

# Prehrambeni čimbenici i status vitamina D u djece s atopijskim dermatitisom

---

Pejnović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:262388>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2017.

Petra Pejnović  
820/N

**PREHRAMBENI ČIMBENICI I  
STATUS VITAMINA D U DJECE S  
ATOPIJSKIM DERMATITISOM**

Rad je izrađen u Laboratoriju za znanost o prehrani na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Odjelu za kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb te na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice Zagreb, pod mentorstvom dr. sc. Darije Vranešić Bender, docentice u naslovnom zvanju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prije svega, želim se zahvaliti svojoj mentorici, doc.dr.sc. Dariji Vranešić Bender koja mi je u svakom trenutku bila na raspolaganju, te mi je pomogla da svoj diplomski rad uspješno privedem kraju.

Iskrenu zahvalnost upućujem dr. sc. Suzani Ožanić Bulić, dr. med., koja je bez obzira na sve uvijek pronašla vrijeme za moje istraživanje i bez koje ovaj rad ne bi ugledao svjetlo dana.

Posebno se zahvaljujem mojoj obitelji i Zvonimiru koji su me podržavali tijekom cijelog školovanja i koji ni u jednom trenu nisu sumnjali u mene.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno biotehnološki fakultet

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda

Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

### PREHRAMBENI ČIMBENICI I STATUS VITAMINA D U DJECE S ATOPIJSKIM DERMATITISOM

*Petra Pejnović, 820/N*

**Sažetak:** Atopijski dermatitis (AD) kronična je alergijska bolest s prevalencijom 15-30% kod djece. Cilj ovog ispitivanja je utvrđivanje povezanosti vitamina D i pojave atopijskog dermatitisa kod djece starosti do 10 godina. Brojne randomizirane kliničke studije pokazale su da vitamin D može ublažiti simptome atopijskog dermatitisa. U istraživanju je sudjelovalo 18 pacijenata oboljelih od atopijskog dermatitisa. Roditelji ispitanika ispunili su Upitnik o općim podacima te prehrambenim navikama djeteta, te su vodili 3-dnevni dnevnik prehrane. Svim ispitanicima izračunata je EASI (Eczema Area and Severity Index) vrijednost, te je izmjerena razina 25(OH)D u krvi. Rezultati su pokazali kako je unos vitamina D putem hrane kod svih ispitanika izuzetno nizak ( $3,28 \pm 2,08$   $\mu\text{g}/\text{dan}$ ), a kada se unosu putem hrane doda količina vitamina D iz dodataka prehrani, vrijednosti se značajno povećavaju samo u najmlađoj skupini. Također, nije pronađena statistički značajna povezanost statusa vitamina D u krvi ispitanika i EASI vrijednosti, što ukazuje na činjenicu da su potrebna daljnja istraživanja.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis, vitamin D, alergija na hranu, EASI, djeca do 10 godina

**Rad sadrži:** 52 stranice, 27 slika, 10 tablica, 94 literaturna navoda, 5 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** Doc.dr.sc. Darija Vranešić Bender

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. Izv.prof.dr.sc. Zvonimir Šatalić
2. Doc.dr.sc. Darija Vranešić Bender
3. Prof.dr.sc. Ines Panjkota Krbavčić
4. Doc.dr.sc. Marina Krpan (zamjena)

**Datum obrane:** 26. rujan 2017.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
Department of Food Quality Control  
Laboratory for Nutrition Science

**Scientific area:** Biotechnical Sciences

**Scientific field:** Nutrition

### NUTRITION AND VITAMIN D STATUS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

*Petra Pejnović, 820/N*

**Abstract:** Atopic dermatitis (AD) is chronic allergic disease with prevalence 15-30% in children. This study aimed to investigate correlation between vitamin D status and atopic dermatitis in children aged 0-10 years old. Numerous clinical studies showed that vitamin D can moderate symptoms of AD. Parents filled out the Questionnaire with general data and patients nutritional habits and 3-day Food record. Also, EASI score was calculated and circulating 25(OH)D was measured to all 18 participants. Results revealed that the food intake of vitamin D was very low in all participants ( $3,28 \pm 2,08 \mu\text{g/day}$ ), and combined with use of supplements, total intake only rised in the youngest age group. Also, statistical correlation was not found between vitamin D status and EASI score, what prove that further research is necessary.

**Keywords:** atopic dermatitis, vitamin D, food allergy, EASI score, children

**Thesis contains:** 52 pages, 27 figures, 10 tables, 94 references, 5 supplements

**Original in:** Croatian

**Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

**Mentor:** Assist.prof. Darija Vranešić Bender, PhD

**Reviewers:**

1. PhD. *Zvonimir Šatalić*, Associate professor
2. PhD. *Darija Vranešić Bender*, Assistant professor
3. PhD. *Ines Panjkota Krbavčić*, Full professor
4. PhD. *Marina Krpan*, Assistant professor (substitute)

**Thesis defended:** September 26, 2017.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Atopijski dermatitis .....	2
2.1.1. Što je atopijski dermatitis? .....	2
2.1.2. Epidemiološki podaci .....	2
2.1.3. „Atopijski marš“ .....	2
2.1.4. Podjela atopijskog dermatitisa .....	2
2.1.5. Patogeneza atopijskog dermatitisa .....	3
2.1.5. Simptomi .....	5
2.1.6. Klinička slika i kriteriji za dijagnozu .....	5
2.1.7. Liječenje .....	6
2.2. Alergija na hranu .....	7
2.2.1. Povezanost alergije na hranu i atopijskog dermatitisa .....	7
2.2.2. Dijagnosticiranje alergije na hranu .....	7
2.2.3. Primarna prevencija alergije na hranu .....	8
2.3. Vitamin D .....	8
2.3.1. Preporučeni unos i status vitamina D .....	9
2.3.2. Metabolizam vitamina D .....	9
2.3.3. Izvori vitamina D .....	9
2.4. Povezanost vitamina D i atopijskog dermatitisa .....	10
2.4.1. Povezanost alergije, atopijskog dermatitisa i vitamina D .....	10
2.4.2. Uloga prehrane u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa .....	10
2.4.3. Uloga vitamina D u razvoju i tijeku bolesti .....	11
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	14
3.1. Ispitanici .....	14
3.1.1. Osnovna obilježja ispitanika .....	14
3.2. Metode rada .....	14
3.2.1. Antropometrijske metode .....	14
3.2.2. Dijetetičke metode .....	14
3.2.3. EASI score .....	15
3.2.3.1. Bodovanje EASI-ja .....	15
3.2.3.2. Kako tumačiti rezultate? .....	19
3.2.4. Obrada podataka .....	20
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	21
4.1. Antropometrijske metode .....	21



