI$ ja madala afiinsusega $F_{ce}RII$, mis paiknevad T-rakkudel, nuumrakkudel, eosinofiilidel, Langerhans'i rakkudel (Rihoux 1993). $F_{ce}RII$ tuntakse ka kui CD23, millel pole struktuurilist seost $F_{ce}RI$ -ga ja millel on otsustav roll IgE antikehade taseme regulatsioonis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=imm&part=A1756>).

1.4. Geenide roll IgE sünteesis ja allergia kujunemises.

Populatsioonide genoomi uuringud on kindlaks teinud mitmeid gene, mida seostatakse astmaga ja atoopiaga ning on seotud bronhide hüperreaktiivsuse ja kõrgeenenud üld-IgE fenotüübiga. Geenianalüüsid aitavad mõista iga üksiku geeni rolli, samuti geenide omavahelist ning geeni ja keskkonna koostoimet. Kandidaatgeenide otsimisel on leitud hulgaliselt geeni lülitusi 5q kromosoomis, mis on olulised IgE regulatsioonis ja põletiku arengus allergia ja astma puhul. Veel üks ühilduv regioon üld-IgE ja teiste allergiliste fenotüüpidega paikneb kromosoomis 2q32-q33. Seal on kandidaatgeeniks CTLA-4, mis on seotud T-raku aktivatsiooniga ja seetõttu oluline IgE regulatsioonis ja vastuvõtlikkuses immuunhaigustele (Howard 2003). Hiina autorite uuring on näidanud CTLA-4 geeni

polümorfismide mõju nabaväädi üld-IgE väärtustele seoses vanemate allergiaga. Ema atoopia puhul oli CTLA-4A alleeliga vastsündinutel nabaväädi IgE sisaldus suurenenud ($\geq 0,5$ kU/l) ja seda enam poislastel. Isa atoopia IgE kontsentratsioonile mõju ei avaldanud. Uuringu tulemused viitavad sellele, et emapoolsel pärilikkusel ja allergia mediaatoritel või platsenta teguritel on kõige olulisem roll sünnieelses IgE tootmises ja seda soodustavad teatud geenid nagu CTLA-4 (Yang 2007).

Populatsiooniuringud on näidanud, et IgE taseme regulatsioonis on peamise tähtsusega geen STAT6, mis kodeerib kõrge afiinsusega retseptori $F_{c\epsilon}RI$ α -ahelat, seost β -ahelaga ei ole aga leitud. See geen on üks vähestest, mida esmajärjekorras seostatakse üld-IgE tasemega, samas kui enamik teisi kandidaatgeene on seotud astma ja ekseemiga (Weidinger 2008).

Tabel 1 Geenid ja atoopia

Lookus	Geen	Fenotüüp
1p36	NPPA	Astma
3q21	CD80-CD86	Üld-IgE, äge ekseem
2q32-q33	CTLA-4	IgE regulatsioon
4q35	Endoteliini retseptor	Astma, atoopia
5q23-31,q33	IL-4, IL-13, HLA, CD14, glüko-kortikoid ja β 2-adrenoretsept.	Üld-IgE, astma, ekseem
6p21.3,22-24	HLA II, TNF- α	Astma, atoopia, spets-IgE
7p15,q33	T-raku retseptor	Astma, üld-IgE
11q13	FC ϵ R1	Astma, IgE, atoopia
12q15-q24.1	IGF1, SCF, γ IFN, NOS1	Astma, üld-IgE, atoopia
13q14	CysLT1, CysLT2, PHF11	Atoopiline astma
14q11.2, q32	TCR- α	Spets-IgE, ekseem, atoopia
16p11.2-12.1	IL-4 REC	Üld-IgE, astma
IL-17	Rantes	Ekseem, allergiline riniit
19p13	D19S601 (19q13.3), D19S591 (19p13.3), FCER2	Atoopiline astma, IgE
21	ADAM33	Atoopia

(ref. Julge Mis muudab meid aina allergilisemaks?; Lima 2008; Thompson 2007; Holgate 2005; Venanzi 2001; Laitinen 2000; Blumenthal 2006).

1.5. Keskkonnategurite mõju IgE sisaldusele.

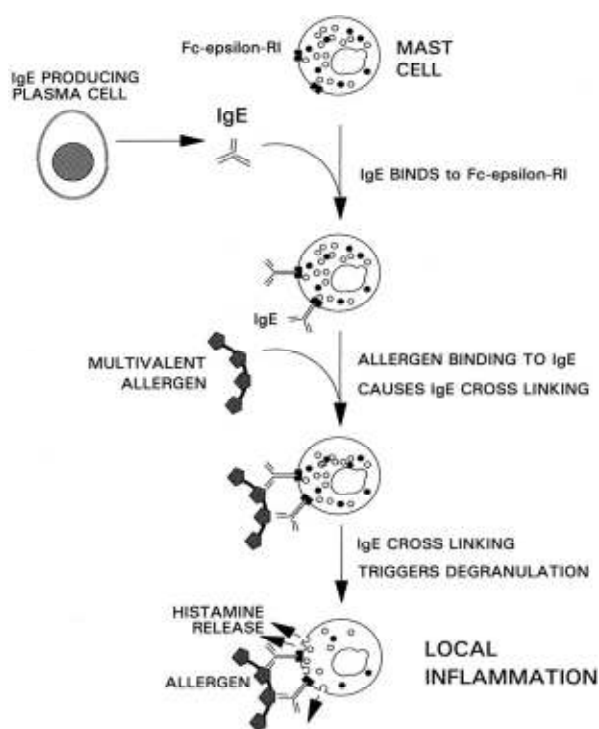
Lisaks geneetilisele determineeritusele on IgE sisaldus mõjutatud keskkonnateguritest ja enim on uuritud suitsetamise mõju. Sigaretisuitsuga kokkupuutumine vähendab ringlevate dendriitrakkude funktsiooni ja sellega ka T_{H1} tsütokiinide tootmist ning soodustab allergiale iseloomulikke T_{H2} tüüpi vastuseid. Uuringud on näidanud, et suitsetajatel on 10–20% madalam IgA, IgM ja IgG tase kui mittesuitsetajatel, kuid oluliselt kõrgem IgE tase. Suitsetajate kõrgem vereseerumi IgE tase ei korreleeru nahatorketestide tulemustega ja nende naha reaktiivsus on väiksem kui mittesuitsetajatel. Võimalik, et sigaretisuits põhjustab rakusiseste antigeenide vabanemise läbi koe hüpoksia või toksiinist tingitud tsellulaarse nekroosi. See kutsub esile immuunsüsteemi puhastusvõime suurenemise, mis vallandab vastuvõtlikul organismil immuunreaktsiooni. Sigaretisuitsu kõrvalproduktid võivad suurendada autoreaktiivsete B-rakkude hulka (Arnson 2010).

2. Allergia ja selle tekkemehhanismid.

Allergia on ebanormaalne reaktsioon või ülitundlikkus sellistele ainetele, mis tervele mitteallergilisele inimesele on ohutud. Allergilise reaktsiooni aluseks on immuunglobuliin E, mis reageerib organismi sattunud allergeeniga. See reaktsioon kutsub esile allergia-mediaatorite (histamiin, prostaglandiinid, leukotrieenid jt) vabanemise, mis põhjustab allergilisi sümptome erinevates organites nagu nahk, nina, silmad ja bronhid. Immuunreaktsioonid jaotatakse Gelli ja Coombsi järgi nelja tüüpi (ref. Kurvits 1994).

2.1. I tüüp: kiiret tüüpi reaktsioon.

Seda tuntaksegi IgE vahendatud allergiana, kus antigeeni ja antikeha vaheline interaktsioon vallandab nuumrakkude ja eosinofiilide degranulatsiooni, mille tulemusena vabaneb histamiin mõne minutiga. Nuumrakkude pinnal on suurel hulgal kõrge afiinsusega IgE retseptoreid $F_{c\epsilon}RI$ ja üks rakk suudab siduda tuhandeid IgE molekulide.



Joonis 2. I tüüpi allergilise reaktsiooni mehhanism (Winter 2000)

2.2. II tüüp: tsütotoksiline reaktsioon

Toimub rakuga seondunud antigeeni ja veres ringlevate IgG ja IgM antikehade vahel. Seondunud immuunglobuliin reageerib komplemendiga (C) või makrofaagi F_c retseptoriga kahjustades märklaudrakke. Siia gruppi kuuluvad vastsündinu hemolüütiline haigus, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, müasteenia, ravimitest tingitud tsütopeenia.

2.3. III tüüp: immuunkompleksi reaktsioon

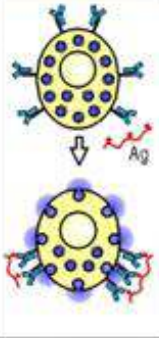
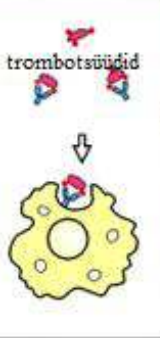
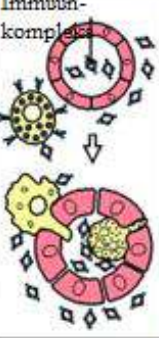
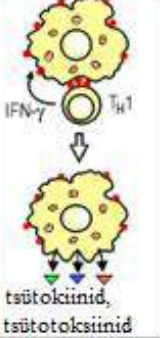
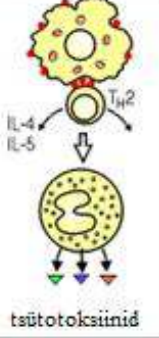
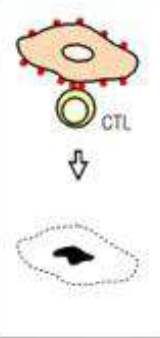
Toimub antigeeni ja peamiselt IgG antikeha vahel. Kompleks võib tekitada kahjustuse otse tekkekohas või lahustunult kanduda vereringega teistesse keha piirkondadesse ja põhjustada süsteemse haiguse. Immuunkomplekshaigused võib jagada 3 gruppi: 1) püsivast infektsioonist tingitud haigused (malaaria, viirushepatiit, stafülokokiline endokardiit) 2) autoimmuunhaigused (reumatoidartriit, süsteemne luupus, polümüosiit) 3) antigeenide inhalatsioonist tingitud haigused (nt hallitused, taimede ja loomade osised põhjustavad allergilist alveoliiti, mille põhjuseks ei ole mitte IgE, vaid IgG vahendatud reaktsioon).

2.4. IV tüüp: hiline rakuline immuunvastus

Seda vahendavad sensibiliseeritud T-lümfotsüüdid, mis reageerivad otse välis- või autoantigeeniga. Neid reaktsioone on ka 3 liiki: **kontaktne** (allergeeniga kokkupuutekohal tekib dermatiit), **tuberkuliini tüüpi** reaktsioon (kasutatakse eelneva patogeeniga kokkupuute

tuvastamiseks), **granulomatoosne** (põhjustatud rakusisestest mikroorganismidest või muudest osakestest, mida rakk ei suuda hävitada ja tekib granuloom). Kontaktallergia kindlakstegemine epikutaantestiga ja tuberkuliini põhjustatud reaktsiooni väljakujunemine võtavad aega 48–72 tundi, granulomatoosne reaktsioon aga 21–28 päeva (Nairn 2007; Rihoux 1993; Roitt 2001).

