



Metodološki pristop opredelitve napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke

A methodological approach to the determination of predictive factors for the assessment of the degree of allergic reaction after an insect sting

Nika Jutraž,¹ Tanja Carli,^{1,2} Simona Perčič,³ Mitja Košnik,^{4,5} Andreja Kukec^{3,6}

Izvleček

Izhodišča: V svetu so opravili manjše število raziskav, ki opisujejo povezanost med dejavniki tveganja in stopnjo alergijske reakcije po piku žuželke.

Metode: V epidemiološko presečno raziskavo, ki je potekala med oktobrom 2019 in majem 2020, smo vključili osebe, ki so bile zaradi pika žuželke v obdobju 2005 – 2015 (n=2100) obravnavane na Univerzitetni kliniki Golnik (klinika Golnik). Izdelali smo poseben vprašalnik in ga po navadni pošti vročili osebam ciljne populacije. Iz vrnjenih vprašalnikov smo pripravili dve podatkovni bazi: prva – bolniki, obravnavani zaradi pika ose (n=237), druga – bolniki, obravnavani zaradi pika čebele (n=179). Za analizo povezanosti med opazovanimi pojavi smo uporabili Pearsonov hi-kvadrat test.

Rezultati: Ocenjena prevalenca približno enake in blažje alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri osebah, ki so bile obravnavane zaradi pika čebele, je 95,1 %, pri 4,9 % je bila alergijska reakcija hujša. Pri teh se je kot statistično pomemben dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo po piku žuželke izkazala pozitivna družinska anamneza. Pri osebah, ki so bile obravnavane zaradi pika ose, jih je 94,9 % ob ponovnem piku doživelo blažjo ali približno enako alergijsko reakcijo, 5,3 % pa hujšo. Nakazuje se višja prevalenca hujše alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri osebah ženskega spola, v starostnih skupinah 21–40 let ter ≥ 61 let. Prevalenca blažje reakcije po ponovnem piku čebele je višja pri osebah, ki se ukvarjajo s čebelarjenjem ali živijo v bližini čebelnjaka.

Zaključek: Pri osebah, ki so doživeli pik čebele, je pozitivna družinska anamneza statistično pomemben dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem piku.

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, Slovenija

³ Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, Slovenija

⁴ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

⁵ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁶ Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Andreja Kukec, e: andreja.kukec@mf.uni-lj.si

Ključne besede: kožekrilci; alergija; vprašalnik; klinična medicina; javno zdravje

Key words: hymenoptera; allergy; questionnaire; clinical medicine; public health

Prispelo / Received: 31. 5. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 20. 11. 2022

Citirajte kot/Cite as: Nika Jutraž N, Carli T, Perčič S, Košnik M, Kukec A. Metodološki pristop opredelitve napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku žuželke. Zdrav Vestn. 2023;92(3–4):114–24. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3372>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Background: A small number of studies have been conducted worldwide describing an association between risk factors and the degree of allergic reaction after an insect sting.

Methods: A cross-sectional study was conducted using a questionnaire and sent to all individual patients treated at the University Clinic Golnik (Clinic Golnik) due to an insect sting in the period between 2005 and 2015 (n=2100). A final database (n=416) was prepared according to the exclusion criteria and divided into two smaller ones: a) patients treated for wasp stings (n=237), b) patients treated for bee stings (n=179). Pearson's chi-squared test was used for the statistical analysis.

Results: An estimated prevalence of approximately the same and milder allergic reaction after an insect re-sting was 95.1% in subjects treated for bee stings, while the prevalence of severe allergic reaction was 4.9%. A positive family history in individuals who were treated for bee stings represents a statistically significant risk factor ($p \leq 0.05$) for a severe allergic reaction after an insect re-sting. The prevalence of severe allergic reactions after an insect re-sting is higher in females, in the age groups 21–40 and ≥ 61 years. The prevalence of milder reactions after bee stings is higher in individuals engaged in beekeeping or living near an apiary.

Conclusions: We determined that a positive family history in individuals who experienced bee stings was a statistically significant risk factor for a more severe allergic reaction after re-sting.

1 Uvod

Alergija za pik žuželke sodi med najpogostejše takojšnje preobčutljivostne reakcije tipa I, ki jih posredujejo protitelesa IgE, in je najpogostejši vzrok anafilaksije pri odraslih ter drugi najpogostejši vzrok anafilaksije pri otrocih (1-3). Kljub visoki prevalenci je smrtnost pri osebah z znano alergijo za pik žuželke ocenjena na manj kot 0,001 %. Tisti z že znano alergijo so v večji meri bolj ozaveščeni in imajo pri sebi zdravila za samopomoč. Približno 60 % smrtnih primerov zaradi pika žuželke naj bi bilo po prvi alergijski reakciji (3). Po ocenah v Evropi zaradi pika žuželke umre okoli 200 ljudi na leto (4).

Lokalna alergijska reakcija (velika lokalna reakcija, VLR) se kaže z oteklino na mestu pika s premerom nad 10 cm in traja več kot 24 ur, v povprečju 7 dni (1,2,5). Sistemske alergijske reakcije (SAR) posredujejo protitelesa IgE (1,5,6). Kažejo se z urtikarijo, angioedemom ali anafilaksijo.

Temelj diagnosticiranja po piku kožekrilca (v našem geografskem okolju so to predvsem čebele, ose in sršeni) je podrobna anamneza, senzibilizacijo pa potrdimo z vbodnimi ali intradermalnimi kožnimi testi, določenjem specifičnih IgE (sIgE) v serumu ali s testom aktiviranja bazofilcev (*angl.* Basophile activation test, BAT) (1,7-9).