4.1.1. Osnovna obilježja uzorka ispitanika .....	21
4.1.2. Rezultati antropometrijskih mjerenja .....	21
4.2. Dijetetičke metode.....	22
4.2.1. Upitnik o prehranbenim navikama djeteta .....	22
4.2.1.1 Alergije na hranu .....	23
4.2.1.2. Dojenje .....	24
4.2.1.3. Dohrana .....	25
4.2.1.4. Status vitamina D .....	27
4.2.1.4.1. Unos vitamina D iz dodataka prehrani .....	28
4.2.1.5. Uzimanje ostalih dodataka prehrani .....	28
4.2.2. Procjena prehranbenog unosa .....	29
4.2.2.1. Unos energije.....	30
4.2.2.2. Unos proteina .....	31
4.2.2.3. Unos ugljikohidrata .....	32
4.2.2.3.1. Unos prehranbenih vlakana .....	33
4.2.2.4. Unos masti .....	33
4.2.2.4.1. Unos zasićenih masnih kiselina.....	34
4.2.2.4.2. Unos višestruko nezasićenih masnih kiselina.....	35
4.2.2.5. Unos tekućine i elektrolita.....	36
4.2.2.6. Unos minerala .....	37
4.2.2.6.1. Unos natrija i kalija .....	37
4.2.2.6.2. Unos kalcija, magnezija i fosfora .....	38
4.2.2.7. Unos minerala u tragovima .....	38
4.2.2.8. Unos vitamina .....	39
4.2.2.8.1. Unos vitamina D.....	39
4.2.2.8.2. Unos ostalih vitamina topivih u mastima .....	40
4.2.2.8.3. Unos vitamina topivih u vodi .....	41
4.3. EASI score.....	42
5. ZAKLJUČCI .....	44
6. LITERATURA .....	46
7. PRILOZI.....	54
7.1. Prilog 1. ....	54
7.2. Prilog 2. ....	57
7.3. Prilog 3. ....	58
7.4. Prilog 4. ....	60
7.5. Prilog 5. ....	64

# 1. UVOD

Atopijski dermatitis kronična je alergijska bolest s prevalencijom 15-35% u dječjoj i 2-10% u odrasloj populaciji, te ima tendenciju rasta (Di Filippo i sur., 2015). Incidencija bolesti viša je u urbanim sredinama i obiteljima višeg socioekonomskog statusa (Mesquita i sur, 2013).

Atopijski dermatitis je najčešće prva bolest u „atopijskom maršu“ na putu kasnijeg nastanka drugih atopijskih bolesti, kao što su bronhalna astma i alergijski rinitis (Kotrulja, 2010).

Razvoj AD-a usko je povezan s okolišnim i prehrambenim čimbenicima kao što je su pelud, kućna prašina, grinje, pojedine namirnice ili aditivi hrani (Kim i Bae, 2016). Patogeneza AD-a nije još u potpunosti razjašnjena. Genetska predispozicija, oštećena epidermalna barijera, različiti okolišni čimbenici, osobitosti imunološkog odgovora domaćina, i mnogi drugi čimbenici pridonose razvoju bolesti (Kotrulja, 2010).

U posljednje vrijeme, uz poznatu ulogu u homeostazi kalcija, vitamin D prepoznat je i kao modulator imunskog sustava (Mutgi i Koo, 2013). Vitamin D ima imunomodulatorni učinak i na nespecifični (urođeni) i na specifični (stečeni) imunski odgovor, što objašnjava porast broja istraživanja koja povezuju vitamin D i alergijske bolesti, poglavito atopijski dermatitis, astmu i nutritivne alergije (Di Filippo i sur., 2015).

Nekoliko studija pokazuje utjecaj vitamina D na razvoj alergijskih bolesti i atopijskog dermatitisa. Prva hipoteza je da su povišene razine vitamina D u krvi odgovorne za povećanu pojavnost astme i alergija (Back i sur, 2009). Suprotno tome, druga hipoteza predlaže kako niske razine vitamina D mogu doprinijeti povećanoj pojavnosti alergijskih bolesti (Erkkola i sur., 2009).

Studije pokazuju kako je deficit vitamina D povezan s atopijskim dermatitisom u djece, odnosno da je razina 25(OH)D negativno povezana s težinom bolesti. Također, dokazano je kako deficit vitamina D povećava rizik senzibilizacije na alergene iz hrane kod djece (Dogruel i sur., 2015).

Stoga je cilj ovog istraživanja utvrditi povezanost učestalosti i težine bolesti te koncentracije vitamina D u krvi djece starosti do 10 godina. Polazna pretpostavka je da se povećanjem koncentracije vitamina D u krvi smanjuje težina bolesti.

Uvidom u prehrambene navike djeteta, odnosno učestalost konzumacije namirnica bogatih vitaminom D ili uzimanjem vitamina D u obliku dodataka prehrani, te uvidom u status vitamina D u krvi, pokazat će se kolika je učestalost i težine atopijskog dermatitisa ovisno o statusu vitamina D.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Atopijski dermatitis

#### 2.1.1. Što je atopijski dermatitis?

Atopijski dermatitis (AD) ili atopijski egzem je najčešća kronično-recidivirajuća upalna dermatoza dječje dobi, karakterizirana perzistentnim svrbežom (Mesquita i sur., 2013), suhoćom kože i tipičnom kliničkom slikom ovisnom o dobi bolesnika, te često udružena s drugim atopijskim bolestima, kao što su astma i/ili alergijski rinitis (Kotrulja, 2010). „Atopijski marš“ javlja se kod djece oboljele od AD-a: više od 50% djece razvije astmu i/ili alergije, obično u dobi od 3 godine (Mesquita i sur., 2013).

Razvoj AD-a usko je povezan s okolišnim i prehrambenim čimbenicima kao što je su pelud, kućna prašina, grinje, pojedine namirnice ili aditivi hrani (Kim i Bae, 2016).

#### 2.1.2. Epidemiološki podaci

Prevalencija atopijskog dermatitisa porasla je tijekom posljednja dva desetljeća diljem svijeta, posebno u industrijaliziranim zemljama, posebno među djecom starosti 0-17 godina (od 7,4% između 1997. i 1999. godine, na 12,5% između 2009. i 2011. godine) (Garg i Silverberg, 2014), ali i u odraslih osoba (Kim i Bae, 2016).

Bolest ima tendenciju rasta, a javlja se u 15-25% dječje populacije, te 1-3% odraslih (Di Filippo i sur., 2015). Tipičan početak bolesti je između 2. i 6. mjeseca života; u 45% bolesnika AD počinje prije 6. mjeseca života, u 60% tijekom prve godine života, a u 85% do 5. godine života, uz tendenciju povlačenja bolesti s dobi (50% djece ozdravi do svoje 7. godine života, a 70% prije adolescentne dobi) (Kotrulja, 2010). Međutim, bolest može perzistirati kod više od 10 % pacijenata do adolescencije ili čak do odrasle dobi (Mesquita i sur., 2013).

#### 2.1.3. „Atopijski marš“

Atopijski dermatitis je najčešće prva bolest u „atopijskom maršu“ na putu kasnijeg nastanka drugih atopijskih bolesti, kao što su bronhalna astma i alergijski rinitis (Kotrulja, 2010). Potrebno je istaknuti da oko 40% djece s AD-om u kasnijoj životnoj dobi oboli od bronhalne astme i alergijskog rinitisa, a taj se rizik povećava kod djece s težim oblikom AD-a, kod djece kod koje se bolest javlja ranije, te ako je prisutna preosjetljivost na nutritivne alergene (Mesquita i sur., 2013). Čest je nalaz pozitivnih kožnih testova te specifičnih IgE protutijela na brojne nutritivne i/ili inhalacijske alergene. Povišene vrijednosti IgE protutijela utvrđene su u alergijskog AD-a u oko 80% bolesnika, u kojih se može dokazati preosjetljivost na različite inhalacijske i nutritivne alergene (posebice jaja, kravlje mlijeko, pšenično brašno, kikiriki, ribu i soju) (Leung, 2013).