Tabel 2 Allergia tüübid

	1. tüüp	2. tüüp	3. tüüp	4. tüüp		
Immuun-reaktsioon	IgE	IgG	IgG	Th1 rakud	Th 2 rakud	CTL
Antigeen	Lahustuv antigeen	Rakuga seotud antigeen	Lahustuv antigeen	Lahustuv antigeen	Lahustuv antigeen	Rakuga seotud antigeen
Effektor mehhanismid	Nuumraku aktivatsioon	FcR rakud (fagotsüüdid, NK rakud)	FcR rakkude komplekt	Makrofaagide aktiveerimine	Eosinofiilide aktiveerimine	Tsütotoksilisus
						
Ülitundlikkus reaktsiooni näide	Allergiline riniit, astma	Ravimi allergia (penitsilliin)	Seerumtõbi	Kontakt - dermatiit	Krooniline astma, krooniline allergiline riniit	Kontakt-dermatiit

(Travers P 2001).

3. Allergiahaigused

3.1. Pärilikkuse ja keskkonna koosmõju allergia kujunemisel.

Allergiahaigused on multifaktoriaalsed, kus pärilikkus mängib suurt rolli. Kaksikute uuringus ilmnes, et pärilikkusel oli suur osa allergilise konstitutsiooni, üld-IgE taseme, allergianähtude ilmnemise ja nende raskusastme kujunemisel. Põhjuslik allergeen ei ole oluliselt pärilikkusest mõjutatud, kuid monosügootsetel kaksikutel on suurem kokkulangevus. Kui mõlemad kaksikud on allergilised, ei ole vahet, kas nad on monosügootsed või disügootsed. Allergia nähud ilmnesid varem, kui mõlemad vanemad olid allergilised. Kui ainult üks vanem oli allergiline, oli suurem mõju ema fenotüübil. Isa 11q13 kromosoomi alleeli jagasid vaid 46% atoopilistest kaksikupaaridest, ema alleeli 62%. 11q13 kromosoomi

alleel kannab suure afiinsusega IgE retseptori $F_{c\epsilon}RI$ β -subühikut, mis on tihedalt seotud atoopia geeniga (Yilmaz-Demirag 2009).

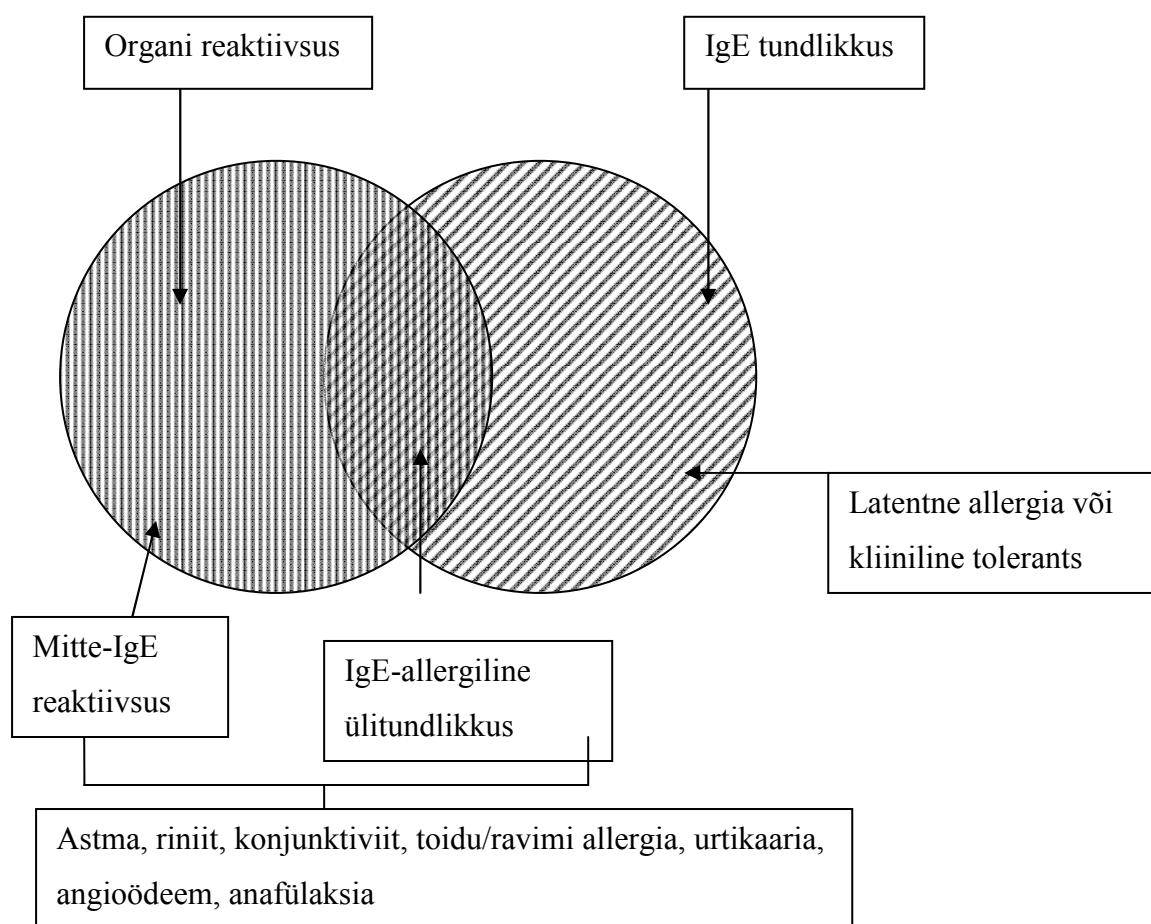
Suured muutused immuunsüsteemis toimuvad raseduse ajal. Et vältida raseduse katkemist ja ema organismi reageerimist loote vastu, kaldub ema ja loote immuunsüsteem hormoonide toimel T_{H2} vastuse suunas, hakates tootma T_{H2} tsütokiine. On kaks teooriat, millal toimub sensibiliseerumine ja T-rakkude stabiliseerumine: 1) sünnieelse mõjutuse hüpotees väidab, et lapsea allergia kujunemisel on olulisemad loote perioodil toimunud immunoloogilised mõjutused 2) hügieeni hüpotees aga väidab, et oluline mõjutus toimub peale sündi. Uuringute tulemused on näidanud, et nabaväädivere üld-IgE kõrgem sisaldus on riskiteguriks hilisemas eas allergilise sensibiliseerumise ja astma tekkeks. Kõrgenenuks loeti IgE sisaldust $\geq 0,5$ kU/l. Suurem seos on kõrgenenud nabaväädivere IgE taseme ja ema atoopiaga kui isa atoopiaga. Sadeghnejad kaasautoritega uuringust selgub, et kõrgem ($\geq 0,5$ kU/l) nabaväädivere IgE ennustab sensibiliseerumise kujunemist nelja aasta vanuses ja astma teket kümne aasta vanuselt (Sadeghnejad 2004). India uuring näitab samas seost varase sensibiliseerumise, kõrgenenud nabaväädivere IgE ja allergiahaiguse kujunemise vahel juba 1. eluaastal (Shah 2009).

Allergiahaiguste sagenemist ei ole võimalik seletada geenide muutumisega ja praegusel ajal tegeldakse kõige enam epigeneetiliste mõjude uurimisega. Epigeneetika uurib püsivaid ja päritavaid geenide ekspressiooni muutusi, millega ei kaasne DNA aminohappelise järjestuse ümberkorraldusi, vaid toimub DNA metüülsatsioon, histoonide modifikatsioonid. Histooni atsetüleerimine muudab DNA kompaktsust ja kättesaadavust transkriptsiooniks reguleerides sellega geeni ekspressiooni. Kõiki neid keerukaid muutusi juhib epigeneetiline programm, mida mõjutavad kompleksse RNA signaalid (ref. Martino 2010).

Allergiahaigused haaravad organeid, mis on kontaktis väliskeskkonnaga. Nende sagenemine on kaasaegse tsivilisatsiooni kaasnäht, eriti lääneliku elulaadiga riikides. Industriaalriikides on kuni 40%-l elanikest mingisugune ülitundlikkusreaktsioon ja 15–20% kannatab klassikalise atoopilise allergia all (Kurvits 1994). Allergiahaiguse diagnoosimiseks on mitmed erinevad meetodid: kliiniline läbivaatus ja anamnees, füsioloogilised mõõtmised (spiromeetria, bronhide dilatatsioonitest, väljahingatava õhu lämmastikoksiidi sisaldus), nahatorketestid, eliminatsiooni-provokatsiooni testid, radioloogia, endoskoopia, laboratoorsed uuringud (IgE antikehad) (Walls 1997).

3.2. Atoopia ja allergiahaigused

Atoopia on organismi kõrgenenud kalduvus IgE antikehade tekkeks, väljendudes kliiniliselt positiivse nahatorketestina või veres ringlevate allergeenspetsiifiliste antikehade sisalduse tõusuna. Atoopikul võib kujuneda allergiahaigus, kuid allergiahaiguse kujunemiseks ei pea olema atoopik. Allergiahaigus on atoopia kliiniline avaldus kas astmana, riniidina, ekseemina või toiduallergiana. Organite kõrgenenud mittespetsiifiline tundlikkus (reaktiivsus) suurendab jätkuval kokkupuutel allergeeniga sümptomide tekke võimalust (Holgate 2001).



Joonis 2. IgE ja mitte-IgE reaktiivsus

3.2.1. Astma – hingamisteede krooniline põletikuline häire. Astma võib olla allergiline ja mitteallergiline. Astma kulgeb periooditi esineva hingamisraskusega, bronhides tekib bronhiseina silelihaste spasm ehk kokkutõmbumine, limaskesta turse, limaerituse suurenemine. Nende muutuste tõttu häirub õhu liikumine hingamisteedes, mis väljendub eriti väljahingamisel ja tekivad astmale iseloomulikud sümptoomid: hingamisraskus, õhupuudus, hingeldus, vilistav hingamine, köha. Astmat võivad esile kutsuda või vallandada

mitmesugused tegurid: viirused, allergeenid, külm õhk, õhusaaste, tubakasuits, teravad lõhnad, kehaline koormus, emotsioonid jms (Holgate 2001; <http://www.astma.ee/astma/>).

3.2.2. Allergiline nohu e. allergiline riniit – nina ärritusnäht (aevastamine, vesine eritis, ninakinnisus), mis kestavad vähemalt ühe tunni enamikul päevadest. Allergiline riniit võib olla püsiv e. aastaringne või vahelduv e. sesoonne. Allergilist nohu iseloomustavad aevastamine, ninasügelus, vesine eritis ninast, limaskestast tursest tingitud “ninakinnisus”. Õietolmuallergiast põhjustatud nohule (pollinoos) ja loomakarvadest, -kõõmast tingitud nohule on iseloomulikud just aevastamine ja vesine eritis ning silmade sügelus, punetus. Tolmulestaallergia tekitab tavaliselt ninahingamise takistust, mis on eriti väljendunud hommikuti. Allergilise nohuga kaasnevad sageli põletikulised muutused ka ninakõrvalkoobastes, *tuba auditivas* ja silma sidekestas (konjunktiviit) (Bousquet 2008).