Zdravljenje je odvisno od stopnje alergijske reakcije. V osnovi je usmerjeno k stabiliziranju bolnika ter preprečevanju ponovnih težjih alergijskih reakcij (1,2,6,10,11). Pri osebah, ki so imele težjo SAR,

ponovne reakcije preprečujemo s specifično imunoterapijo s strupi kožekrilcev (SIT) (2,7,12-14). SIT s strupom žuželke popolno zaščiti pred SAR v 77–84 % za čebelji strup in v 91–96 % za osji strup (14).

Poznani dejavniki tveganja za senzibilizacijo so:

- a. **izpostavljenost:** prevalenca SAR je večja tako pri čebelarjih in njihovih družinskih članih, vendar tudi pri drugih populacijskih skupinah, ki so zaradi narave dela (npr. vrtnarji, kmetje, gasilci, delavci v zunanem (naravnem) okolju) ali prostočasnih aktivnostih (npr. delo na vrtu, plavanje, kolesarjenje, igranje golfa, motoristi) (15) bolj izpostavljene pikom kožekrilcev. Pomemben dejavnik je tudi geografska lega – na Švedskem so ljudje manj izpostavljeni kožekrilcem in je zato stopnja senzibilizacije nižja v primerjavi z drugimi evropskimi državami (16,17).
- b. **pogostost pikov:** raziskave so pokazale, da je pri čebelarjih tveganje za senzibilizacijo obratnosorazmerno s številom pikov v enem letu; število pikov, manjše od 50, lahko poveča tveganje za SAR po ponovnem piku (18), medtem ko večje število pikov (> 50–100) lahko povzroči toleranco in deluje zaščitno (16,18-21).
- c. **senzibilizacija brez simptomov:** senzibilizacija za strup kožekrilcev, ki poteka brez simptomov, je dejavnik tveganja za prvo težjo SAR ali smrt po ponovnem piku kožekrilca; verjetnost za tak potek je 17 % (9,22).

Poznani dejavniki tveganja, ki vplivajo na stopnjo alergijske reakcije po piku kožekrilca:

- a. **etiologija pika:** več avtorjev opisuje tveganje za hujšo alergijsko reakcijo pri osebah z alergijo za strup ose kot pri tistih z alergijo za strup čebele (2,3).
- b. **spol:** večina raziskav sicer opisuje višjo prevalenco pikov žuželk pri moškem spolu, kar avtorji pripisujejo večji izpostavljenosti (2-4,16,17), čeprav se je v nekaterih raziskavah kot pomemben dejavnik tveganja za težo SAR izkazal ženski spol – domnevno zaradi vpliva spolnih hormonov (16,19,23).
- c. **starost:** starejši od 45 let večkrat reagirajo s SAR kot tisti, ki so stari med 20 in 45 let; pri slednjih je najverjetneje vzrok temu zmanjšana raven cIgE, pri starejših pa prisotnost pridruženih bolezni (3,4,16-19,24,25); velja pa tudi, da mlajši od 20 let, predvsem moški, večkrat reagirajo s SAR v primerjavi s tistimi, starimi med 20 in 45 let. Te razlike avtorji pripisujejo drugačnemu imunskemu odzivu pri mlajših in večji izpostavljenosti pikom (16,18).
- d. **antihipertenzivna zdravila in pridružene bolezni srca in ožilja:** pojavnost resnejših alergijskih reakcij se poveča ob sočasnem jemanju zaviralcev angiotenzin pretvarajočega encima (*angl.* Angiotensin – converting enzyme, ACE) ali blokatorjev receptorjev beta in se ob kombinaciji še poveča; pri tem ostaja odprto vprašanje, ali je pravi dejavnik tveganja jemanje antihipertenzivnih zdravil ali so to v osnovi pridružene bolezni srca in ožilja. Za zdaj več raziskav predlaga povezanost med tovrstnimi boleznimi in preobčutljivostjo za pik žuželke (2,3,25).
- e. **atopija:** v eni od raziskav so ugotovili, da je atopija v pomembno večji meri prisotna pri ljudeh z anamnezo SAR v primerjavi s tistimi z anamnezo VLR (26). Tveganje za SAR je 4-krat večje pri čebelarjih z atopijo kot pri tistih brez nje (22).
- f. **sistemska mastocitoza:** pri bolnikih s sistemsko mastocitozo je pogostejša alergija za pik žuželke, pri čemer je tveganje za SAR večje – kar 30–50 % bolnikov z mastocitozo naj bi doživelo anafilaksijo po piku kožekrilca (3,4,14,27).
- g. **koncentracija cIgE in sIgE:** nižja koncentracija cIgE in višja koncentracija sIgE sta bili v več raziskavah ovrednoteni kot dejavnika tveganja za težjo SAR (25,28). Povezanost zaenkrat ni dokazana, saj na rezultate lahko vpliva starost oseb. Koncentracije cIgE ali sIgE tako ne moremo vrednotiti kot samostojna dejavnika tveganja (3,25).
- h. **anamneza VLR:** osebe z VLR imajo po ponovnem piku največkrat enako težko alergijsko reakcijo; tve-

ganje za SAR po ponovnem piku je 4–10 % (2,22).

- i. **anamneza SAR:** prebolela SAR je pomemben dejavnik tveganja za pojav ponovne SAR; v eni od raziskav so ugotovili, da je ta verjetnost 40–60 % (25). Francuzik in sodelavci so v raziskavi na podlagi podatkov EAR (*angl.* European Anaphylaxis Registry) ugotovili, da je bila v 10,2 % naslednja SAR hujša od prejšnje, v 72,9 % pa je bila le-ta njej podobna (25).
- j. **čas od prejšnjega toleriranega pika do ponovnega pika:** krajši časovni interval (krajši od dveh mesecev) med dvema pikoma poveča tveganje za SAR po ponovnem piku (za 58 %) (16,18).