#### 2.1.4. Podjela atopijskog dermatitisa

Podjela AD-a na intrinzički i ekstrinzički danas više nije prihvaćena. Prema novoj nomenklaturi

razlikuju se dva oblika bolesti, odnosno alergijski (uz povišene vrijednosti IgE i pozitivan nalaz specifičnih reagina u krvi i/ili pozitivan PRICK test na nutritivne i inhalacijske alergene) i nealergijski AD (vrijednosti IgE nisu povišene, negativan nalaz specifičnih reagina i/ili PRICK test). Danas se smatra da se kod velikog broja bolesnika dječje dobi s nealergijskim AD-om, nakon potaknute senzibilizacije preko oštećene epidermalne barijere (koja je predisponirana genetskim i okolišnim čimbenicima) na niz nutritivnih i inhalacijskih alergena, može očekivati tranzicija u alergijski AD (Kotrulja, 2010).

#### 2.1.5. Patogeneza atopijskog dermatitisa

Dugo se smatralo kako je atopijski dermatitis uzrokovan disfunkcijom keratinocita, no u posljednja dva desetljeća, znanost je pokazala napredak u razumijevanju patologije bolesti (Mesquita i sur., 2013). Patogeneza AD-a nije još u potpunosti razjašnjena. Genetska predispozicija, oštećena epidermalna barijera, različiti okolišni čimbenici, osobitosti imunološkog odgovora domaćina, i mnogi drugi čimbenici pridonose razvoju bolesti (Kotrulja, 2010).

AD je genetski kompleksna bolest, uvjetovana multiplim defektima gena. Danas se smatra da bolest nastaje u kontekstu mutacije dvije skupine gena: gena koji kodiraju epidermalne strukturne proteine i gena koji kodiraju glavne elemente imunskog sustava (Bieber, 2010).

Nova istraživanja pokazuju kako je disfunkcija imunološkog sustava, uz okolišne čimbenike kao što su izlaganje suncu, prehrambene i higijenske navike, imaju važnu ulogu u nastanku bolesti (Leung, 2013). Postoji mogućnost da rano izlaganje mikroorganizmima doprinosi sazrijevanju imunološkog sustava, što smanjuje incidenciju AD. Vjeruje se da kontakt s mikroorganizmima fekalno-oralnim putem ima veći zaštitni učinak nego dišnim putevima (Kotrulja, 2010).

Pacijenti oboljeli od AD-a, zbog oslabljenog imuniteta, imaju jedinstvenu predispoziciju za kolonizaciju mikroorganizmima kao što su *Staphylococcus aureus* i *Herpes simplex virus*. *S.aureus* nalazi se u više od 90% kožnih lezija, te može kolonizirati i zdravu kožu kod oboljelih od AD-a. Također, ovaj patogen izlučuje različite toksine s antigenskim svojstvima, što dovodi do aktivacije T stanica što pak doprinosi upalnim procesima na koži (Mesquita i sur., 2013, Leung, 2013).

Lokalne i sistemske disregulacije imunološkog sustava karakteristične su za atopijski dermatitis. Kožna upala povezuje se s aktivacijom T stanica. Predominacija Th2 citokina karakteristična je za akutnu fazu razvoja lezija (osobito IL-4 i IL-13), što utječe na sintezu IgE i ekspresiju adhezina. Većina pacijenata oboljelih od AD-a ima povišene razine IgE, što se povezuje s aktivnošću bolesti (Mesquita i sur., 2013). AD karakterizira lokalna i sistemna neuravnoteženost imunskog sustava. U koži oboljelih od AD-a, povećane su razine Th2 stanica, a smanjene Th1 stanice. Međutim, promjene u populaciji T-stanica javljaju se u ovisnosti je li pacijent u akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti. U akutnoj fazi prevladavaju Th2 stanice i citokini (IL-4, IL-5 i IL-13) koji potiču stvaranje IgE, dok u kroničnoj fazi prevladavaju Th1

stanice, i citokini kao što su IL-5 i IL-12, s dominantnom produkcijom IFN-  $\gamma$  (Di Filippo i sur., 2015). Epidemiološke studije jasno upućuju na genetski utjecaj u nastanku atopijskog dermatitisa. Bolest se javlja u oko 60% djece s jednim roditeljem, te u 80% djece s dva roditelja koji imaju neku od manifestacija atopije (Kotrulja, 2013).

Neuravnoteženost T-pomoćničkih stanica (Th1/Th2) stanične imunosti doprinosi razvoju atopijskog dermatitisa, te dopinose učestalim bakterijskim infekcijama kože povezanim s AD-om (Kim i Bae, 2016).

Novije spoznaje u patogenezi AD-a upućuju na poremećaj funkcije epidermalne barijere kao važnog etiološkog čimbenika u nastanku bolesti čija se etiopatogeneza donedavno smatrala primarno imunološkim zbivanjem (Leung, 2013). U oko 30% europske populacije kod bolesnika s kliničkom slikom AD-a nađena je mutacija jednog ili oba alela za strukturni protein epidermalne barijere – filagrin (FLG), na kromosomskoj regiji 1q21.3, koja uključuje gene koji reguliraju epidermalnu homeostazu, tzv. kompleks epidermalne diferencijacije (Kotrulja, 2010). Filagrin je ključni protein u terminalnoj diferencijaciji epidermisa i nedvojbeno se povezuje s nastankom AD-a, ali daje i objašnjenje za tranziciju nealergijskog AD-a (niske vrijednosti IgE) u alergijsku varijantu bolesti (povišene vrijednosti IgE), zbog oštećene epidermalne barijere i olakšane penetracije alergena tijekom kronične upale uz posljedičnu senzibilizaciju (Leung, 2013). Smatra se da kao posljedica mutacije gena za filagrin, koji predstavlja glavnu komponentu funkcionalne barijere kože, postoji genska podloga za defekt u kožnoj barijeri i sukladno tome smanjuje se epidermalni obrambeni mehanizam na alergene i mikroorganizima, koji olakšano prodiru kroz epidermis, što dovodi do odgovora TH1 limfocita s posljedičnim lučenjem inflamatornih citokina (Kotrulja, 2010).

Koža bolesnika s AD-om izrazito je suha, kao posljedica povećanog transepidermalnog gubitka vode (TEWL), zbog oštećenja barijere kože, ali i zbog defektnih lamelarnih tjelešaca kao posljedica smanjenog stvaranja ceramida (Kotrulja, 2010). Iako je prihvaćena hipoteza da nedostatak filagrina dovodi do oštećene epidermalne barijere uz povećani gubitak vode iz kože (Leung, 2013), tek su novije spoznaje dale objašnjenje za celularnu osnovu takvog zbivanja. Filagrin se u procesu keratinizacije razgrađuje do polikarboksilnih kiselina (NMF-„natural moisturising factor“) kao što su pirolidin-karboksilna kiselina i trans-urokanska kiselina, koje predstavljaju jake osmolite i navlače vodu u korneocite, što je velikim dijelom osnova za hidrataciju korneocita, a s druge strane su važne za održavanje kiselog pH rožnatog sloja (Kotrulja, 2010). Kao posljedica smanjene količine filagrina dolazi i do porasta pH koji dovodi do aktivacije serin proteaza u rožnatom sloju, koji potiče strukturnu i funkcijsku alteraciju epidermisa, uključujući i pokretanje TH2 upalnog odgovora u koži (Leung, 2013). S druge strane, smanjena količina filagrina dovodi i do smanjenog volumena korneocita, što ima za posljedicu deorganizaciju ekstracelularnog lamelnog sloja, te do smanjenog lučenja

lamelarnih tjelešaca, uz smanjenje količine hidrofobnih lipida (ceramida, kolesterola i slobodnih masnih kiselina) u rožnatom sloju, što sve dodatno pridonosi defektu epidermalne barijere (Kotrulja, 2010).