3.2.3. Urtikaaria e. nõgestõbi avaldub helepunaste kupladena, mis tavaliselt kerkivad väga kiiresti. Nende suurus vaheldub mõnest millimeetrist mitmekümne sentimeetrini ning ka nende arv kõigub ühest sadadesse. Kublad püsivad samas kohas kõige rohkem ühe ööpäeva, enamasti mõne tunni (Gamlin 2009). Sügavamaid turseid tuntakse angioödeemina ja need esinevad sagedamini suus ja silmalaugudel. **Angioödeemil** e. angioneurootilisel tursel e. Quincke ödeemil on nõgestõvega sarnane põhjus – nuumrakkude aktiveerumisel vabanevad histamiin jt mediaatorid. Urtikaaria korral tekivad kublad nahapinnal, angioödeemi puhul on turse aga nahaalusi pehmetes kudedes ja enam väljendunud pea piirkonnas (silma ja suu ümbruses, kurgus ja kõris). Nendes kohtades tekib turse kergesti ja on hästi märgatav. Sagedasemaks angioödeemi põhjuseks on ravimid (aspiriin jt mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid, opiaadid), nuumraku pinnal olevate molekulide vastased antikehad, komplemendi komponentide häired, mitmed tsütokiinid ja kemokiinid (ref. Tervise ABC).

3.2.4. Atoopiline dermatiit ehk atoopiline ekseem – põletikuline nahahaigus, mida iseloomustavad sügelus, krooniline kulgu, iseloomulikud lööbimiskohad ning sageli pärilik iseloom. Lapseeas paikneb lööve liigeste painutuspindadel: küünar- ja põlveõnnaldes, aga ka kaelal, randmetel, käeseljal ja jalalabal. Nahajoonis on tugevnenud, nahk on sageli paksem ning sügeluse tõttu on näha kratsimise jäljed. Nooruki- ja täiskasvanueas on lööve veelgi enam lokaliseerunud õnnaldesse, vähem sümmeetriline ja silmade all on iseloomulik nahavolt. Allergiline kontaktdermatiit ei ole seotud atoopiaga ja kuulub IV (hilist) tüüpi

allergia alla, mida põhjustavad madalmolekulaarsete allergeenidega sensibiliseeritud lümfotsüüdid.

3.2.5. Gastrointestinaalne allergia – mittetoksiline, immuunvahendatud ebanormaalne seedetrakti reaktsioon toiduvalkudele või teistele eksogeensetele allergeenidele, põhjustades sügelust suus või neelus, oksendamist, kõhuvalu ja -lahtisust, meteorismi, imendumishäireid. Toit võib põhjustada toksilisi (mikroobid, mürgid) ja mittetoksilisi (toiduallergia, toidutalumatuse) reaktsioone. Toiduallergiat eristab toidutalumatusest vaid see, et allergia korral osalevad immuunmehhanismid, talumatuse puhul aga mitte (Tervise ABC; Holgate 2001).

TÖÖ EESMÄRK

IgE analüüse on Tartus tehtud juba alates 1980-ndate lõpust ELISA meetodil immunoloogia laboris Stavropolist pärinevate reaktiividega (Iulge 1991). Alates 1994. aastast on Lastekliiniku allergia teadusliku uurimise laboris IgE määramisi tehtud firma ALK Abellø analüsaatoriga Magic Lite kemoluminestsentsmeetodil ja 2000. aastast Pharmacia Diagnostics (Phadia) analüsaatoriga UniCAP fluoroensüümmeetodil. IgE antikehi määratakse veel TÜ Kliinikumi immuunanalüüsilaboris ja Quattromed HTI laboris kemoluminestsentsmeetodil, Ida-Viru Keskhaigla, Pärnu Haigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Tallinna Lastehaigla, Lasnamäe Tervisekeskuse Medicum'i ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboris. Iga labor annab oma kodulehel neil kasutatavad referentsväärtused, mis üksteisest erinevad. Meie oleme oma tulemusi interpreteerides viidanud TÜK immuunanalüüsilabori referentsväärtustele ja need on trükitud kujul olnud ka iga konkreetse analüüsi vastuse juures kirjas. TÜK Ühendlabori referentsväärtused:

<1 aasta	<30 kU/l	3 – 9 aastat	<52 kU/l
1 – 2 aastat	<40 kU/l	>10 aasta	<87 kU/l
2 – 3 aastat	<45 kU/l		

Tartus lastekliiniku laboris kasutusel oleva määramismetoodika juhendis on antud üld-IgE normväärtused nii lapse- kui täiskasvanueas, kuid juhend soovib laboritel kehtestada oma referentsväärtused (Pharmacia Diagnostics). Meie referentsväärtused on mõnevõrra madalamad võrreldes riikidega, kus on rohkem allergiahaigusi. Tõestuseks sellele on hiljuti avaldatud kümnes Euroopa riigis, sealhulgas Eestis, läbi viidud noorte täiskasvanute uuring, mis näitas kõrgemaid üld-IgE väärtusi võrreldes 20 aasta tagusega, mil nendes riikides oli vähem allergiat kui praegu (Carosso 2007) ja rahvusvaheline ISAAC II faasi uuring 8–12 aastastel lastel (Weinmayr 2009).

Uuringuid üld-IgE referentsväärtuste kehtestamiseks oma piirkonnas on tehtud Hispaanias, Itaalias ja Kuveidis täiskasvanute populatsioonile (Campos 2005; Simoni 2001; Ezamuzie 1999), Kreekas kuni 14-aastastele lastele (Petridou 1995), New York City ümbruskonna väikelastele (Rotsides 2009), Londoni 5–6 aastastele lastele (Chan 2003).

Töö eesmärgiks on teha kindlaks, millistesse piiridesse jäävad Eesti laste üld-IgE väärtused sõltuvalt vanusest, soost ja teistest mõjuteguritest (atoopia, allergiahaigus, parasiidid).

UURITAVAD JA METOODIKA

Uuringu juhuvalimi moodustavad kahe prospektiivse allergiauuringu lapsed. Esimesse gruppi kuuluvad lapsed on sündinud Tartu Naistekliinikus ajavahemikus november 1993 – veebruar 1994 ja teise grupi lapsed veebruar 1997 – juuni 1998. Laste vanematelt saadi kirjalik nõusolek uuringus osalemiseks sünnil ja igal visiidil. Mõlemale uuringule on andnud nõusoleku Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetika komitee.

Lapsed on sündinud ajalistena normaalsest sünnitusest. Esimesse gruppi kuulub 274 ja teise gruppi 111 last. Esimestel eluaastatel on olnud mõlema uuringurühma lapsed Tartu linna ja maakonna elanikud, kuid järgnevate aastate jooksul on küllaltki paljud muutnud oma elukohta erinevatel põhjustel, kuid on soostunud uuringut jätkama.

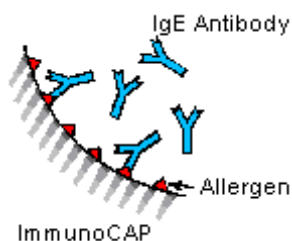
Lapsi on jälgitud 3, 6 ja 12 kuu vanusena ning 2, 5, 10 (I grupp) või 11–12 (II grupp) aastasena. Igal visiidil tegi pediaater lapsele meditsiinilise läbivaatuse, vanemad täitsid küsimustiku lapse tervisliku seisundi, allergia sümptomide ja elustiili kohta (elukoha iseloomustus, kokkupuude koduloomadega, vanemate suitsetamisharjumused, lapse toitumine). Allergiahaiguse diagnoosikriteeriumid on ühesugused mõlemas uuringugrupis. **Astma** diagnoositi esimesel viiel eluaastal kui esines vähemalt 3 bronhide obstruktsiooni, millest vähemalt üks oli arsti poolt kinnitatud. Vanuses 10 ja 12 aastat on kõigile lastele tehtud ka spirograafilised uuringud. **Allergiline riniit/ konjunktiviit** on vallanduv vähemalt kahel korral peale kokkupuudet sama allergeeniga ilma infektsioonita. **Allergiline urtikaaria** on generaliseerunud urtikaaria, mis tekib 1 tunni jooksul peale allergeeniga kokkupuudet vähemalt kahel korral. **Atoopiline dermatiit** on sügelev krooniline või retsidiveeruv mitte-infektsioosne dermatiit tüüpilise iseloomu ja paiknemisega /Hanifin ja Rajka (Hanifin 1980). **Allergiahaiguse kahtlusel** on täidetud osa, kuid mitte kõik diagnoosi kriteeriumid (Julge 1998; Voor 2005).

Lastele tehti nahatorketestid toiduallergeenidega *prick-prick* meetodil kasutades naturaalsel munavalget ja piima. Alates ühe aasta vanusest lisandusid nahatorketestid standardiseeritud inhaleeritavate allergeenide lahustega (Solu-Prick SQ, ALK, Taani). Lisaks võeti veenivere proov ja seerumis määrati spetsiifilised IgE antikehad samade allergeenide suhtes ning ka üld-IgE sisaldus. Uuritud allergeenideks olid: muna, piim, kodutolmulestad (*Dermatophagoides pteronyssinus* ja *Dermatophagoides farinae*), kass, koer, kask, timut ja puju. Kümne aasta vanuselt lisandus prussaka allergeen. Positiivseks loeti nahatestid kubla läbimõdduga ≥ 3 mm ja arvestatavalt positiivseteks antikehade sisaldus 2. klassis või kõrgem. Vereseerumid säilitati enne analüüsimist -20°C juures.

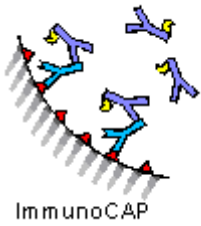
IgE antikehade uuringud on läbi viidud kahel erineval, kuid omavahel võrreldaval meetodil (Kleine-Tebbe 1992). Aastatel 1994 – 2000 analüüsiti proove aparaadiga Magic Lite firmalt ALK Abellø. Meetod põhineb tahke faasi immuunkemoluminomeetrial. Meetod on nii spetsiifilise kui üld-IgE mõõtmiseks. Veres ringlevad IgE antikehad seotakse kovalentselt paramagneetiliste osakestega, mis on tahkeks faasiks. Lisatakse akridiinestriga märgistatud IgE-vastased monoklonaalsed antikehad. Seotud märgistatud antikehad annavad kemoluminestsents-reaktsiooni, milles vabanevad valgusfootonid ja mida väljendatakse suhtelistes valgusühikutes (*relative light units RLU*) ning arvutatakse ümber kontsentratsiooniks (IU) (Magic Lite SQ Ciba Corning tooteinfo). Nabaväädiveres on IgE määratud duublina tundliku testiga (*High sensitivity test*), mille mõõtmispiir algab väärtusest 0,1 IU. Tavalise testi mõõtmispiir algab 2,0 IU ja sellest allapoole jäävad tulemused kajastuvad statistilistes arvutustes väärtusena 1,0 IU, mis on pool alumisest mõõtepiirist.