Doslej so v svetu izvedli manjše število raziskav, ki so ocenjevale povezanost med dejavniki tveganja in stopnjo alergijske reakcije po piku žuželke. Od tega je bilo nekaj prospektivnih (8,9,22,25) in nekaj retrospektivnih raziskav (4,17-19). Namen naše raziskave je opredeliti dejavnike tveganja za oceno resnosti ponovne alergijske reakcije na izbranem vzorcu oseb z alergijsko reakcijo po piku žuželke. Glede na namen smo si zastavili dva cilja: 1. oceniti prevalenco stopnje ponovne alergijske reakcije po piku žuželke in prevalenco opazovanih dejavnikov tveganja ter 2. oceniti povezanost med alergijsko reakcijo po piku žuželke in opazovanimi dejavniki tveganja.

2 Metode

2.1 Zasnova in obdobje raziskave

Presečno raziskavo smo izvedli v obdobju od oktobra 2019 do maja 2020 na geografskem območju Republike Slovenije (RS). Ta raziskava je del večje raziskave, v katero so vključeni vsi, ki so bili med letoma 1995 in 2015 obravnavani na kliniki Golnik zaradi SAR po piku kožekrilca. Protokol in metodologijo raziskave je odobrila Komisija za medicinsko etiko RS (številka 150/09/13, akademska raziskava).

2.2 Opazovana populacijska skupina

V raziskavo smo vključili osebe z alergijo po piku žuželke, ki so bili obravnavani na kliniki Golnik v obdobju med letoma 2005 in 2015 (n=2100). Pri vključitvi smo upoštevali naslednja merila: pik žuželke (čebele ali ose) in starost (≥ 18 let). Izključili smo tiste (n=7), ki so ob prvi obravnavi na kliniki Golnik v anamnezi navedli tako pik ose kot čebele, ter tiste, ki so v obdobju opazovanja prejeli SIT za strup kožekrilcev.

2.3 Zbiranje epidemioloških podatkov

Za namen raziskave smo na podlagi znanstvene in strokovne literature pripravili poseben vprašalnik. Pri oblikovanju so sodelovali strokovnjaki s področja klinične medicine in javnega zdravja. Vsebinsko razumljivost vprašalnika smo preverili s pilotno raziskavo na manjšem vzorcu ($n=24$) zdravih prostovoljcev. Vse predloge oz. dopolnitve smo proučili in jih po presoji vključili v končni vprašalnik, ki ga je sestavljajo 15 vprašanj zaprtega in odprtega tipa. Vprašalnik smo po pošti vročili na domači naslov, skupaj s pojasnilom o raziskavi, obrazcem o zavestni in svobodni privolitvi po poučitvi in kuverto z naslovom pošiljatelja. Vrnjene in izpolnjene vprašalnike smo zbrali in pregledali na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) ter Katedri za javno zdravje Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (UL MF KJZ). Vsebinska veljavnost vprašalnika je opisana v članku Perčič s sodelavci (29).

2.4 Priprava podatkov

V okviru pilotne analize podatkov smo v programu Microsoft Excel (verzija 2010) pripravili podatkovno bazo, ki jo je sestavljajo 539 vrnjenih vprašalnikov. Manjkajoče podatke smo pridobili iz podatkovne baze BIRPIS ali po telefonskem pogovoru. Iz končne analize smo izključili vprašalnike z manjkajočimi odgovori, katerih ni bilo moč pridobiti v bazi BIRPIS ali po telefonu, in tiste, ki so v obdobju opazovanja prejeli SIT za strup kožekrilcev. Končna podatkovna baza, pripravljena za statistično analizo, je vsebovala 416 enot (oseb). Za potrebe le-te smo osnovno podatkovno bazo razdelili na dve manjši: prva je vključevala osebe, ki so bile na kliniki Golnik obravnavane zaradi pika ose ($n=237$), druga pa tiste, ki so bili na kliniki Golnik obravnavani zaradi pika čebele ($n=179$).

Za potrebe analize povezanosti med opazovanimi pojavi smo oblikovali naslednje spremenljivke: spol (ženski; moški), starost (pod 20 let; 21 do 40 let; 41 do 60 let; 61 let in več), zdravljenje z imunoterapijo (opisna spremenljivka iz vprašanja »Če vam je zdravnik predpisal imunoterapijo in niste prišli, vas prosimo, da napišete, zakaj niste prišli«), ponovni pik čebele (ne; da), ponovni pik ose (ne; da), število ponovnih pikov čebele (1 do 2 ponovna pika; več kot 2 ponovna pika), število ponovnih pikov ose (1 do 2 ponovna pika; več kot 2 ponovna pika), samoocena alergijske reakcije po ponovnem pik čebele (ni bilo reakcije; I. in II. stopnja SAR po piku kožekrilca, opredeljeni po Müllerju; III. in IV. stopnja SAR po piku kožekrilca, opredeljeni po Müllerju; VLR),

samoocena alergijske reakcije po ponovnem pik ose (ni bilo reakcije; I. in II. stopnja SAR po piku kožekrilca, opredeljeni po Müllerju; III. in IV. stopnja SAR po piku kožekrilca, opredeljeni po Müllerju; VLR), teža oz. stopnja reakcije po ponovnem pik (blažja; približno enaka; hujša), čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika (manj kot 2 meseca; več kot dva meseca), uporaba tablete za samopomoč (ne; da), uporaba injekcije adrenalina (ne; da), družinska anamneza – ali ima kdo v družini alergijo za pik ose, sršena ali čebele (ne, da), okolje (mesto; podeželje), čebelarjenje (ne; da), bližina čebelnjaka (ne; da), kmečka opravila (ne; da).

2.5 Statistična analiza

Za opazovani izid smo opredelili težo alergijske reakcije po ponovnem pik, pojasnjevalne dejavnike pa razdelili v naslednje skupine: piki in alergijske reakcije (ponovni pik ose, ponovni pik čebele, čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika), lastnosti posameznika (spol, starost), družina in okoljski dejavniki (družinska anamneza, okolje, čebelarjenje, bližina čebelnjaka, kmečka opravila), terapija (uporaba tablete za samopomoč, uporaba injekcije adrenalina).