#### 2.1.5. Simptomi

Najčešći i iscrpljujući simptom kod AD-a je perzistentan svrbež koji smanjuje kvalitetu života oboljelog djeteta, ali i ostalih ukućana. Antihistaminici nisu pokazali dobar učinak u liječenju svrbeža kod AD-a. Do sada su otkriveni brojni neuropeptidi, proteaze, kinini i citokini koji induciraju svrbež (Kotrulja, 2010).

#### 2.1.6. Klinička slika i kriteriji za dijagnozu

Morfologija i lokalizacija kožnih promjena AD-a razlikuje se prema dobi; u dojenčadi i male djece do 2. godine života karakteriziran je znatnim vlaženjem promjena (eksudativan, akutni oblik bolesti), uz intenzivan svrbež kože, a najčešće su zahvaćeni obrazi (Slika 1), vlasište, vrat, trup te ekstenzorne strane ekstremiteta (Wolter i Price, 2014). Klinička slika AD-a u starije djece (4.-10. god.) manifestira se zahvaćanjem ekstenzornih strana ekstremiteta (Slika 2) i fleksornih pregiba (Kotrulja, 2010).



Slika 1. Atopijski dermatitis kod novorođenčeta na obrazima i bradi (Wolter i Price, 2014).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze AD-a postavili su Hanifin i Rajka, koje je naknadno revidirala grupa autora iz Velike Britanije, a temelji se na simptomu svrbeža uz 3 ili više simptoma (Kotrulja, 2010):

- 1) Dermatitis u pregibima (ili na obrazima kod djece mlađe od 10 godina)
- 2) Udruženost s bronhalnom astmom ili peludnom groznicom
- 3) Anamnestički podatak o generalizirano suhoj koži tijekom proteklih godinu dana
- 4) Početak bolesti prije navršene 2. godine, ako je dijete mlađe od 4 godine.



Slika 2. Atopijski dermatitis na dorzalnim stranama stopala (Wolter i Price, 2014).

#### 2.1.7. Liječenje

S obzirom na intezivan svrbež, atopijski dermatitis značajno utječe na kvalitetu života pacijenta, ali i obitelji. Posljednje studije pokazuju kako se pravilnim liječenjem, mogu se poboljšati ishodi i intenzivna progresija bolesti (Lio i sur., 2012).

Ne postoji univerzalan lijek za sve, terapija je individualna za svakog pacijenta, a određena je s dobi pacijenta, težinom bolesti, mjestima na koži koja su zahvaćena, te opsegom promjena na koži. Glavna karakteristika bolesti je narušena funkcija kožne barijere, što rezultira gubitkom vode i suhom kožom (Kotrulja, 2010). Kako bi se spriječio gubitak vode, te održala vlažnost kože, vrlo je važna njega kože. Nanošenjem krema za njegu na oštećena područja kože nekoliko puta dnevno, smanjuje se svrbež, te zajedno s kortikosteroidima pojačava se njihovo djelovanje, što smanjuje upalna zbivanja. Kortikosteroidni pripravci nanose se jednom do dva puta dnevno, po potrebi. Važno je pridržavati se uputa za nanošenje kortikosteroida. Pripravci s manjom koncentracijom kortikosteroida koriste se za kožu lica, tjemena i vrata, a s većom koncentracijom za ostatak tijela. Također, istraživanja su pokazala da se korištenjem kortikosteroida u niskoj koncentraciji, na mjestima na kojima se često javljaju upalne promjene jednom do dva puta tjedno, smanjuje učestalost upalnih promjena, smanjuju troškovi, te se time i poboljšava kvaliteta života. Česti su slučajevi u kojima su roditelji zabrinuti zbog potencijalnih štetnih učinaka kortikosteroida, što je i jedan od glavnih razloga nekorištenja propisanih lijekova. Jasno je da se nekorištenjem lijeka pogoršava bolest, čime je nužno povećati i koncentraciju kortikosteroidnog pripravka i učestalost njegove primjene. Stoga je nužna edukacija roditelja o sigurnosti korištenja kortikosteroida, kako bi svom djetetu omogućili adekvatnu skrb (Lio i sur., 2012). Studije su pokazale da suplementacija s omega-3 masnim kiselinama, vitaminom D i vitaminom E,

povoljno djeluje na ublažavanje simptoma atopijskog dermatitisa, a brojne epidemiološke i kliničke studije pokazuju da nedostatak vitamina D može biti uključen u etiologiju nastanka AD-a (Amestejani i sur., 2012). Također, uzimanje probiotika, koji se primarno koriste u proizvodnji fermentirane hrane, pokazalo se učinkovitim u liječenju atopijskog dermatitisa. Sojevi *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. salivaris*, *B. animalis*, *B. lactis*, and *B. breve* pokazali su se učinkovitim u liječenju pacijenata svih dobnih skupina (Kim i Bae, 2016).

## **2.2. Alergija na hranu**

U proteklih nekoliko desetljeća u razvijenim zemljama neprestano raste učestalost imunoposredovane alergije na hranu u dječjoj dobi (Kolaček, 2017). Prema meta-analizi Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) u kojoj je sažeto 56 ispitivanja, prevalencija alergije na hranu u svim dobnim skupinama iznosi 5,9% (Muraro i sur., 2014).

### **2.2.1. Povezanost alergije na hranu i atopijskog dermatitisa**

Povezanost atopijskog dermatitisa i nutritivnih alergija dobro je poznata (Gray i sur., 2014). Istraživanja pokazuju kako djeca oboljela od atopijskog dermatitisa češće imaju dijagnosticiranu alergiju na hranu u odnosu na zdravu djecu (Roerdink i sur., 2016, Spergel i sur., 2015). Učestalost pojavnosti nutritivnih alergija novorođenčadi oboljele od AD-a je 30-40%, a Dogruel i suradnici su pokazali da je u njihovom istraživanju učestalost nešto niža, točnije 20,3% (Dogruel i sur., 2015). Najčešći nutritivni alergeni u djece s AD-om su jaja, kravlje mlijeko, pšenično brašno, soja, kikiriki i riba (u 90% slučajeva) (Baek i sur., 2014, Arkwright i sur., 2014). Međutim, prevalencija pojavnosti je vrlo individualna, te je rezultat utjecaja kulture, dobi, etničke pripadnosti te prehrambenih navika (Lee, 2017).

Općenito je rizik da su simptomi AD-a inducirani preosjetljivošću na hranu veći što je bolesnik mlađi, a klinička slika izraženija (Kotrulja, 2010).

Najčešće alergene namirnice, koje pojačavaju simptome atopijskog dermatitisa, važan su dio prehrane djece najmlađe dobi. Važno je savjetovati se s liječnikom i nutricionistom kako bi se osiguralo da se alergene namirnice u potpunosti izbjegavaju, da je energetska unos, te unos vitamina i minerala adekvatan, kako ne bi došlo do različitih bolesti uzrokovanih deficitima mikro- i makronutrijenata kao što je rahitis. Nutritivne alergije dokazane u najmlađoj dobi, kao npr. alergija na kravlje mlijeko, jaja ili pšenicu, obično prođu s rastućom dobi (Arkwright i sur., 2014).