Alates 2000. aastast on analüüsid teostatud firma Pharmacia Diagnostics (Phadia) aparaadil UniCAP100. ImmunoCAP tehnoloogia aluseks on fluoroensüümimmuunreaktsioon. Meetodi keskseks osaks on väga tugeva sidumisvõimega tahke antigeeni kandja – ImmunoCAP, mis koosneb kapslisse suletud tselluloosi derivaadist. Kapslis kovalentselt seotud anti-IgE reageerib patsiendi seerumi IgE-ga. Peale pesemist lisatakse kompleksi moodustamiseks ensüümiga märgistatud IgE vastased antikehad. Peale inkubatsiooni pestakse ensüümiga seondumata märgistatud anti-IgE välja. Seondunud kompleksi inkubeeritakse ilmutiga (*development*). Pärast reaktsiooni lõpetamist mõõdetakse eluaadi fluorestsents suhtelistes valgusühikutes (RLU-des). Fluorestsentsi tugevus on otseses seoses seerumi IgE sisaldusega. Saadud väärtused viiakse üle kontsentratsiooni ühikuteks kehtiva kalibratsiooni-kõvera alusel (kU/l). Meetodi mõõtmispiir on 2 – 5000 kU/l. Tulemustel, mis jäid alla mõõtmispiiri, on statistilistes arvutustes võetud väärtuseks 1 kU/L.

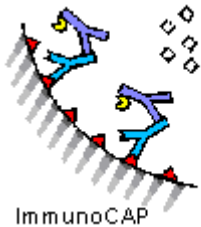
Tabel 3. UniCAP analüsaatori testi põhimõte



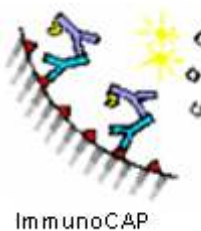
Uuritav allergeen on kovalentselt seotud ImmuniCAP'i põhja ning reageerib patsiendi seerumis oleva IgE antikehaga



Peale mittespetsiifilise IgE väljapesemist lisatakse kompleksi moodustamiseks ensüümiga märgistatud antikehad.



Peale inkubatsiooni seondumata ensüümmärgistatud IgE pestakse välja ning seondunud kompleksi inkubeeritakse ilmutuslahusega.



Peale reaktsiooni lõpetamist mõõdetakse eluaadi fluorestsentsi. Mida kõrgem fluorestsents, seda rohkem spetsiifilist IgE-d sisaldub seerumis. Tulemuste hindamiseks võrreldakse patsiendi tulemusi kalibraatoritega.

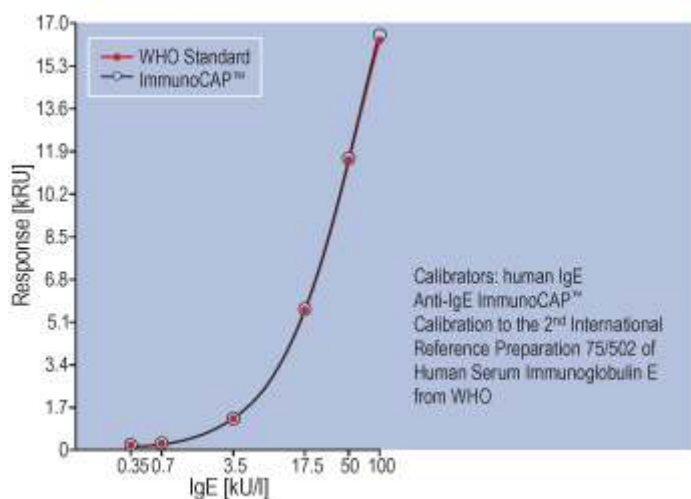
*elueerima – välja pesema

Kalibratsioon:

IgE kalibraatorid on otseselt ühildatavad inimese IgE Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (*WHO*) rahvusvaheliste etalonlahuste vastavate väärtustega. Mõõdetud allergeenspetsiifiliste IgE antikehade taseme väärtuseid on võrreldud üld-IgE kalibereerimiskõveraga ning need on avaldatud kui allergeenspetsiifiliste ühikute kontsentratsioon (kU_A/l). Tänapäeval ei ole kehtestatud allergeenspetsiifilistele IgE antikehadele rahvusvahelist etalonpreparaati. Üld-IgE massiühik (U) on määratletud rahvusvahelise etalonpreparaadiga 75/502. Üks rahvusvaheline ühik (IU) on võrdne 2,42 ng IgE valguga.

U = rahvusvaheline IgE ühik määratletud WHO Rahvusvahelise Etaloni 75/502 järgi

U_A = allergeenspetsiifiline ühik



Joonis 3. Kalibratsioonikõver WHO standardi järgi

(www.phadia.com, ImmunoCap tooteinfo)

Antikehade klass	Magic Lite SU/ml	Hinnang antikehade sisaldusele
0	<1,43	puuduvad
1	1,43 – 4	madal
2	4 – 20	mõõdukas
3	20 – 100	kõrge
4	100 – 300	väga kõrge
5	>300	eriti kõrge

Meetodi variatsiooni koefitsient (CV) oli <20% kõrge tundlikkuse ja 15% normaalse tundlikkusega testi modifikatsiooni puhul. SD madala referentspunkti jaoks oli 16% ja kõrge referentspunkti jaoks 3%.

Antikehade klass	UniCAP kU/l	Hinnang antikehade sisaldusele
0	<0,35	puuduvad
1	0,35 – 0,69	madal
2	0,70 – 3,50	mõõdukas
3	3,51 – 17,5	kõrge
4	17,51 – 100	väga kõrge
5	>100	eriti kõrge

Meetodi tundlikkus on 89% ja spetsiifilisus 91%. Kvaliteedi kontrollide standardhälbed 2009. aasta kohta nii üld-IgE kui spetsiifilise IgE kohta on toodud lisadena.

Atoopiliseks sensibiliseerumiseks hinnati seda, kui nahatest oli positiivne vähemalt ühele allergeenile ja/või vereseerumis olid allergeenspetsiifilised antikehad (Julge 1998; Voor 2005). Askariidide suhtes analüüsiti 6 ja 12 kuuselt nende laste verd, kellel oli üld-IgE väärtus >20 IU/l ning 5 ja 10 aastaselt neid, kellel oli üld-IgE >200 kU/l.

Statistika

Üld-IgE väärtused ei allu normaaljaotuvusele ja seetõttu tuli statistilise analüüsi tegemiseks tulemused viia naturaalloogaritmiliseks ja siis leida geomeetrilised keskmised ning need uuesti tagasi teisendada eksponentfunktsiooniga. Statistiliste seoste leidmisel on kasutatud programmi *StatView*. Pidevate tunnuste (üld-IgE väärtused erinevates vanustes) analüüsimisel on kasutatud kirjeldavat statistikat, regressioonanalüüsi ning kahe erineva tunnuse vaheliste seoste leidmisel Mann-Whitney (2 nominaalset tunnust) ja Kruskal-Wallise (3 nominaalset tunnust) testi. Graafikud keskmiste väärtuste kohta on tehtud Box Plot analüüsil. Statistiliselt oluliseks seoseks on loetud p väärtus <0,05.

TULEMUSED JA ARUTELU

1. Üld-IgE väärtuse seos vanuse ja sooga

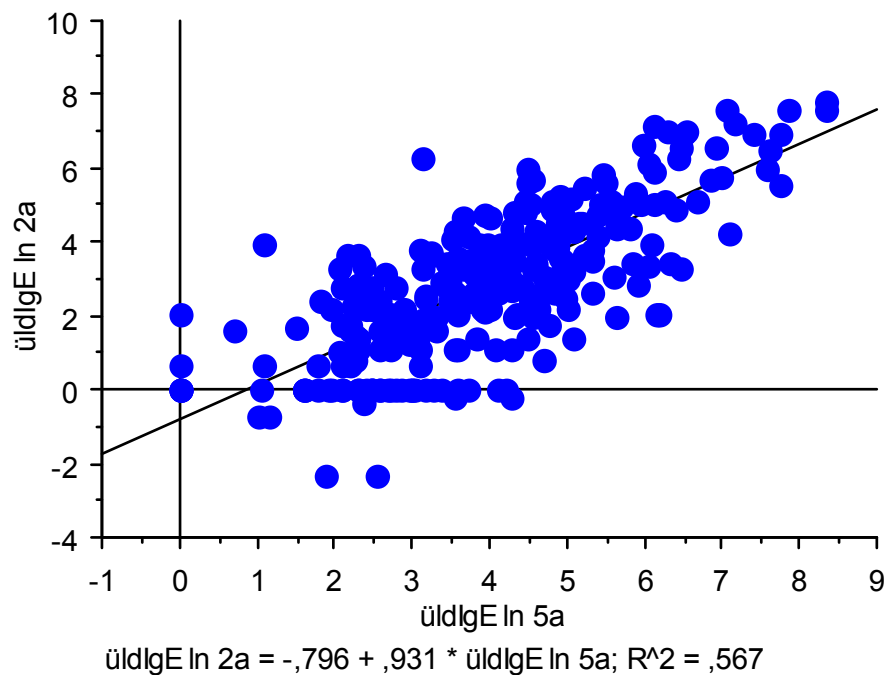
Üld-IgE keskmised väärtused suurenevad vanusega ja on kõigis vanusgruppides poistel kõrgemad kui tüdrukutel ning see erinevus on statistiliselt oluline kuue kuu 3,28 kU/l (95%CI 18,7 kU/l) vs 1,76 kU/l (95%CI 14,7 kU/l); p=0,01 ja kahe aasta 21,8 kU/l (95%CI 36,1 kU/l) vs 11,9 kU/l (95%CI 26,0 kU/l); p=0,01 vanuses (tabel 4).

Tabel 4. Üld-IgE geomeetrilised keskmised kU/l ja 95% konfidentsiaalsuse intervallid GM (95%CI) erinevates vanustes. P – poisid, T – tüdrukud.