Spremenljivke "zdravljenje s SIT", "samoocena alergijske reakcije po ponovnem pik čebele/ose" in "čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika" smo prikazali opisno.

Za vsako opazovano spremenljivko smo izračunali deleže (prevalenčne deleže) in jih predstavili v obliki tabele. Vsako kategorijo spremenljivke smo delili z vsoto vrednosti vseh kategorij. Prevalenčni delež kategorije smo označili z N_{KAT}/N_{CEL} in ga podali kot absolutno frekvenco ter kot delež (%).

Za statistično analizo med opazovanimi pojavi smo uporabili univariatne metode, za testiranje razlik med opazovanimi spremenljivkami pa Pearsonov hi-kvadrat test (*angl.* Pearson's Chi-squared test). Statistično značilnost rezultatov smo vrednotili pri $p \leq 0,05$. Analiza je bila opravljena v statističnem programu IBM SPSS (verzija 25).

3 Rezultati

3.1 Opis vzorca in odzivnost na raziskavo

Od 2100 opazovanih preiskovancev smo z vprašalniki pridobili podatke 539 oseb. Odzivnost na raziskavo je bila 25,67 % ($n=539/2100$). Za potrebe statistične analize smo, ob upoštevanju izključitvenih meril, pripravili končno podatkovno bazo, ki je vključevala 416 oseb.

3.2 Rezultati oseb, ki so bili na kliniki Golnik obravnavani zaradi pika ose

3.2.1 Opisna analiza

Iz vprašalnika pridobljena samoocena ponovnega pika glede na stopnje alergijske reakcije po Müllerju je: od 237 oseb, ki so poročale o stopnji alergijske reakcije, jih je 133 (56,4 %) navedlo, da po ponovnem piku niso imeli alergijske reakcije, 37 (15,7 %) jih je poročalo o I. in II. stopnji, 20 (8,5 %) pa o III. in IV. stopnji alergijske reakcije. 46 (19,5 %) oseb je po piku navedlo VLR. 95

(34,8 %) oseb ni poročalo o ponovnem piku ose.

Čas, ki je minil od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika, smo za potrebe statistične analize obravnavali podrobneje. Od 237 oseb, ki so poročale o pretečenem času med pregledom in ponovnim pikom, jih je 88 (37,1 %) poročalo, da je minilo manj kot dva meseca, 5 (2,1 %) jih je ponovni pik doživel dva meseca do eno leto po pregledu, 67 (28,3 %) eno do tri leta po pregledu, 77 (32,4 %) pa več kot tri leta po pregledu. **Tabela 1** prikazuje prevalenco stopnje alergijske reakcije in dejavnike tveganja za senzibilizacijo ter težo oz. stopnjo alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih,

Tabela 1: Prevalenca stopnje alergijske reakcije in dejavniki tveganja za senzibilizacijo in stopnjo alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika ose (n=237).

Opazovani izid	Kategorije	N _{CEL}	N _{KAT} /N _{CEL} (%)
Teža oz. stopnja alergijske reakcije po ponovnem piku	blažja	150	90/150 (60,0 %)
	približno enaka		52/150 (34,7 %)
	hujša		8/150 (5,3 %)
Dejavniki tveganja za senzibilizacijo			
Okolje	podeželje	237	148/237 (62,4 %)
	mesto		89/237 (37,6 %)
Čebelarjenje	ne	237	232/237 (97,9 %)
	da		5/237 (2,1 %)
Bližina čebelnjaka	ne	236	213/236 (90,3 %)
	da		23/236 (9,7 %)
Kmečka opravila	ne	237	172/237 (72,6 %)
	da		65/237 (27,4 %)
Dejavniki tveganja za težo alergijske reakcije			
Ponovni pik ose	1 – 2 ponovna pika	142	99/142 (69,7 %)
	več kot 2 ponovna pika		43/142 (30,3 %)
Spol	ženski	237	141/237 (59,5 %)
	moški		96/237 (40,5 %)
Starost	1 – 20 let	231	19/231 (8,2 %)
	21 – 40 let		75/231 (32,5 %)
	41 – 60 let		104/231 (45,0 %)
	61 let in več		33/231 (14,3 %)
Čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika	več kot 2 meseca	151	148/151 (98,0 %)
	manj kot 2 meseca		3/151 (2,0 %)
Družinska anamneza	ne	236	185/236 (78,4 %)
	da		51/236 (21,6 %)
Uporaba tablete za samopomoč	ne	237	122/237 (51,5 %)
	da		115/237 (48,5 %)
Uporaba injekcije adrenalina	ne	237	229/237 (96,6 %)
	da		8/237 (3,4 %)

Legenda: N_{KAT}/N_{CEL} (%) – delež pripadajoč posamezni kategoriji glede na celotni vzorec opazovancev.

Tabela 2: Analiza povezanosti med opazovanim izidom in opazovanimi pojasnjevalnimi dejavniki tveganja za oceno stopnje alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika ose (n=237).