### **2.2.2. Dijagnosticiranje alergije na hranu**

Za dokazivanje specifičnih IgE protutijela najčešće se izvode testovi *in vivo* (PRICK-kožni ubodni test) i *in vitro* (specifični reagini u serumu) (Dogruel i sur., 2015). Ovim se testovima dokazuje senzibilizacija, odnosno postojanje specifičnih IgE protutijela na pojedini alergen, što ne mora nužno



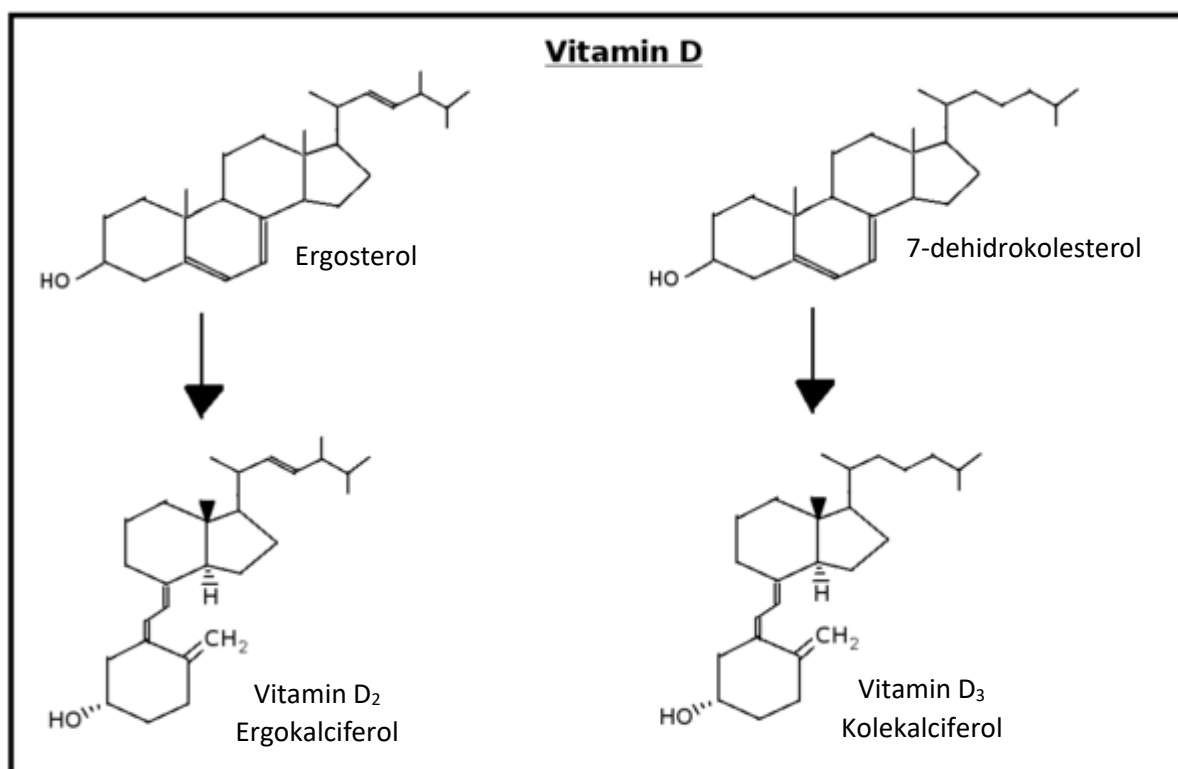
biti popraćeno i klinički manifestnom preosjetljivošću. Do kliničke regresije simptoma bolesti dolazi samo uz potpuno isključivanje iz prehrane onih nutritivnih alergena na koje se utvrdi preosjetljivost. Gubitak preosjetljivosti ovisi ponajprije o vrsti namirnice i o stupnju senzibilizacije pri postavljanju dijagoze. U novije vrijeme primjenjuje se i atopy-patch test (APT) kojim se dokazuje kasni tip reakcije preosjetljivosti na nutritivne i inhalacijske alergene na koži (Kotrulja, 2010).

Također, koncentracija vitamina D u krvi povezuje se s alergijama na hranu. Istraživanja pokazuju kako djeca starosti do 12 mjeseci, kojima je dijagnosticiran nedostatak vitamina D u krvi (< 50nmol/L), imaju veći rizik od nutritivnih alergija (Allen i sur., 2013).

### 2.2.3. Primarna prevencija alergije na hranu

U odnosu na mjere primarne prevencije, eliminiranje alergene hrane iz prehrane trudnica i dojilja te njezino kasno uvođenje u prehranu dojenčeta i malog djeteta nemaju preventivni učinak i ne preporučuju se (De Silva i sur., 2014). Preporučuje se isključivo dojenje tijekom 4 do 6 mjeseci, a djeci koja imaju pozitivnu atopijsku predispoziciju te koja nisu dojena, mogu se preporučiti dojenački pripravci na bazi proteinskih hidrolizata s klinički potvrđenom učinkovitošću (Kolaček, 2017).

## 2.3. Vitamin D



Slika 3. Razlika između vitamina D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> (Lips, 2006)

Vitamin D je vitamin topljiv u mastima, a dolazi u dva kemijska oblika: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) i D<sub>3</sub>

(kolekalciferol) (Slika 3), koji mogu biti sintetizirani u koži, ali i uneseni putem hrane ili dodataka prehrani. Prehrambeni izvori vitamina D<sub>3</sub> su: iverak, skuša, jegulja, losos, goveđa jetra, žumanjak jajeta, a gljive su bogat izvor vitamina D<sub>2</sub> (Kim i Bae, 2016, Lips, 2006).

### 2.3.1. Preporučeni unos i status vitamina D

Nedostatak vitamina D čest je među zdravom dojenčadi, djecom i adolescentima u Europi (Vranešić Bender, 2017). Trenutne smjernice za dnevni unos vitamina D, koje su objavili znanstvenici s Instituta za medicinu u SAD-u (IOM – engl. *Institute of Medicine*), preporučuju 15 mikrograma dnevno (600 IU) za pojedince između 3 i 70 godina starosti. Djeca do 3 godine starosti i osobe starije od 70 godina trebali bi unositi 20 µg/dan (800 IU) (Reinholz i sur., 2011). Status vitamina D mjeri se iz krvnog seruma mjerenjem razina 25(OH)D. Smjernice IOM-a definirale su:

- Nedostatak vitamina D – kada je razina 25(OH)D <30 nmol/L (<12 ng/mL)
- Rizik od nedostatka vitamina D – kada je razina 25(OH)D između 30 i 50 nmol/L (>13 i <20 ng/mL)
- Optimalna razina vitamina D – kada je 25(OH)D najmanje 50 nmol/L (20 ng/mL) (EFSA, 2013).

Vrijednosti iznad 75 nmol/L (>30 ng/mL) nisu značajno povezane s povećanim blagodatima, a vrijednosti iznad 250 nmol/L čak mogu imati i negativne učinke (Kim i Bae, 2016).