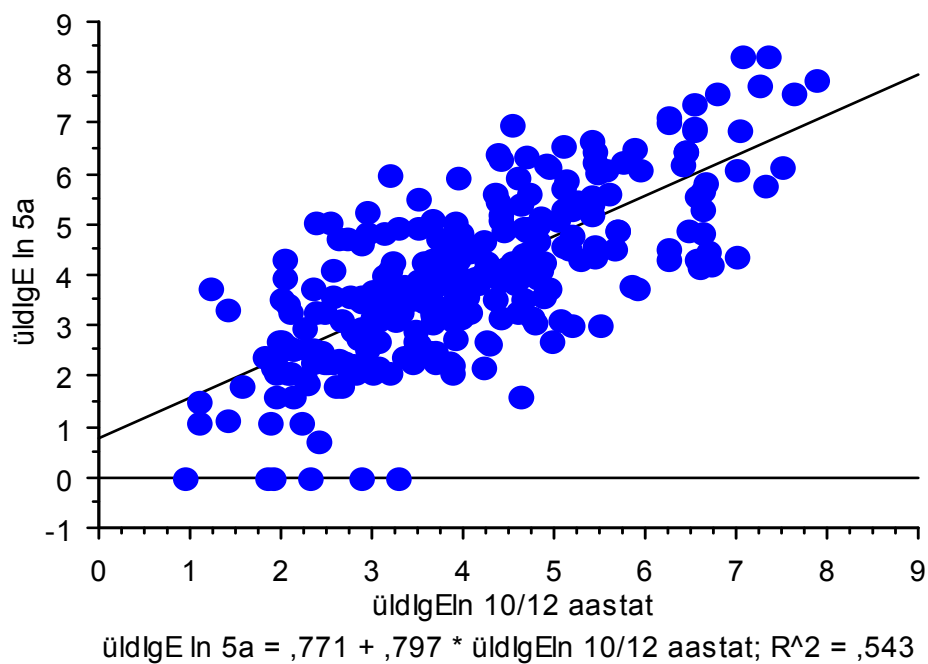
Vanus/ arv	Grupi keskmine GM (95%CI)	Allergia- haigus GM (95%CI)	Nahatorke- testid GM (95%CI)	IgE-antikehad veres GM (95%CI)	Atoopia GM (95%CI)	Atoopia/ allergia/ askaridoos GM (95%CI)
3 kuud n=102	0,5 (15,2)	Ei 0,5 (15,3)	Neg 0,5 (14,1)	Neg 0,4 (14,5)	Ei 0,4 (14,2)	Ei 0,4 (14,4)
	P 0,7 (17,9)	Kahtl 0,8 (35,4)	Pos 4,9 (24,4)*	1.kl. 1,0 (19,2)	Jah 3,7 (17,3)*	Jah 1,5 (18,8)
	T 0,4 (12,5)	Jah 0,3 (11,6)		≥2.kl. 1,7 (3,79)		
	p=0,09	p=0,84	p=0,016	p=0,19	p=0,01	p=0,07
6 kuud n=277	2,4 (16,7)	Ei 2,2 (17,5)	Neg 2,2 (16,2)	Neg 2,0 (15,2)	Ei 2,0 (15,5)	Ei 1,8 (14,9)
	P 3,28 (18,7)*	Kahtl 1,8 (12,1)	Pos 10,5 (21,3)*	1.kl. 4,6 (17,6)	Jah 10,1 (23,6)*	Jah 6,4 (20,9)*
	T 1,76 (14,7)	Jah 7,2 (16,6)*		≥2.kl. 6,4 (28,3)*		
	p=0,01	p=0,014	p=0,002	p=0,005	p=<0,0001	p=<0,0001
1 aasta n=317	5,1 (19,2)	Ei 4,7 (19,8)	Neg 4,6 (18,8)	Neg 2,8 (27,5)	Ei 4,3 (18,8)	Ei 3,3 (16,7)
	P 6,1 (22,5)	Kahtl 5,1 (16,3)	Pos 23,1 (29,0)*	1.kl. 5,6 (18,6)	Jah 13,7 (22,5)*	Jah 11,6 (23,8)*
	T 4,2 (16,2)	Jah 7,5 (20,2)		≥2.kl. 12,9 (22,8)*		
	p=0,05	p=0,38	p=<0,0001	p=0,008	p=<0,0001	p=<0,0001
2 aastat n=314	16,5 (30,7)	Ei 15,6 (29,9)	Neg 16,1 (31,5)	Neg 10,7 (23,4)	Ei 14,8 (29,3)	Ei 12,0 (24,8)
	P 21,8 (36,1)*	Kahtl 17,8 (33,6)	Pos 53,0 (64,1)*	1.kl. 20,8 (35,4)	Jah 26,7 (39,0)*	Jah 29,0 (44,1)*
	T 11,9 (26,0)	Jah 21,2 (34,4)		≥2.kl. 26,0 (38,7)*		
	p=0,01	p=0,54	p=0,007	p=0,019	p=0,02	p=0,0002
5 aastat n=306	52,5 (62,2)	Ei 48,1 (57,9)	Neg 47,7 (57,1)	Neg 37,7 (46,8)	Ei 47,3 (56,6)	Ei 37,0 (45,5)
	P 62,9 (73,1)	Kahtl 59,1 (70,0)	Pos 195,4 (204,1)*	1.kl. 69,9 (79,0)	Jah 78,2 (88,8)	Jah 87,6 (97,8)*
	T 43,0 (52,4)	Jah 64,8 (73,3)		≥2.kl. 73,0 (83,8)*		
	p=0,08	p=0,40	p=0,0004	p=0,002	p=0,087	p=<0,0001
10 aastat n=291	53,6 (62,2)	Ei 44,3 (52,9)	Neg 41,8 (50,0)	Neg 37,6 (45,0)	Ei 40,7 (48,6)	Ei 34,2 (41,0)
	P 56,4 (64,9)	Kahtl 79,6 (88,1)	Pos 145,5 (152,2)*	1.kl. 169,0 (177,5)	Jah 154,6 (161,7)*	Jah 124,8 (133,7)*
	T 50,6 (59,7)	Jah 75,8 (83,8)*		≥2.kl. 213,4 (220,5)*		
	p=0,46	p=0,008	p=<0,0001	p=<0,0001	p=<0,0001	p=<0,0001

* p<0,05

Laste üld-IgE väärtused korreleeruvad erinevas vanuses. Joonised 4 ja 5.



Joonis 4. Üld-IgE sisalduse korrelatsioon lapse vanuses 2 ja 5 aastat



Joonis 5. Üld-IgE sisalduse korrelatsioon lapse vanuses 5 ja 10 aastat

2. Üld-IgE seoses kliinilise allergia ja atoopiaga

Allergiahaigusega lastel on üld-IgE keskmised väärtused kõigis vanustes, välja arvatud vanuses kolm kuud, kõrgemad kui allergiahaiguseta lastel (tabel 4). Kolme kuu vanuste grupp on väikseim ja ka allergiahaigust oli selles grupis diagnoositud vaid viiel lapsel. Statistiliselt oluline on üld-IgE väärtuste erinevus allergiaga ja allergiata lastel vanustes 6 kuud ja 10 aastat. Sarnased tulemused on saadud ka Kreeka uuringus kuni 11-aastaste laste hulgas, kus allergiahaigusega lastel oli 6–12 korda kõrgem üld-IgE väärtus kui sama vanadel ja samast soost tervetel lastel. Kreeka lastel on saavutatud üld-IgE lagi juba viieaastaselt, mitte teismelisea alguses, nagu viitab enamik Põhja-Euroopa uuringuid (Petridou 1995). Ka meie uuritaval on 5-aastaste üld-IgE sama kõrge kui 10-aastastel (37 kU/l vs 34 kU/l).

Üld-IgE väärtused on seotud kõikides vanustes positiivsete nahatorketestide tulemustega, veres ringlevate spetsiifiliste IgE antikehadega (v.a. 3 kuu vanuselt) ja atoopiaga (v.a. 5 aasta vanuselt) ning see seos on ka statistiliselt oluline. Positiivne seos on ka üld-IgE sisalduse ja vereseerumis leiduvate allergeenspetsiifiliste IgE antikehade kontsentratsiooni vahel. Kõigis vanusgruppides on üld-IgE sisaldus kõrgem suurema antikehade sisalduse korral (≥ 2 . klass) võrreldes madala antikehade sisaldusega (1. klass). Seos on veelgi tugevam võrreldes üld-IgE sisaldust atoopiaga (positiivne nahatorketest ja/või IgE antikehade sisaldus ≥ 2 . klass) ja atoopiata lastel (negatiivne nahatorketest ja IgE antikehad puuduvad). Samale järeldusele on jõutud ka ISAAC-i II faasi uuringus (Weinmayr 2009), New York City 4-aastaste laste uuringus (Rotsides 2009) ja ka noorte täiskasvanute uuringutes Euroopa erinevates keskustes (Carosso 2007), Itaalias (Simoni 2001) ja Hispaanias (Campos 2005), kuid neil on statistiline erinevus tervete ja haigete vahel veelgi olulisem.

3. Üld-IgE ja askaridoos

Lisaks allergiahaigusele ja atoopiale mõjutab üld-IgE väärtust parasiitide olemasolu ja tabelis 4 on toodud ka üld-IgE väärtused lähtudes sellest kriteeriumist.

Viie aasta vanuselt olid IgE antikehad *Ascarise* vastu olemas 50-st testitud lapsest 29-l ja kümne aasta vanuses 56-st 31-l lapsel. Üld-IgE keskmised väärtused olid *Ascarise* antikehadega lastel kaks korda suuremad võrreldes nendega, kellel kahtlustati askaridoosi kõrge üld-IgE väärtuse tõttu, kuid antikehad puudusid: viie aastastelt vastavalt 821 vs 440 kU/l ja kümne aastastelt 704 vs 350 kU/l.

4. Üld-IgE referentsväärtused

Üld-IgE referentsväärtuste leidmisel on aluseks võetud üld-IgE keskmised väärtused lastel, kellel ei ole kliiniliselt väljendunud allergiahaigust, puudub atoopiline sensibiliseerumine ja on välistatud askaridoos (vereseerumis puuduvad *Ascarise* vastased IgE antikehad). Käesoleva uurimistöö tulemusena väljatöötatud üld-IgE referentsväärtused, kasutades UniCAP süsteemi, millest lähtuda Tartu Ülikooli lastekliiniku allergoloogia labori tulemuste interpreteerimisel, on toodud tabelis 5.

Analüüsidest tulemusi on selgunud, et statistiliselt olulised erinevused poiste ja tüdrukute üld-IgE väärtustes on vaid 6 kuuselt ($p=0,01$) ja 2 aastasel ($p=0,01$). Selle alusel ei oleks vaja kehtestada eraldi referentsväärtusi, vaid võib kasutada vanusgrupi üldist geomeetrilist keskmist ($GM+2\ SD$) väärtust, mille väljenduseks tabelis on 95%CI.

Suurbritannia retrospektiivne uuring üld-IgE allergiat ennustava jõu kohta näitas, et normaalne üld-IgE ei välista allergiat ja kõrgenenud IgE väärtuse puhul ei pruugi olla allergiat. Siiski üld-IgE väärtuse juures $<10\ kU/l$ on väga väike allergia ja spetsiifilise IgE antikehade esinemise võimalus (Sinclair 2004).

Tabel 5. Üld-IgE referentsväärtused

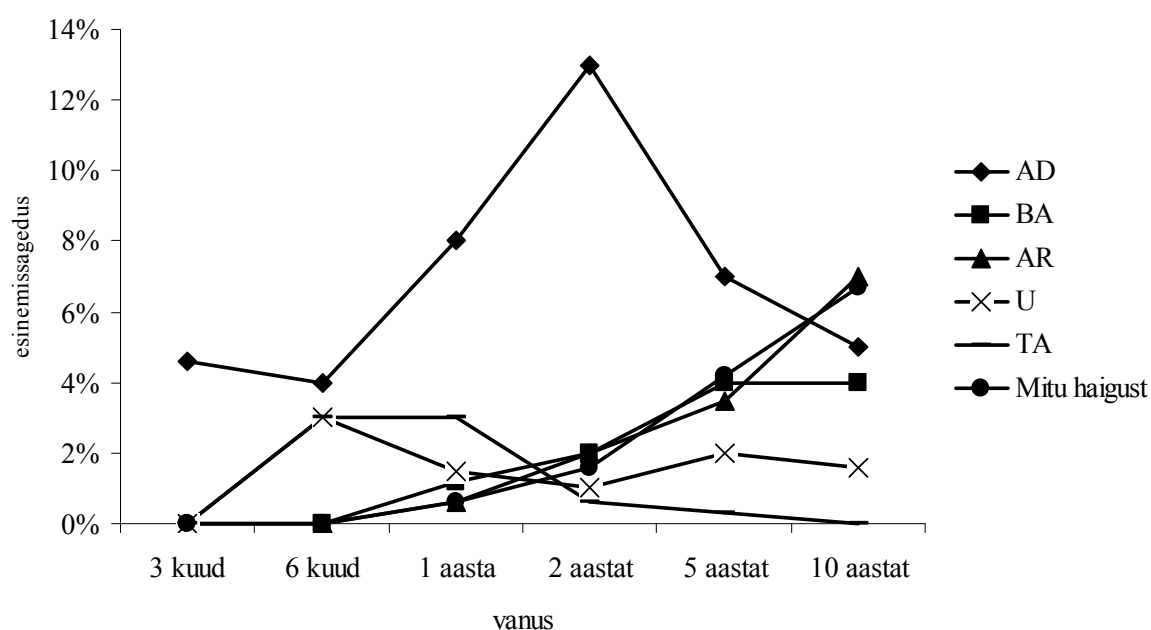
Vanus	GM (95%CI) kU/l	GM Poisid (95%CI) kU/l	GM Tüdrukud (95%CI) kU/l
3 kuud	0,4 (14,4)	0,6 (16,7)	0,4 (12,5)
6 kuud	1,8 (14,9)	2,6 (16,3)	1,2 (13,2)
1 aasta	3,3 (16,7)	3,6 (18,6)	3,1 (15,5)
2 aastat	12,0 (24,8)	16,2 (29,5)	8,4 (20,5)
5 aastat	37,0 (45,5)	38,7 (47,2)	35,3 (44,2)
10 aastat	34,2 (41,0)	36,2 (43,2)	32,3 (39,3)