Opazovani izid	Kategorije	Teža oz. stopnja alergijske reakcije po ponovnem piku			p vrednost (Hi-kvadrat test)
		blažja	približno enaka	hujša	
Dejavniki tveganja za senzibilizacijo					
Okolje	podeželje mesto	57/96 (59,4 %) 33/55 (60,0 %)	34/96 (35,4 %) 19/55 (34,5 %)	5/96 (5,2 %) 3/55 (5,5 %)	0,993
Čebelarjenje	ne da	86/146 (58,9 %) 4/5 (80,0 %)	52/146 (35,6 %) 1/5 (20,0 %)	8/146 (5,5 %) 0/5 (0,0 %)	0,615
Bližina čebelnjaka	ne da	79/135 (58,5 %) 11/16 (68,8 %)	48/135 (35,6 %) 5/16 (31,3 %)	8/135 (5,9 %) 0/16 (0,0 %)	0,529
Kmečka opravila	ne da	62/102 (60,8 %) 28/49 (57,1 %)	34/102 (33,3 %) 19/49 (38,8 %)	6/102 (5,9 %) 2/49 (4,1 %)	0,757
Dejavniki tveganja za težo oz. stopnjo alergijske reakcije					
Ponovni pik ose	1 – 2 ponovna pika več kot 2 ponovna pika	58/99 (60,0 %) 28/43 (26,0 %)	33/99 (33,3 %) 15/43 (34,9 %)	8/99 (8,1 %) 0/43 (0,0 %)	0,157
Spol	ženski moški	47/83 (56,6 %) 43/68 (63,2 %)	29/83 (34,9 %) 24/68 (35,3 %)	7/83 (8,4 %) 1/68 (1,5 %)	0,158
Starost	1 – 20 let 21 – 40 let 41 – 60 let 61 let in več	6/12 (50,0 %) 28/47 (59,6 %) 41/68 (60,3 %) 13/21 (61,9 %)	6/12 (50,0 %) 16/47 (34,0 %) 24/68 (35,3 %) 6/21 (28,6 %)	0/12 (0,0 %) 3/47 (6,4 %) 3/68 (4,4 %) 2/21 (9,5 %)	0,839
Čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika	več kot 2 meseca manj kot 2 meseca	89/148 (60,1 %) 1/3 (33,3 %)	51/148 (34,5 %) 2/3 (66,7 %)	8/148 (5,4 %) 0/3 (0,0 %)	0,500
Družinska anamneza	ne da	70/114 (61,4 %) 20/37 (54,1 %)	38/114 (33,3 %) 15/37 (40,5 %)	6/114 (5,3 %) 2/37 (5,4 %)	0,716
Uporaba tablete za samopomoč	ne da	26/36 (72,2 %) 64/115 (55,7 %)	8/36 (22,2 %) 45/115 (39,1 %)	2/36 (5,6 %) 6/115 (5,2 %)	0,174
Uporaba injekcije adrenalina	ne da	90/143 (62,9 %) 0/8 (0,0 %)	48/143 (33,6 %) 5/8 (62,5 %)	5/143 (3,5 %) 3/8 (37,5 %)	< 0,001

ki so bili na kliniki Golnik obravnavani zaradi prvega pika ose. Tabela 2 prikazuje analizo povezanosti med opazovanim izidom in opazovanimi pojasnjevalnimi dejavniki tveganja za oceno stopnje alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih, ki so bili na kliniki Golnik obravnavani zaradi prvega pika ose.

3.3 Rezultati pri osebah, ki so bile na kliniki Golnik obravnavane zaradi pika čebele

3.3.1 Opisna analiza

Iz vprašalnika pridobljena samoocena ponovnega

pika glede na stopnje alergijske reakcije po Müllerju je, kot sledi: od 177 oseb, ki so poročale o stopnji alergijske reakcije, jih je 83 (46,9 %) navajalo, da po ponovnem piku niso imeli alergijske reakcije, 29 (16,4 %) jih je poročalo o I. in II. stopnji, 16 (9,0 %) (27,7 %) pa o III. in IV. stopnji alergijske reakcije. 49 (27,7 %) oseb je po piku navedlo VLR. 78 (34,6 %) oseb ni poročalo o ponovnem piku čebele.

Čas, ki je minil od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika, smo za potrebe statistične analize obravnavali podrobneje. Od 123 oseb, ki so poročale o pretečenem času med pregledom in ponovnim pikom, so 3 (2,4 %) navajale, da je minilo manj kot 2 meseca,

21 (17,1 %) jih je ponovni pik doživelo 2 meseca do 1 leto po pregledu, 45 (36,6 %) 1 do 3 leta po pregledu, 54 (43,9 %) pa več kot 3 leta po pregledu. **Tabela 3** prikazuje prevalenco stopnje alergijske reakcije in dejavnike tveganja za senzibilizacijo ter stopnjo alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika čebele. **Tabela 4** prikazuje analizo povezanosti med opazovanim izidom in opazovanimi pojasnjevalnimi dejavniki tveganja pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika čebele.

4 Razprava

4.1 Glavne ugotovitve in primerjava s podobnimi raziskavami

Naša raziskava je kot prva v slovenskem prostoru ocenila prevalenco teže oz. stopnje ponovne alergijske reakcije po piku ose (blažja: 60 %, približno enaka: 34,9 %, hujša: 5,3 %) in čebele (blažja: 29,3 %, približno enaka: 65,9 %, hujša: 4,9 %). Pri tem je prevalenca teže oz. stopnje ponovne alergijske reakcije po piku čebele

Tabela 3: Prevalenca teže oz. stopnje alergijske reakcije in dejavniki tveganja za senzibilizacijo in težo oz. stopnjo alergijske reakcije po ponovnem piku žuželke pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika čebele (n=179).

Opazovani izid	Kategorije	N _{CEL}	N _{KAT} /N _{CEL} (%)
Teža alergijske reakcije po ponovnem piku	blažja	123	36/123 (29,3 %)
	približno enaka		81/123 (65,8 %)
	hujša		6/123 (4,9 %)
Dejavniki tveganja za senzibilizacijo			
Okolje	podeželje mesto	179	122/179 (68,2 %) 57/179 (31,8 %)
Čebelarjenje	ne da	178	132/178 (74,2 %) 46/178 (25,8 %)
Bližina čebelnjaka	ne da	179	117/179 (65,4 %) 62/179 (34,6 %)
Kmečka opravila	ne da	179	113/179 (63,1 %) 66/179 (36,9 %)
Dejavniki tveganja za težo alergijske reakcije			
Ponovni pik čebele	1 – 2 ponovna pika več kot 2 ponovna pika	101	52/101 (51,5 %) 49/101 (48,5 %)
Spol	ženski moški	179	100/179 (55,9 %) 79/179 (44,1 %)
Starost	1 – 20 let	172	10/172 (5,8 %)
	21 – 40 let		58/172 (33,7 %)
	41 – 60 let		79/172 (45,9 %)
	61 let in več		25/172 (14,5 %)
Čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika	več kot 2 meseca manj kot 2 meseca	123	120/123 (97,6 %) 3/123 (2,4 %)
Družinska anamneza	ne da	179	136/179 (76,0 %) 43/179 (24,0 %)
Uporaba tablete za samopomoč	ne	179	98/179 (54,7 %)
	da		81/179 (45,3 %)
Uporaba injekcije adrenalina	ne	179	177/179 (98,9 %)
	da		2/179 (1,1 %)

Legenda: N_{KAT}/N_{CEL} (%) – delež pripadajoč posamezni kategoriji glede na celotni vzorec opazovancev.