### 2.3.2. Metabolizam vitamina D

Unos vitamina D kombinacija je prehrambenog unosa te izlaganja sunčevom zračenju. UVB zračenje i nekoliko enzima koji provode hidroksilaciju potrebni su za produkciju aktivnog oblika vitamina D iz prekursora; 7-dehidrokolesterol prelazi u kolekalciferol u koži djelovanjem UVB zračenja. Kolekalciferol se veže za vitamin D vezujući protein (VDBP), te u tom kompleksu odlazi u jetru, gdje ga CYP27A1 (25-hidroksilaza) hidroksilira, te nastaje kalcidiol [25(OH)D, 25-hidroksi vitamin D]. 25(OH)D se transportira pomoću vitamin D vezujućeg proteina u bubrege, gdje ga CYP27B1 (1ahidroksilaza) hidroksilira, te nastaje aktivan oblik vitamina D – kalcitriol [1,25(OH)D, 1,25-dihidroksi vitamin D] (Lehmann i sur, 2010, Vestita i sur., 2015).

Hidroksilaciju također mogu provoditi ostale stanice u tijelu, kao što su epidermalni kerationciti i mijeloidne stanice koje eksprimiraju CYP27A1 i CYP27B1 (Reinholz i sur., 2011).

Receptori vitamina D rasprostranjeni su u cijelom organizmu. Najzastupljeniji su u koži i imunskom sustavu, što znači da vitamin D u tim tkivima ima ključnu ulogu. Također, poznata je uloga vitamina D u održavanju homeostaze kalcija te očuvanju zdravlja kostiju (Di Filippo i sur., 2015).

### 2.3.3. Izvori vitamina D

Prirodni izvori vitamina D (kolekalciferola) uključuju masnu ribu (losos, tuna, haringa), riblja jetra ili

ulje riblje jetre (Schmid i Walther, 2013). U nekim zemljama, pojedine namirnice se obogaćuju vitaminom D (npr. mlijeko i mliječni proizvodi) (Reinholz i sur., 2011).

Također, brojne zemlje preporučuju unos vitamina D putem dodataka prehrani u dnevnoj dozi od 5-25 mg (200-1000 IU) kolekalciferola (vitamin D<sub>3</sub>) ili ergokalciferola (vitamin D<sub>2</sub>). Ergokalciferol je jednako učinkovit u dodacima prehrani kao i kolekalciferol u održavanju odgovarajuće koncentracije 25(OH)D (Di Filippo i sur., 2015).

Vitamin D poboljšava antimikrobnu obranu urođenog imunskog sustava induciranjem ekspresije antimikrobnog peptida katelicidina i defenzina, koji sudjeluju u prevenciji kožnih infekcija i sintezi filagrina, proteina koji je nužan u uspostavljanju kožne barijere (Borzutzky i Camargo, 2013).

#### **2.4. Povezanost vitamina D i atopijskog dermatitisa**

Prvi znanstvenici koji su uočili povezanost prehrambenog unosa vitamina D i alergija bili su Wjst i Dold 1999. godine, a 2004. godine Zitterman i suradnici uočili su utjecaj niske razine vitamina D i niske razine cirkulirajućeg interleukina 10 (IL-10) (Reinholz i sur., 2011).

IL-10 je glavni protuupalni citokin čija ekspresija je inducirana proupalnim medijatorima. Proizvode ga različite vrste stanica, uključujući Th2 stanice. Rezultati studija koje su proučavale IL-10 u pacijenata s AD-om su vrlo oprečni. Neke studije povezuju niske razine IL-10 s težinom AD-a, dok neke pokazuju povišene razine IL-10 u perifernoj krvi oboljelih (Kim i Bae, 2016). Povišeni broj CD4+ i CD8+ također je uočen kod oboljelih od AD-a (Lipinska-Opałka i sur., 2017). Uz poznatu ulogu vitamina D u održavanju homeostaze kalcija, posljednje studije pokazuju utjecaj vitamina D na imunomodulaciju i diferencijaciju stanica (Gröber i sur., 2013).

##### **2.4.1. Povezanost alergije, atopijskog dermatitisa i vitamina D**

Poznata je činjenica kako vitamin D utječe na T stanice i ostale stanice imunskog sustava koje sudjeluju u formiranju barijere protiv alergena, kao što su epitelne stanice, pretpostavlja se kako vitamin D sudjeluje u razvoju alergija (Reinholz i sur., 2011). Neki autori nisu dokazali povezanost između nedostatka vitamina D i astme i ostalih alergijskih bolesti. Na primjer, nedavna studija koja je uključivala 120 djece kojima je dijagnosticirana astma, te 74 djece koja nisu imali dokazanu alergiju pokazala je kako razine vitamina D nisu bile značajno različite kod djece oboljele od astme i zdrave djece, te da su obje skupine imale nedostatak vitamina D (Dogru i sur., 2014).

##### **2.4.2. Uloga prehrane u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa**

Nekoliko studija pokazuje utjecaj vitamina D na razvoj alergijskih bolesti i atopijskog dermatitisa (Bergmann i sur., 2013). Prva hipoteza je da su povišene razine vitamina D u krvi (povišene vrijednosti uslijed suplementacije vitaminom D majki tijekom trudnoće, te djeteta tijekom prve godine života)

odgovorne za povećanu pojavnost astme i alergija (Back i sur., 2009). Suprotno tome, druga hipoteza predlaže kako niske razine vitamina D mogu doprinijeti povećanoj pojavnosti alergijskih bolesti. Studije su pokazale kako suplementacija majke vitaminom D tijekom trudnoće sprječava razvoj astme i alergijskog rinitisa (Erkkola i sur., 2009), te kako trudnice s niskim vrijednostima vitamina D ili malim unosom ribe, rađaju djecu koja su sklonija razvoju atopijskog dermatitisa (Willers i sur., 2007).

Peroni i suradnici pokazali su da su vrijednosti vitamina D bile više kod djece s blagim atopijskim dermatitisom (Peroni i sur., 2011). Amestejani i suradnici, objavili su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju u kojoj je sudjelovalo 30 pacijenata oboljelih od AD-a koji su 60 dana primali 1600 IU/dan vitamina D, te 30 pacijenata koji su primali placebo. Nakon 60 dana, pacijenti koji su primali vitamin D pokazali su poboljšanje kliničke slike, dok poboljšanje nije uočeno nakon primanja placeba (Amestejani i sur., 2012). Suprotno tome, Chiu i suradnici nisu pronašli statistički značajnu povezanost između statusa vitamina D u krvi i težine bolesti mjerene SCORAD-om (Chiu i sur., 2013).

Također, istraživanja pokazuju kako je učestalost bakterijskih infekcija kože veća kod pacijenata oboljelih od atopijskog dermatitisa koji imaju niže vrijednosti vitamina D u krvi (Samochocki i sur., 2013).

Zaključno, hipoteza koja tvrdi da niske razine vitamina D povećavaju rizik od svih alergijskih bolesti je prihvaćenija od teorije koja govori suprotno. Jedan od razloga je sve veći broj dokaza o utjecaju vitamina D na kožu, te njegov utjecaj na supresiju upalnog odgovora, te povećanje antimikrobnih peptida koji održavaju integritet kožne barijere (Searing i sur., 2009).

Istraživanja novijeg datuma pokazuju jasnu povezanost između niske razine vitamina D u krvi i težine simptoma bolesti (Su i sur., 2017, Wang i sur., 2014).

Osim alergija na hranu, istraživanja pokazuju i povezanost alergija na grinje, atopijskog dermatitisa i vitamina D. Rezultati istraživanja koje su proveli Jang i suradnici pokazala su da pacijenti koji imaju niske razine vitamina D u krvi imaju jače izražene simptome atopijskog dermatitisa i alergijske reakcije na grinje (Jang i sur., 2017).