Tabel 6. Allergia, atoopia ja askaridoosi esinemissagedus erinevates vanusrühmades

Vanus	Sugu	Allergiahaigus	Nahatorketestid	IgE antikehad veres	Atoopia	Atoopia/ allergia/ askaridoos
3 kuud	P 52 (51%)	Ei 97 (95%)	Neg 97 (95%)	Neg 84 (82%)	Ei 95 (93%)	Ei 90 (88%)
	T 50 (49%)	Kahtl. 2 (2%) Jah 3 (3%)	Pos 5 (5%)	1.kl. 16 (16%) ≥2.kl. 2 (2%)	Jah 7 (7%)	Jah 12 (12%)
6 kuud	P 148 (53%)	Ei 205 (78%)	Neg 257 (93%)	Neg 224 (81%)	Ei 243 (88%)	Ei 211 (77%)
	T 129 (47%)	Kahtl. 38 (14%) Jah 21 (8%)	Pos 18 (7%)	1.kl. 28 (10%) ≥2.kl. 25 (9%)	Jah 32 (12%)	Jah 64 (23%)
1 aasta	P 168 (53%)	Ei 224 (72%)	Neg 293 (93%)	Neg 98 (53%)	Ei 268 (85%)	Ei 207 (66%)
	T 149 (47%)	Kahtl. 48 (15%) Jah 40 (13%)	Pos 23 (7%)	1.kl. 51 (28%) ≥2.kl. 36 (19%)	Jah 48 (15%)	Jah 108 (34%)
2 aastat	P 171 (54%)	Ei 221(71%)	Neg 289 (92%)	Neg 84 (43%)	Ei 248 (79%)	Ei 196 (63%)
	T 143 (46%)	Kahtl. 50 (16%) Jah 41 (13%)	Pos 24 (8%)	1.kl. 60 (31%) ≥2.kl. 51 (26%)	Jah 64 (21%)	Jah 116 (37%)
5 aastat	P 160 (52%)	Ei 204 (67%)	Neg 285 (93%)	Neg 146 (48%)	Ei 243 (79%)	Ei 182 (59%)
	T 146 (48%)	Kahtl. 63 (20%) Jah 39 (13%)	Pos 20 (7%)	1.kl. 101 (33%) ≥2.kl. 59 (19%)	Jah 63(21%)	Jah 124 (41%)
10 aastat	P 153 (53%)	Ei 191 (66%)	Neg 233 (80%)	Neg 222 (80%)	Ei 231 (79%)	Ei 190 (65%)
	T 138 (47%)	Kahtl. 71 (24%) Jah 29 (10%)	Pos 58 (20%)	1.kl. 16 (6%) ≥2.kl. 38 (14%)	Jah 60 (21%)	Jah 101 (35%)

Tabel 7. Allergiahaiguste osakaal erinevates vanusrühmades

Diagnoos	3 kuud n=109	6 kuud n=281	1 aasta n=330	2 aastat n=329	5 aastat n=318	10 aastat n=303
AD	5 (4,6%)	11 (4%)	25 (8%)	42 (13%)	23 (7%)	16 (5%)
BA	0	0	4 (1,2%)	7 (2%)	14 (4%)	13 (4%)
AR	0	0	2 (0,6%)	6 (2%)	11 (3,5%)	21 (7%)
U	0	8 (3%)	5 (1,5%)	3 (1%)	7 (2%)	5 (1,6%)
TA	0	8 (3%)	10 (3%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
AB+AR	0	0	0	0	7 (2%)	13 (4%)
AD+AB	0	0	0	3 (1%)	3 (0,9%)	2 (0,7%)
AD+AR	0	0	0	1 (0,3%)	4 (1,3%)	6 (2%)
AD+TA	0	0	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0	0



Joonis 6. Allergiahaiguste esinemissagedus vanuste lõikes

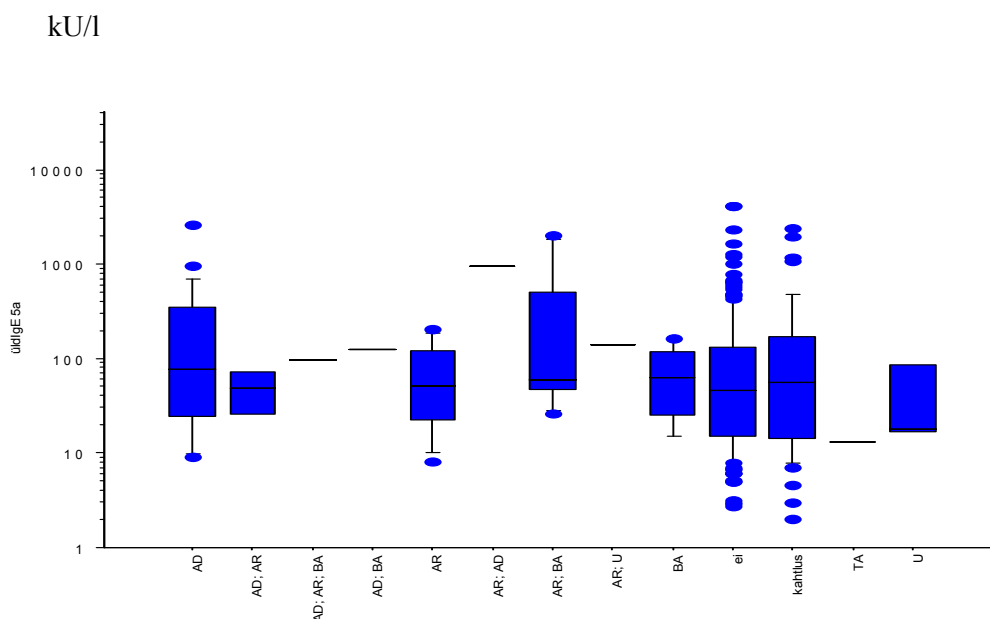
5. Üld-IgE erinevate allergiahaiguste korral

Kõige sagedasemaks allergiahaiguseks oli atoopiline dermatiit ja seda esines kõige rohkem kahe aastastelt (13%) (tabel 7 ja joonis 6). Laste vanuse tõustes suurenes hingamisteede allergiate (allergiline riniit, bronhiaalastma) esinemissagedus, samuti mitme allergiahaiguse koos esinemine. Üld-IgE väärtused varieerusid kõikide diagnooside puhul suurtes

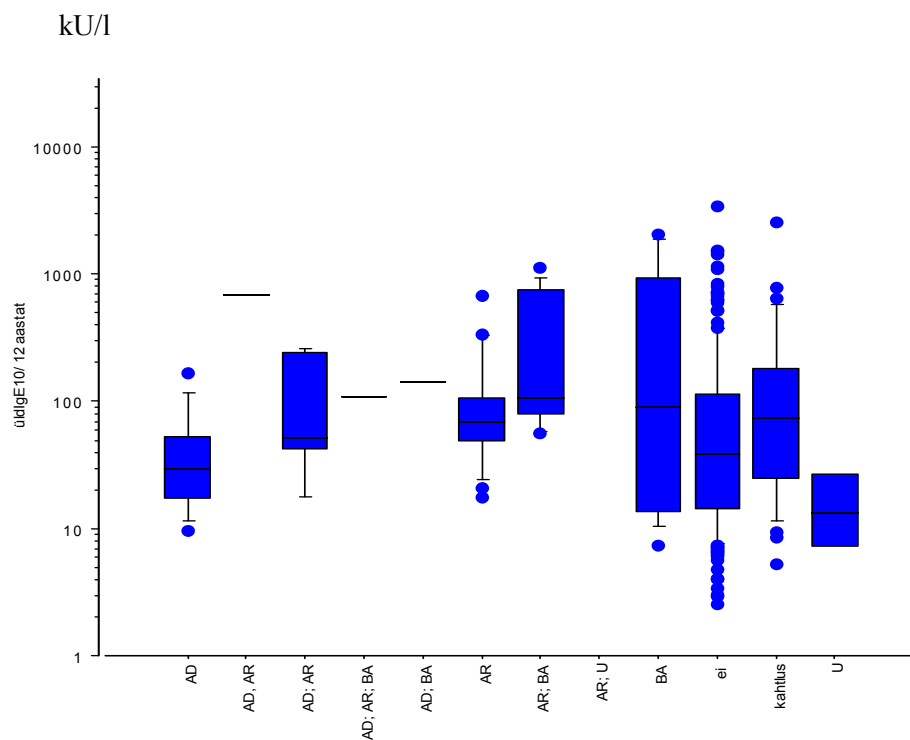
piirides. Kõrgeimad väärtused olid atoopilise dermatiidi puhul ning astma ja allergilise riniidi koosinemisel nii viie kui ka kümne aasta vanuses. Allergiahaiguseta laste kõrged üld-IgE väärtused seletuvad sellega, et sinna kuuluvad ka askaridoosiga lapsed.

Võrreldes üld-IgE väärtusi seoses üksikute allergiahaigustega, selgub, et kõige kõrgemad on need mitme haiguse koosinemisel ja seda nii viie kui kümne aasta vanuselt. Atoopilise dermatiidiga lastel on 10-aastaselt üld-IgE väärtused madalamad ja väiksemates piirides kõikuvad kui 5-aastaselt. Bronhiaalastmaga laste üld-IgE väärtused on aga muutunud vastupidiselt – 10-aastastel on väärtused palju kõrgemad ja kõikumised suuremates piirides kui 5-aastastel (joonised 7 ja 8).

Maailma kaheksateistkümnes uuringukeskuses läbiviidud ISAAC uuring, milles osales ka Eesti, tõi välja positiivse seose üld-IgE ja astma ning atoopilise dermatiidi vahel, ent mitte allergilise riniidiga (Weinmayr 2009). Üld-IgE väärtust on kasutatud atoopilise ja mitteatoopilise dermatiidi eristamiseks. Kolme kuu kuni 17-aastastel lastel olid keskmised üld-IgE väärtused vastavalt 224 ja 25,2 kU/l (Ott 2009). Ameerika laste astmauuring toob välja, et kõrgeimad üld-IgE väärtused on kõigis vanustes neil lastel, kellel on püsiv astma ja sensibiliseerumine vähemalt ühe allergeeni suhtes (Sherrill 1999).