Tabela 4: Analiza povezanosti med opazovanim izidom in opazovanimi pojasnjevalnimi dejavniki tveganja pri tistih, ki so se na kliniki Golnik obravnavali zaradi prvega pika čebele (n=179).

Opazovani izid	Kategorije	Teža oz. stopnja alergijske reakcije po ponovnem piku			p vrednost (Hi-kvadrat test)
		blažja	približno enaka	hujša	
Dejavniki tveganja za senzibilizacijo					
Okolje	podeželje mesto	30/91 (33 %) / 6/32 (18,8 %)	57/91 (62,6 %) / 24/32 (75,0 %)	4/91 (4,4 %) / 2/32 (6,3 %)	0,309
Čebelarjenje	ne	25/84 (29,8 %)	54/84 (64,3 %)	5/84 (6,0 %)	0,688
	da	11/39 (28,2 %)	27/39 (69,2 %)	1/39 (2,6 %)	
Bližina čebelnjaka	ne	20/73 (27,4 %)	48/73 (65,8 %)	5/73 (6,8 %)	0,439
	da	16/50 (32,0 %)	33/50 (66,0 %)	1/50 (2,0 %)	
Kmečka opravila	ne	19/70 (27,1 %)	46/70 (65,7 %)	5/70 (7,1 %)	0,375
	da	17/53 (32,1 %)	35/53 (66,0 %)	1/53 (1,9 %)	
Dejavniki tveganja za težo oz. stopnjo alergijske reakcije					
Ponovni pik čebele	1 – 2 ponovna pika	15/52 (28,8 %)	35/52 (67,3 %)	2/52 (3,8 %)	0,652
	več kot 2 ponovna pika	13/49 (26,5 %)	32/49 (65,3 %)	4/49 (8,2 %)	
Spol	ženski	20/71 (28,2 %)	46/71 (64,8 %)	5/71 (7,0 %)	0,425
	moški	16/52 (30,8 %)	35/52 (67,3 %)	1/52 (1,9 %)	
Starost	1 – 20 let	3/6 (50,0 %)	3/6 (50,0 %)	0/6 (0,0 %)	0,371
	21 – 40 let	12/40 (30 %)	24/40 (60,0 %)	4/40 (10,0 %)	
	41 – 60 let	19/59 (32,2 %)	39/59 (66,1 %)	1/59 (1,7 %)	
	61 let in več	2/14 (14,3 %)	11/14 (78,6 %)	1/14 (7,1 %)	
Čas od pregleda na kliniki Golnik do ponovnega pika	več kot 2 meseca	36/120 (30,0 %) / 0/3 (0,0 %)	78/120 (65,0 %) / 3/3 (100,0 %)	6/120 (5,0 %) / 0/3 (0,0 %)	0,451
	manj kot 2 meseca				
Družinska anamneza	ne	23/92 (25,0 %)	66/92 (71,7 %)	3/92 (3,3 %)	0,046
	da	13/31 (41,9 %)	15/31 (48,4 %)	3/31 (9,7 %)	
Uporaba tablete za samopomoč	ne	8/44 (18,2 %)	36/44 (81,8 %)	0/44 (0,0 %)	0,012
	da	28/79 (35,4 %)	45/79 (57,0 %)	6/79 (7,6 %)	
Uporaba injekcije adrenalina	ne	35/121 (28,9 %)	81/121 (66,9 %)	5/121 (4,1 %)	0,006
	da	1/2 (50,0 %)	0/2 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)	

podobna ugotovitvam raziskav za geografsko območje osrednje Evrope (približno enaka: 72,9 %, hujša: 10,2 %) (25), ki ima v večji meri podobne podnebne razmere kot Slovenija. Za razliko od izsledkov tujih raziskav (2,22,25,26) je naša raziskava pokazala višji delež blažjih alergijskih reakcij in nižji delež približno enakih alergijskih reakcij po piku ose, kar pripisujemo samo-oceni teže oz. stopnje alergijske reakcije. Ocenjujemo tudi, da je nizka prevalenca hujše alergijske reakcije po piku žuželke posledica dejstva, da je bil delež oseb z dejansko hujšo alergijsko reakcijo izključen iz analize, saj so bili napoteni v nadaljnjo obravnavo - desenzibilizacijo s specifično imunoterapijo. Ocena prevalence ponovnih pikov žuželke iste vrste je nadalje pokazala,

da je prevalenca več kot dveh ponovnih pikov višja pri tistih, ki so bili obravnavani zaradi pika čebele. Vzrok temu je verjetno delež oseb, ki se ukvarjajo s čebelarjenjem, za katere je značilna večja izpostavljenost pikom čebel v primerjavi s splošno populacijo (15). V naši raziskavi je izmed 46 oseb, ki se ukvarjajo s čebelarjenjem, 35 (76,1 %) poročalo o ponovnem piku čebele. Več raziskav (16,18-21) opisuje povezanost med večjim številom ponovnih pikov čebele in blažjo alergijsko reakcijo zaradi razvoja tolerance. Tega v naši raziskavi nismo ugotovili, domnevno zaradi majhnega vzorca čebelarjev (n=39/123).