#### 2.4.3. Uloga vitamina D u razvoju i tijeku bolesti

Kod atopijskog dermatitisa kožna barijera je narušena, te je promijenjen mikrookoliš citokina što je jedan od razloga smanjene ekspresije antimikrobnih peptida, posebni Th2 citokini (kao što su IL-4 i IL-13) suprimiraju njihovu ekspresiju (Amestejani i sur., 2012).

Vitamin D smanjuje lokalnu i sistemnu upalu, moduliranjem produkcije citokina i inhibiranjem proliferacije T-pomoćničkih limfocita (Th1). Kalcitriol, aktivni oblik vitamina D, značajno smanjuje sekreciju IL-2 i IFN- $\gamma$  (Kim i Bae, 2016).

Aktivan oblik vitamina D mijenja funkciju stanica uključenih u stečenu imunost, na način da suprimira

sazrijevanje dendritičkih stanica, te inhibira proliferaciju Th1 stanica smanjenjem izlučivanja Th1 citokina. Vitamin D također blokira izlučivanje proinflamatornih Th17 citokina, te smanjuje nastajanje IL-2 (Kim i Bae, 2016).

Također, vitamin D inhibira funkciju B-limfocita, što rezultira smanjenjem sekrecije imunoglobulina E. In vitro i studije na životinjama pokazale su kako vitamin D utječe na patogenezu AD-a, te može doprinijeti etiologiji bolesti obnavljanjem kožne barijere povećanjem ekspresije filagrina (Benson i sur., 2012). Vitamin D također ima ulogu u ublažavanju upalnog odgovora, smanjenjem produkcije IL-4, te povećanjem produkcije antimikrobnih peptida (Di Filippo i sur., 2015). Di Filippo i suradnici su u svojoj studiji pokazali kako su razine Th1 i Th2 citokina (IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ ) bile više kod pacijenata oboljelih od AD-a, nego kod zdravih kontrola, dok razina TNF- $\alpha$  nije bila povišena niti u jednoj skupini. Rezultati studije odgovaraju literaturi, pokazujući da se imunosni sustav aktivira kao odgovor na povišene razine Th1 i Th2. S obzirom da su promatrana populacija pacijenti oboljeli od AD-a, predominantni fenotip limfocita bio je Th1, s razinama IFN- $\gamma$  višim i do 100 puta u odnosu na kontrolnu grupu (Hata i sur., 2014).

Iako uloga vitamina D u patogenezi AD-a nije još uvijek u potpunosti razjašnjena, sve veći broj istraživanja pokazuje povezanost razine vitamina D u krvi i težine bolesti (Kim i Bae, 2016).

Su i suradnici su u svom istraživanju dokazali povezanost niske razine vitamina D i težine bolesti (Su i sur., 2017).

Također, niska razina vitamina D povećava rizik od senzibilizacije nutritivnim alergenima te se povezuje s težinom simptoma oboljelih od atopijskog dermatitisa (Baek i sur., 2014). S obzirom na to, vitamin D se sve više koristi u liječenju bolesti kao što su atopijski dermatitis, psorijaza, vitiligo, akne i rozacea (Norizoe i sur., 2014).

Di Filippo i suradnici također su pokazali u svojoj studiji da su niske vrijednosti vitamina D pronađene kod 82% djece (32/39) oboljele od AD-a. Međutim, niske vrijednosti također su zabilježene i kod kontrolnih, zdravih ispitanika što potvrđuje navode kako je deficit vitamina D vrlo uobičajen i u zdravoj pedijatrijskoj populaciji.

Vrijednosti vitamina D u krvi nakon suplementacije tijekom 3 mjeseca bile su značajno više, dok su se vrijednosti citokina (IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ ) kod oboljelih izjednačile vrijednostima citokina kontrolne grupe, što potvrđuje utjecaj vitamina D na imunološki status pacijenta (Kim i Bae, 2016).

Na razini kože, vitamin D djeluje supresivno na upalni proces u koži, povećavajući vrijednosti antimikrobnih peptida koji djeluju na održavanje integriteta kožne barijere (Searing i sur., 2010), te smanjuje lokalni i sistemski upalni odgovor moduliranjem produkcije citokina i smanjanjem aktivacije Toll-like receptora (Peroni i sur., 2011).

Također, vitamin D inhibira proliferaciju Th1 stanica, te se posljedično smanjuje produkcija IL-2,

TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (Gröber i sur., 2013). Smanjenje IFN- $\gamma$  dovodi i do smanjene ekspresije drugih citokina (kao što su IL-31 i IL-33), te poboljšanje kliničkih simptoma AD-a. Također, IFN- $\gamma$  sudjeluje u apoptozi keratinocita, što dovodi do pojave ekcema kod oboljelih od AD (Kotrulja, 2010).

Poznata je antimikrobna aktivnost vitamina D, te negativni učinci deficita općenito na zdravlje i dugovječnost opće populacije (Gröber i sur., 2013). Adekvatne vrijednosti vitamina D u krvi smanjuju rizik od infekcije, poboljšavaju djelovanje urođene imunosti moduliranjem produkcije antimikrobnih peptida kao što su katelicidin i  $\beta$ -defenzin 2 (Borzutzky i Camargo, 2013).

Antimikrobni peptidi glavni su predstavnici kožne urođene imunosti, a nazivaju ih još i „endogeni antibiotici“ jer ubijaju bakterije, viruse i gljivice prisutne na koži. Također doprinose formiranju kemijske barijere na površini kože i aktiviraju imunosni odgovor domaćina. S obzirom na sve navedeno, može se smatrati da vitamin D ima antimikrobnu aktivnost, te može smanjiti podložnost infekcijama kod pacijenata oboljelih od AD-s, te može regulirati lokalni imunosni i upalni odgovor (Youssef i sur., 2011). Dakle, potencijalna uloga vitamina D očituje se u supresiji upalnog odgovora, te poticanju aktivnosti antimikrobnih peptida u održavanju integriteta kožne barijere. Suplementacija vitaminom D ima brojne terapijske uloge u liječenju brojnih kožnih bolesti (Gröber i sur., 2013).

## **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### **3.1. Ispitanici**

#### **3.1.1. Osnovna obilježja ispitanika**

Cilj ovog ispitivanja bio je utvrditi povezanost nutritivnog statusa (prehrambeni unos i razina 25(OH)D) vitamina D i pojave atopijskog dermatitisa kod djece dobi do 10 godina. U istraživanju, koje se provodilo od veljače do kolovoza 2017. godine, sudjelovalo je 18 pacijenata kojima je dijagnosticiran atopijski dermatitis. Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Sestre Milosrdnice, na Klinici za kožne i spolne bolesti kod dr. sc. Suzane Ožanić Bulić, dr. med.

S obzirom da su ispitanici djeca, prije početka studije roditelji su potpisali Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju (Prilog 1) gdje im je objašnjen cilj i svrha istraživanja. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice (Prilog 2).

Istraživanje se sastoji od ispunjavanja Upitnika o općim podacima te prehrambenim navikama djeteta, vođenju 3-dnevnog dnevnika prehrane, mjerenje vitamina D iz krvi ispitanika, te izračunavanje EASI scorea.