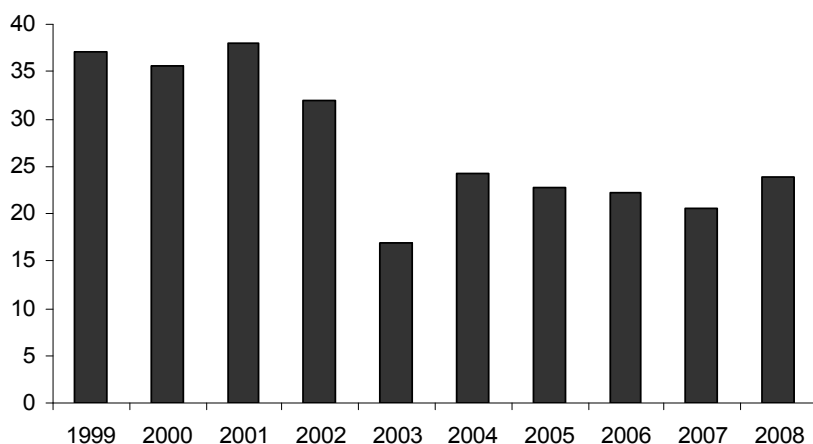


Joonis 7. Üld-IgE väärtused ja allergiahaigused 5 aasta vanuselt



Joonis 8. Üld-IgE väärtused ja allergiahaigused 10 aastasel

Kirjanduses on antud kindlad ja soovituslikud kriteeriumid, milliste haiguste kahtlusel üld-IgE analüüsida. Kindlalt soovituslik on see IgE monoklonaalse gammapaatia, hüper-IgE sündroomi, allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosi ja immuunpuudulikkuse kahtluse korral. Mõnikord soovitatakse teha üld-IgE analüüs ka allergiahaiguse ja ussnugiliste parasitismi kahtlusel. Üldjuhul pole IgE määramine näidustatud põletikuliste ja mitteparasitaarsete nakkushaiguste korral (Winter 2000). Meie tingimustes on parasiitide, eelkõige askaridoosi kahtluse korral üld-IgE määramine näidustatud, sest seda esineb sageli.



Joonis 9. Terviseameti registreeritud askaridoosi juhud 100000 elaniku kohta

Põhiliseks IgE määramise näidustuseks on siiski IgE-vahendatud allergia kindlaks-tegemine, sest teisi eelpool loetletud haigusi esineb väga harva.

6. Üld-IgE prognostiline tähendus ja seos keskkonnateguritega

Kõige olulisemaks IgE-vahendatud allergiahaiguse tekke eelsoodumuseks on allergiahaiguse olemasolu lapse vanematel (Saarinen 1995). Varemalt on selliseid võrdlusi Eestis tehtud, kuid seost ei ole leitud (Julge 1998, Jõgi 1998). Ilmselt on tegemist kahe asjaoluga: atoopiline genotüüp ei ole fenotüübiliselt avaldunud ja teadlikkus allergiahaigustest on olnud suhteliselt madal.

Varasemad mitmed uuringud kinnitavad ka nabaväädivere IgE prognostilist iseloomu allergiahaiguse kujunemiseks (Sadeghnejad 2004; Shah 2009), ent on ka vastupidiseid tulemusi, kus seost ei leitud (Hansen 1992). Meie uuringus on nabaväädivere üld-IgE väärtused analüüsitud 1993/94 sündinud lastel. Üld-IgE GM on 0,16 IU/ml (95%CI 17,1 IU/ml). Analüüsides nabaväädivere üld-IgE-väärtusi ja allergiahaiguse esinemist kõigis vanusrühmades, ei ilmnenud olulist seost üheski vanuses (p väärtused vastavalt 0,67; 0,88; 0,11; 0,42 ja 0,078). Seega on suurim, ent siiski ebaoluline seos nabaväädivere IgE ja 10-aastaste allergiahaiguse vahel, nii nagu on selgunud ka Inglismaa uuringus (Sadeghnejad 2004).

Seost üld-IgE ja vanemate suitsetamise vahel ei ole käesolevas töös analüüsitud, sest uuring, mis kajastas nikotiini ja tema metaboliidi kotiniini sisaldust uriinis, tõestas, et need olid olemas ka selliste laste uriinis, kellel kumbki vanematest ei suitsetanud. Suitsetavate vanemate laste uriinis olid need kõrgemad, ja eriti juhul kui suitsetajaks osutusid mõlemad vanemad. Need näited viitavad passiivsele suitsetamisele kortermajades ja väljaspool kodu (Julge, Voor 2004).

JÄRELDUSED JA KOKKUVÕTE

1.) Toetudes kahe prospektiivse uuringugrupi tulemuste analüüsile võib öelda, et lastel, kellel ei ole allergiahaigust, atoopiat ega askaridoosi, on üld-IgE väärtused vanusgruppide lõikes järgmised:

Vanus	GM ja 95%CI kU/l
3 kuud	0,4 (14,4)
6 kuud	1,8 (14,9)
1 aasta	3,3 (16,7)
2 aastat	12,0 (24,8)
5 aastat	37,0 (45,5)
10 aastat	34,2 (41,2)

Toodud tulemusi võib kasutada referentsväärtustena vastavates vanustes. Kuna kasutatava meetodi juhend soovib igal laboril kehtestada oma normid, siis selle tõestuseks erinevad meil saadud tulemused nende soovitatutest.

2.) Kõrgeimad üld-IgE väärtused on nendel lastel, kellel on positiivsed nahatorketestid ja/või spetsiifilised IgE antikehad veres ning askaridoos.

3.) Nabaväädivere üld-IgE väärtus ei oma ennustuslikku tähtsust hilisemaks allergia kujunemiseks või kõrgeks üld-IgE-ks.

4.) Eesti laste üld-IgE väärtused ei erine oluliselt teistes riikides tehtud uuringute tulemustest.

KIRJANDUSE LOETELU

Aranson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May;34:J258–65.

Blumenthal MN, Langefeld CD, Barnes KC, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci contributing to variation in seasonal pollen reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:79–85.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8–160.

Campos A, Reyes J, Blanquer A, et al. Total serum IgE: adult reference values in Valencia (1981-2004). Usefulness in the diagnosis of allergic asthma and rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2005;33:303–6.

Carosso A, Bugiani M, Migliore E, et al. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy in young European adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:230–8.

Ezeamuzie CI, Al-Ali SF, Al-Dowaisan A et al. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy among the young adult Kuwaiti population. *Clin Exp Allergy* 1999;29:375–81.

Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009;39:20–32.

Gamlin L. *Allergia käsiraamat*. Pegasus 2009.

Hage-Hamsten M, Wickman M, eds. *30 years with IgE*. Copenhagen: Munksgaard; 1998.

Hanifin JM, Raika G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92:44–7.

Hansen LG, Høst A, Halken S, et al. Cord blood IgE. II. Prediction of atopic disease. *Allergy* 1992;47:397–403.

Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Allergy* 2nd ed. Mosby International Ltd. 2001.

Holgate ST, Davies DE, Powell RM, et al. ADAM33: a newly identified gene in the pathogenesis of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:655–68.

Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER.. Mapping susceptibility genes for allergic diseases. *Chest* 2003;123:363S–8S.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Antibody>

<http://www.astma.ee/astma/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=imm&part=A1756>

Iulge KA, Uibo RM, Tamm LI. Sensitization of infants to cow's milk antigens. *Pediatrics* 1991;47–9.

Jenmalm M. Development of IgG subclass antibodies to allergens in early childhood. 1999; Linköping University Medical Dissertations No 603

Julge K, Voor T, Kiviloog J. Passiivse suitsetamise markerid – nikotiin ja kotiniin uriinis. *Eesti Arst* 2004;5:355.

Julge K. Allergeeni tuvastamise vajadus ja võimalused. *Lege Artis* 2008;9–11.

Julge K. Humoral immune responses to allergens in early childhood. 1998; *Dissertationes Medicinæ Universitatis Tartuensis* No 41

Jõgi R, Janson C, Björnsson E, et al. Atopy and allergic disorders among adults in Tartu, Estonia compared with Uppsala, Sweden. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1072–80.

Kahn H, Loit H-M. *Tervise ABC*. Valgus 2009.

Kleine-Tebbe J, Eickholt M, Gätjen M, et al. Comparison between MAGIC LITE- and CAP-system: two automated specific IgE antibody assays. *Clin Exp Allergy* 1992;22:475–84.

Kurvits J. *Fundamentals of In Vitro Allergy Diagnosis*. BioWhittaker, Inc. 1994.

Laitinen T, Ollikainen V, Lázaro C, et al. Association study of the chromosomal region containing the FCER2 gene suggests it has a regulatory role in atopic disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:700–6.

Lima JJ, Mohapatra S, Feng H, et al. A polymorphism in the NPPA gene associates with asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1117–23.

- Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010;65:7–15.
- Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, et al. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:255–9.
- Nairn R, Helbert M. *Immunology for medical students*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
- Ott H, Stanzel S, Ocklenburg C et al. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2009;89:257–61.
- Petridou E, Kanariou M, Liatsis M, et al. Factors influencing serum immunoglobulin E levels in Greek children. *Allergy* 1995;50:210–4.
- Rihoux JP. *The allergic reaction*. 2nd rev.ed. UCB Pharmaceutical Sector – Braine-l'Alleud 1993.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. Mosby 2001.
- Rotsides DZ, Goldstein IF, Canfield SM, et al. Asthma, allergy, and IgE levels in NYC head start children. *Respir Med* 2010;104:345-55.
- Sadeghnejad A, Karmaus W, Davis S, et al. Raised cord serum immunoglobulin E increases the risk of allergic sensitisation at ages 4 and 10 and asthma at age 10. *Thorax* 2004;59:936–42.
- Shah S, Bapat M. Cord serum screening test and the newborns allergic status. *Indian Pediatr* 2009;46:295–9.
- Sherrill DL, Stein R, Halonen M et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28–36.
- Simoni M, Biavati P, Baldacci S, et al. The Po River Delta epidemiological survey: reference values of total serum IgE levels in a normal population sample of North Italy (8-78 yrs). *Eur J Epidemiol* 2001;17:231–9.
- Sinclair D, Peters SA. The predictive value of total serum IgE for a positive allergen specific IgE result. *J Clin Pathol* 2004;57:956–9.
- Thompson MD, Capra V, Takasaki J, et al. A functional G300S variant of the cysteinyl leukotriene 1 receptor is associated with atopy in a Tristan da Cunha isolate. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:539–49.

Walls RS. Allergies and their Management. MacLennan & Petty Pty Ltd 1997.

Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. PLoS Genet 2008;4:e1000166.

Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, et al. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. Allergy 2009 Dec 21. [Epub ahead of print]

Venanzi S, Malerba G, Galavotti R, et al. Linkage to atopy on chromosome 19 in north-eastern Italian families with allergic asthma. Clin Exp Allergy 2000;31:1220–4.

Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1382–5.

Voor T. Microorganisms in infancy and development of allergy: comparison of Estonian and Swedish children. 2005; Dissertations Medicinæ Universitatis Tartuensis No 115

Yang KD, Ou CY, Hsu TY et al. Interaction of maternal atopy, CTLA-4 gene polymorphism and gender on antenatal immunoglobulin E production. Clin Exp Allergy 2007;37:680–687.