Iz literature je nadalje znano, da je čas ponovnega pika, ki je krajši od dveh mesecev, dejavnik tveganja za

hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik (16,18). Tudi tega v naši raziskavi nismo potrdili, najverjetneje zaradi majhnosti opazovanega vzorca in s tem povezanega števila oseb, ki so doživeli ponovni pik v manj kot dveh mesecih ($n=3$).

V skladu z izsledki tujih raziskav (16,19,23) smo potrdili, da je ženski spol dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik (8,4 % pri obravnavanih zaradi pika ose, in 7,0 % pri obravnavanih zaradi pika čebele). Opredelitev ženskega spola kot dejavnika tveganja za SAR ne preseneča; iz literature je namreč znano, da je ženski spol dejavnik tveganja tudi za druge bolezni, ki potekajo po mehanizmu takojšnje preobčutljivostne reakcije tipa 1 (30). Na celični ravni to potrjuje prisotnost androgenih receptorjev na humanih mastocitih, pri čemer naj bi bili estrogini zadolženi za spodbujanje od IgE odvisnega aktiviranja mastocitov (31).

Po starostni strukturi je bila prevalenca pikov in alergijskih reakcij najvišja pri osebah, starih 41 – 60 let, in osebah, starih 21 – 40 let, kar zrcali delovno aktivno populacijo, ki je z aktivnostimi zunaj bodisi poklicno bodisi prostočasno bolj izpostavljena pikom žuželk.

Kot dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo sta izstopali starostni skupini od 21 do 40 let ter 61 let in več. Več raziskav ugotavlja podobno za starostno skupino 61 let in več, kjer opisujejo hujše SAR pri starejših zaradi pridruženih bolezni in jemanja nekaterih zdravil (3,4,17,19,24,25). Tudi v tem primeru je v naši raziskavi vzorec oseb s hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik premajhen za verodostojne zaključke.

Za pomemben dejavnik tveganja za alergijsko reakcijo po pik žuželke se je izkazala družinska anamneza alergije za pik ose, sršena ali čebele. Pri osebah, obravnavanih zaradi pika čebele, je v 9,7 % dejavnik tveganja za hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik, rezultat je statistično značilen ($p \leq 0,05$). Ta dejavnik je v tujih raziskavah slabo raziskan; med genetskimi dejavniki je največkrat omenjena atopija, za katero pa v naši raziskavi nismo imeli podatka. Iz literature je znano, da je atopija dejavnik tveganja za hujšo SAR (8,16,17,20-22,26).

Večina oseb iz obeh opazovanih skupin živi na podeželju, kar je skladno s podatki iz literature, ki bivanje na podeželju povezuje z večjo izpostavljenostjo pikom (15).

Čebelarjenje in bližina čebelnjaka sta dejavnika, ki sta opisana v literaturi in pomembno vplivata na izpostavljenost in s tem na prevalenco alergijske reakcije po pik čebele (15). Rezultati nakazujejo nižjo prevalenco hujše alergijske reakcije pri tistih, ki se ukvarjajo s čebelarjenjem, in tistih z domom v bližini čebelnjaka.

Podobno kažejo izsledki tujih raziskav, ki opisujejo razvoj tolerance in blažje alergijske reakcije pri čebelarjih (18,20,32,33). Pomembno je poudariti, da je vzorec posameznikov s hujšo alergijsko reakcijo v naši raziskavi premajhen za verodostojnost zaključkov.

Delež posameznikov, ki se ukvarjajo s kmečkimi opravili, je v obeh skupinah med 25 % in 40 %, kar potrjuje, da je ukvarjanje s kmečkimi opravili dejavnik tveganja za višjo prevalenco pikov žuželk. Povezanost med izpostavljenostjo in prevalenco je opisana tudi v literaturi (15).

Uporaba tablete za samopomoč je pri osebah, obravnavanih zaradi pika čebele, v 7,5 % povezana s hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik; razlika je statistično značilna. Uporaba injekcije adrenalina je v 37,5 % pri osebah, obravnavanih zaradi pika ose, in v 50,0 % pri osebah, obravnavanih zaradi pika čebele, povezana s hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik, razlika sta statistično značilni. Iz tega lahko sklepamo, da osebe s hujšo alergijsko reakcijo po ponovnem pik pogosteje vzamejo tablete za samopomoč ali uporabijo injekcijo adrenalina. Kljub statistično značilnih rezultatih je reprezentativni vzorec premajhen za podajanje verodostojnih zaključkov.

4.2 Prednosti in pomanjkljivosti naše raziskave

Pomemben znanstveni prispevek naše raziskave je multidisciplinaren pristop, preko katerega smo s specialisti javnega zdravja in alergologije zasnovali vprašalnik, ki zajema več pomembnih dejavnikov tveganja, povezanih s težo alergijske reakcije. Na drugi strani je večja pomanjkljivost naše raziskave osredinjenost na opazovanje bolnikov z blago izvorno reakcijo in subjektivnost pri izpolnjevanju vprašalnika, kar nam preprečuje sploševanje in oblikovanje verodostojnih zaključkov.

4.3 Pomen raziskave za klinično in javnozdravstveno medicino

Opredelitev dejavnikov tveganja za oceno stopnje alergijske reakcije po pik žuželke je lahko v pomoč zdravnikom v klinični praksi ter predstavlja priložnost za dopolnitev klinične obravnave in javnozdravstveno ozaveščanje oseb z alergijsko reakcijo po pik žuželke. Pri tem je ključno sodelovanje zdravnikov v klinični praksi s strokovnjaki s področja javnega zdravja.