Yilmaz-Demirdag Y, Prather B, Bahna SL. Does heredity determine the allergy manifestation or the sensitisation to a specific allergen? Allergol Immunopathol 2010;38:56–59.

SUMMARY

Reference values of Total IgE in Estonian children

History of immunoglobulin E goes back to the year 1968 when there was enough data to recognize it as an independent antibody. Since then great progress has taken place in the field of research of immune mechanisms of allergy and IgE synthesis. The content of IgE in blood depends on a lot of factors: genetics, allergy, parasitic infection, age, sex, autoimmunity, immune deficiencies and stress. The value of total IgE varies in wide limits (0 – 5000 kU/l). The high values of total IgE refer to IgE mediated allergy or parasitic infection. Immunoglobulins are antibodies that react with the antigen that induced their production. Allergy is abnormal reaction to substances that are harmless to healthy people. During the last 40 years the prevalence of allergy has increased immensely all over the world. Different countries of the world have done studies for establishing total IgE reference values of their region.

The aim of the present study was to find out the factors influencing the values of total IgE in Estonian children and to establish own reference values to the Allergy Laboratory of Tartu University Children's Clinic using the UniCAP method. The study group for this work comprised children from two prospective allergy studies since birth up to the age of 10 and 12 years. The calculation of the reference values was based on the total IgE values of children without allergy, atopy and ascaridosis.

In conclusion it can be said that the geometric mean values with 95% confidence interval of total IgE for children in followed ages are:

Age	GM (95% CI)
3 months	0,4 (14,4) kU/l
6 months	1,8 (14,9) kU/l
1 year	3,3 (16,7) kU/l
2 years	12,0 (24,8) kU/l

5 years 37,0 (45,5) kU/l

10/12 years 34,2 (41,2) kU/l

The peak value of total IgE GM is at the age of five and not at the teenage as referred in the laboratory manual. The reference values of total IgE with 95% CI are lower than the reference values used in our laboratory.

The cord blood IgE level does not have predictive value for allergy development in the first 12 years of age.

The highest values of total IgE are in children who have positive skin prick test results or allergen-specific IgE antibodies in blood or IgE antibodies against *Ascaris*.

TÄNUAVALDUSED

Minu suurim tänu on mu juhendajale dr. Kaja Julgele, kelle julgustusega ei oleks seda tööd sündinudki. Tema igakülgse juhendamise ja tähelepanu juhtimise eest nii sisulistele, vormilistele kui keelelistele vajakajäämistele minu töös. Uskumise eest, et tööst asja saab ka siis, kui mu enda usk kaduma hakkas.

Suured tänud dr. Tiia Voorile, dr. Maire Vasarale ja veelkord dr.Kaja Julgele, kes on need töös kasutatud kaks laste gruppi igakülgsest läbi uurinud, küsitlenud ja testinud ning kelle kogutud andmeid ma oma töös kasutada sain. Tänan dr. Tiia Vooori ka heade nõuannete eest töö sisu ja vormi osas.

Tänan ka kogu Lastekliiniku allergiakeskuse kollektiivi toetava ja mõistva suhtumise eest töö kõrvalt koolis käimise ning nii mõnegi minu tööülesande täitmise eest kui ma ise olin õpingutega hõivatud.

Tänan ka kõiki oma koduseid toetava suhtumise eest ja mõistmise eest, miks nii mõnedki asjad seal tegemata on jäänud ja teiste õlgadele pandud.

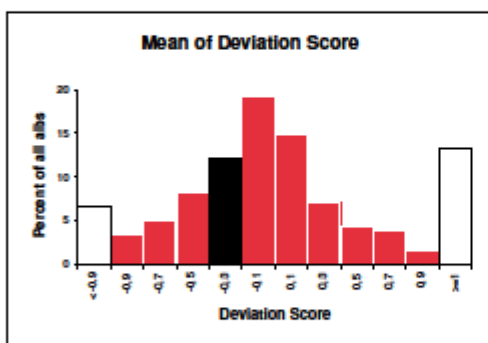
LISAD

1. Lastekliiniku allergialabori kvaliteedikontrolli 2009 aasta koondprotokoll üld-IgE jaoks

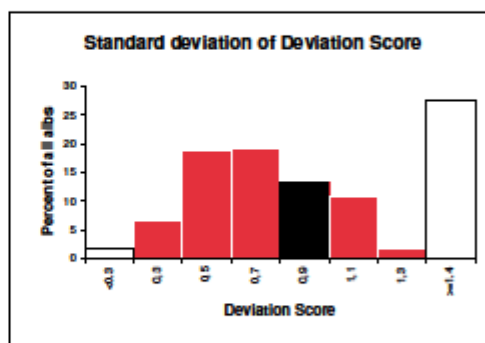


ImmunoCAP Total IgE Summary Report

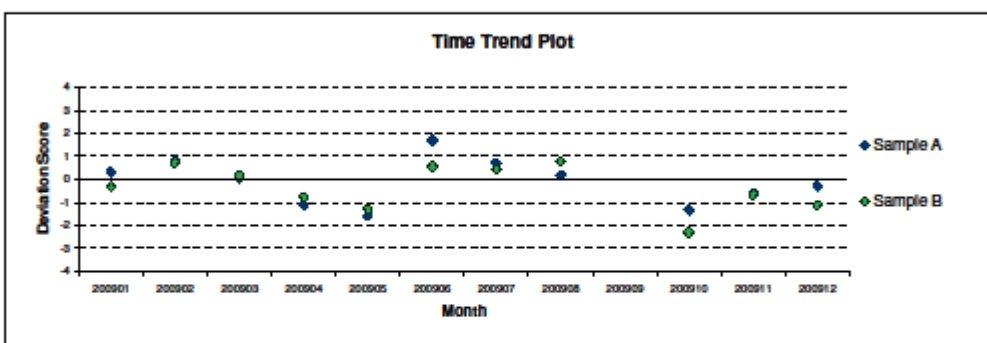
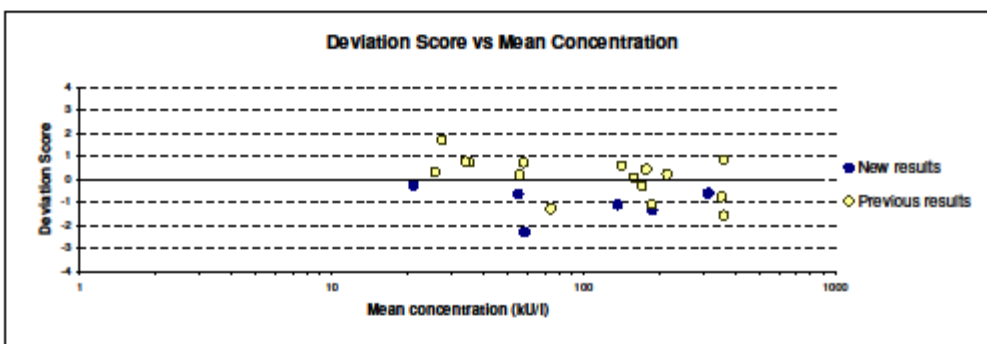
Lab Code: 246 034
Time Period: January 2009 - December 2009
System: ImmunoCAP 100 (02879)



Your Result: -0.22



Your Result: 0.98



Number of observations: 22
Previous observations outside range: 0
No. of participating laboratories: 181

New observations outside range: 0

Report Date: 2010-01-05

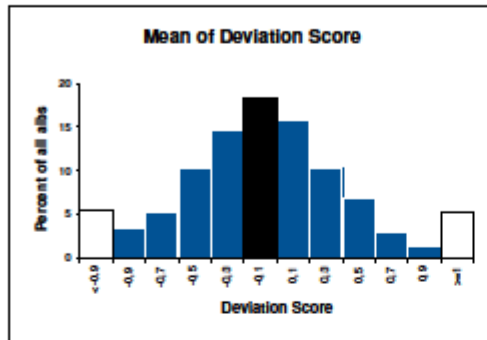
Phadia

2. Lastekliiniku allergialabori kvaliteedikontrolli 2009 aasta koondprotokoll spetsiifilise IgE jaoks

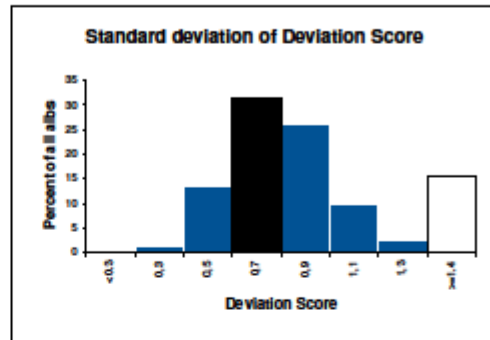


**Quality Club Specific IgE
Summary Report**

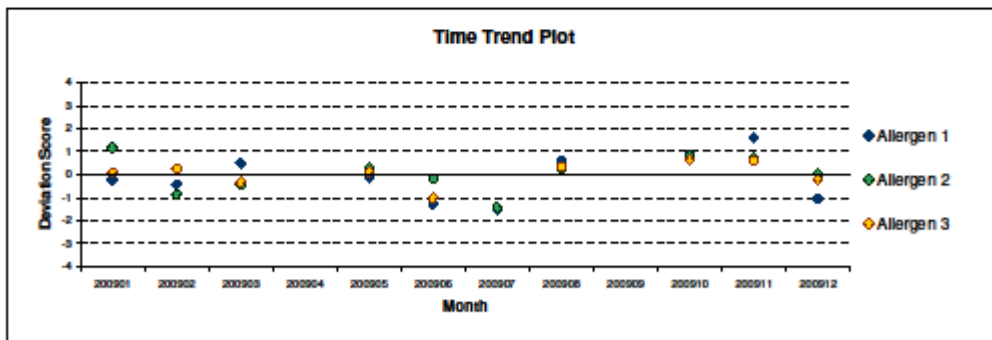
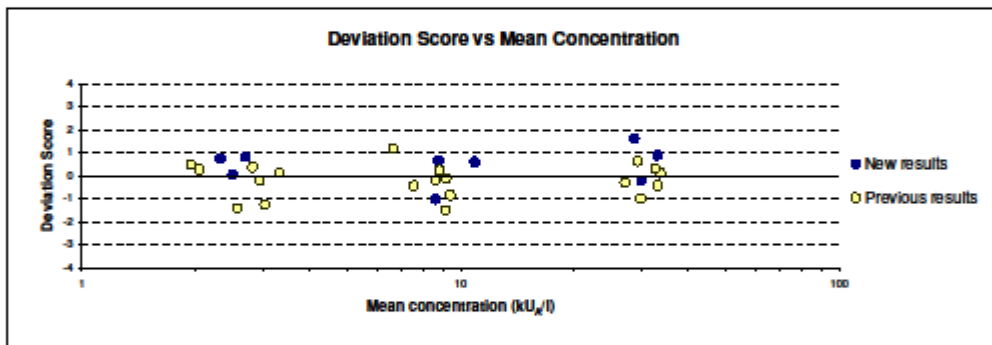
Lab Code: 246 034
Time Period: January 2009 - December 2009
System: ImmunoCAP 100 (02879)



Your Result: 0



Your Result: 0.78



Number of observations: 29
Previous observations outside range: 0
No. of participating laboratories: 623

New observations outside range: 0

Report Date: 2010-01-04

Phadia