5 Zaključek

Z raziskavo smo potrdili, da obstaja povezanost med družinsko anamnezo alergijske reakcije po piku ose, sršena ali čebele in težjo alergijsko reakcijo po ponovnem piku žuželke, nakazana je tudi povezanost med ženskim spolom ter hujšo alergijsko reakcijo po piku žuželke. Prav tako rezultati potrjujejo, da je v prihodnje smiselno raziskavo nadaljevati na večjem vzorcu pacientov. Dodano vrednost k epidemiološkim podatkom bi pomenila tudi vključitev laboratorijskih podatkov, ki se rutinsko zbirajo na kliniki Golnik (npr. kožni testi, sIgE, cIgE, BAT).

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Avtorji se iskreno zahvaljujemo vsem osebam za sodelovanje v raziskavi.

Uredniški komentar

Članek je nastal na podlagi nagrajene študentske Prešernove raziskovalne naloge v letu 2020/2021.

Literatura

- Košnik M. Imunsko pogojene bolezni. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, eds. *Interna medicina*. 6th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2022. pp. 1265-320.
- Ruëff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(5):445-51. DOI: [10.1097/ACI.0000000000000671](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000671) PMID: 32739977
- Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. 2020;75(3):535-45. DOI: [10.1111/all.13945](https://doi.org/10.1111/all.13945) PMID: 31194889
- Chapsa M, Roensch H, Langner M, Beissert S, Bauer A. Predictors of severe anaphylaxis in Hymenoptera venom allergy: the importance of absence of urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):72-7. DOI: [10.1016/j.anai.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.007) PMID: 32199978
- Helbling A, Müller UR. Allergic Reactions to Stinging and Biting Insects. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019. pp. 601-10.
- Košnik M, Marčun R, eds. *Dogovor o obravnavi anafilaksije*. Golnik: Bolnišnica Golnik; 2015. pp. 3-18.
- Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(6):244-58. DOI: [10.23822/EurAnnACI.1764-1489.113](https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.113) PMID: 31594296
- van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(2 Pt 1):151-9. DOI: [10.1016/0091-6749\(94\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90034-5) DOI: [10.1053/ai.1994.v94.a54889](https://doi.org/10.1053/ai.1994.v94.a54889) PMID: 8064067
- Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1635-43.e1. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.10.046](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.046) PMID: 24365141
- Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x) PMID: 16197464
- Australasian society of clinical immunology and allerga. Brookvale: ASCIA; 2021 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://allergy.org.au/>
- Confino-Cohen R, Melamed S, Goldberg A. Debilitating beliefs, emotional distress and quality of life in patients given immunotherapy for insect sting allergy. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(12):1626-31. DOI: [10.1046/j.1365-2222.1999.00656.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00656.x) PMID: 10594538
- Brzyski P, Cichocka-Jarosz E, Tobiasz-Adamczyk B. Theoretical validity and reliability of Vespide Quality of Life Questionnaire in Polish adolescents with Hymenoptera venom allergy. *Postepy Dermatol Alergol*. 2012;29(1):8-13.
- Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01959](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959) PMID: 31497015
- Ruëff F, Kroth J, Przybilla B. Risk factors in Hymenoptera venom allergy. *Allergol Select*. 2017;1(1):53-8. DOI: [10.5414/ALX01320E](https://doi.org/10.5414/ALX01320E) PMID: 30402602
- Perčič S, Kukec A, Košnik M. Opredelitev napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku čebele in ose pri odraslih – sistematični pregled literature. *Zdrav Vestn*. 2020;89(9–10):485-97. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2973](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2973)
- Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*. 1995;50(10):800-5. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1995.tb05052.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb05052.x) PMID: 8607561
- Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1994;49(10):894-6. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1994.tb00796.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00796.x) PMID: 7710003
- Richter AG, Nightingale P, Huissoon AP, Krishna MT. Risk factors for systemic reactions to bee venom in British beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2):159-63. DOI: [10.1016/j.anai.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.005) PMID: 21277518
- Annala IT, Annala PA, Mörsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(5):473-7. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\)63234-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63234-6) PMID: 9164360
- Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, Sorkun K, Kalyoncu AF. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):180-4. DOI: [10.1157/13094024](https://doi.org/10.1157/13094024) PMID: 17064646
- Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt 1):760-6. DOI: [10.1016/S0091-6749\(97\)70270-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70270-7) PMID: 9438483
- Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy*. 2011;66(10):1395-6. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2011.02659.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02659.x) PMID: 21635267
- Müller UR, Haeblerli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):606-10. DOI: [10.1016/j.jaci.2004.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.012) PMID: 15753911

25. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, Bilò MB, Cardona V, Christoff G, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):653-662.e9. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.008) PMID: [32585173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585173/)
26. Soyuyigit S, Arslan S, Caliskaner AZ. Investigation of the factors that determine the severity of allergic reactions to Hymenoptera venoms. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):116-22. DOI: [10.2500/aap.2019.40.4191](https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4191) PMID: [30819281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819281/)
27. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x) PMID: [18186813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18186813/)
28. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011;66(2):222-8. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2010.02470.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02470.x) PMID: [20880144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880144/)
29. Perčić S, Bojanić L, Košnik M, Kukec A. Natural History of the Hymenoptera Venom Sensitivity Reactions in Adults: study Design. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4319. DOI: [10.3390/ijerph19074319](https://doi.org/10.3390/ijerph19074319) PMID: [35409999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409999/)
30. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008;63(11):1418-27. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x) PMID: [18925878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18925878/)
31. Chen W, Beck I, Schober W, Brockow K, Effner R, Buters JT, et al. Human mast cells express androgen receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents. *Exp Dermatol*. 2010;19(3):302-4. DOI: [10.1111/j.1600-0625.2009.00969.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00969.x) PMID: [19758318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758318/)
32. de la Torre-Morin F, García-Robaina JC, Vázquez-Moncholí C, Fierro J, Bonnet-Moreno C. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23(3):127-32. PMID: [7572542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7572542/)
33. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):343-7. DOI: [10.1097/01.all.0000173783.42906.95](https://doi.org/10.1097/01.all.0000173783.42906.95) PMID: [15985817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985817/)