### **3.2. Metode rada**

#### **3.2.1. Antropometrijske metode**

Roditelji pacijenata ispunili su Upitnik o općim podacima i prehrambenim navikama djeteta (Prilog 3) u kojem su naveli antropometrijske parametre kao što su dob i spol ispitanika, te njihovu tjelesnu masu i visinu, odnosno duljinu. Pomoću tih podataka izražene su vrijednosti iz percentilnih krivulja (Prilog 4).

#### **3.2.2. Dijetetičke metode**

Roditelji pacijenata ispunili su Upitnik o prehrambenim navikama djeteta (Prilog 3), iz kojega se, osim antropometrijskih parametara i prehrambenih navika, saznaje i povijest alergijskih bolesti u obitelji, odnosno ima li dijete dokazanu nutritivnu ili nenutritivnu alergiju. Isto tako, roditelji su odgovorili na pitanja je li dijete dojeno, vrijeme uvođenja dohrane, te suplementaciju vitaminom D, ali i drugim dodacima prehrani.

Prehrambeni unos pacijenata procijenjen je pomoću trodnevnog dnevnika prehrane (Prilog 5) gdje su surogatni izvor informacija bili roditelji. Roditelji ispitanika dobili su upute za vođenje dnevnika prehrane koji je detaljno pojašnjen te sadrži primjer pisanja jednog dana dnevnika. Roditelji su dnevnik prehrane vodili tri dana, od čega su 2 dana bila radna, a jedan neradni dan (tijekom vikenda). Količinu unesene hrane bilo je potrebno odrediti usporedbom s kuhinjskim posuđem, vaganjem ili opisivanjem kao što su npr. kriške, komadi i sl. Također, bilo je potrebno navesti i uzima li dijete dodatke prehrani, a posebno vitamin D.

Pri obradi podataka dobivenih dnevnikom prehrane korištene su USDA (engl. *United States Department of Agriculture*) tablice s kemijskim sastavom. Njihova prednost je to što sadrže podatke za sve vitamine i minerale, čak i za neke fitokemikalije, dok im je jedini i najveći nedostatak to što su to američke tablice, dakle nedostaju namirnice karakteristične za naše podneblje.

### 3.2.3. EASI score

The Eczema Area and Severity index (EASI) score jedna je od najboljih validiranih metoda koje mjere težinu atopijskog dermatitisa (Leshem i sur., 2015). Ova metoda temelji se na mjerenju težine kliničkih znakova bolesti (HOME, 2017).

#### 3.2.3.1. Bodovanje EASI-ja

EASI score sistem koristi definirani proces od 3 koraka koja treba slijediti pri određivanju težine bolesti na zahvaćenim područjima:

- 1) Određivanje područja na tijelu koje je zahvaćeno atopijskim dermatitisom.

Četiri područja na tijelu se promatraju zasebno:

- Glava i vrat
- Trup
- Gornji ekstremiteti
- Donji ekstremiteti

- 2) Procjena opsega promjena na koži na prethodno određenom području.

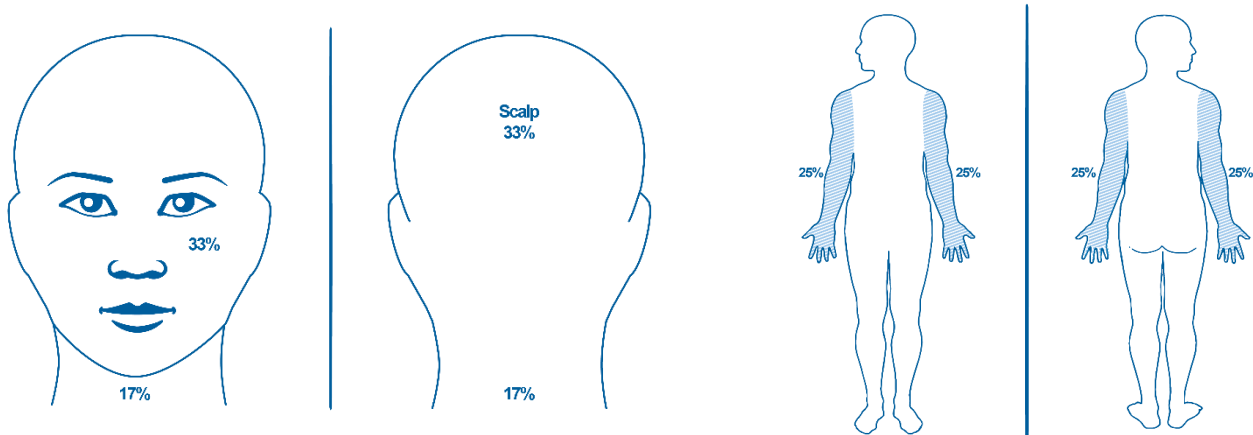
Svako područje može biti zahvaćeno atopijskim dermatitisom od 0% do 100%. Koristeći tablicu, svakom dijelu tijela dodjeljuje se određen broj bodova (od 0 do 6) temeljem postotka koliko je određeno područje zahvaćeno bolesti (HOME, 2017, Schmitt i sur., 2014).

Tablica 1. Određivanje broja bodova prema zahvaćenosti bolesti (HOME, 2017)

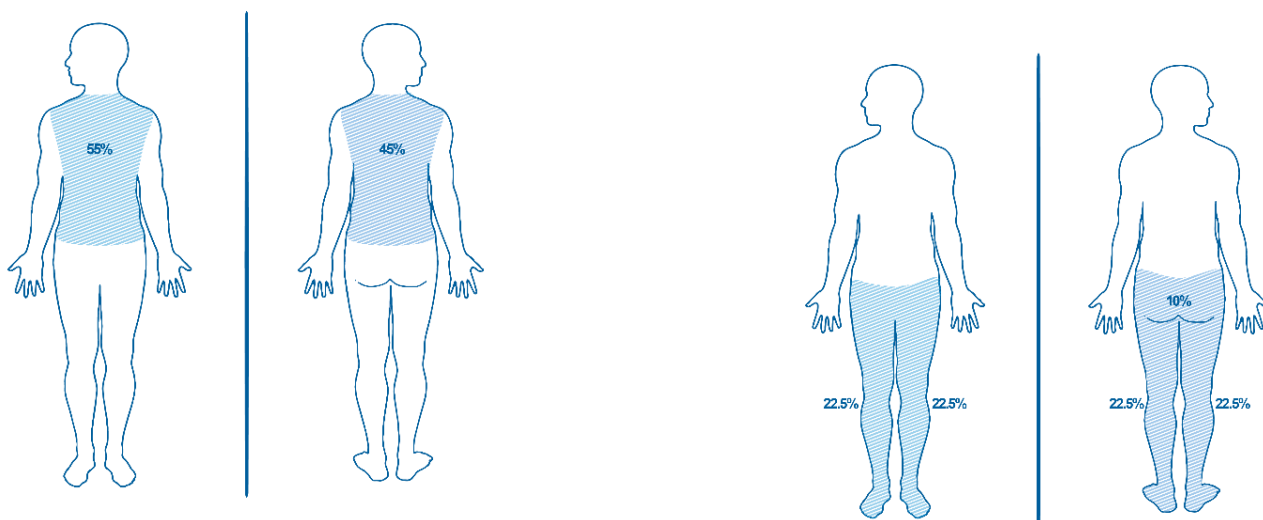
% zahvaćenog područja	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Broj bodova	0	1	2	3	4	5	6



Također, kako bi se olakšala procjena, koriste se fotografije u prilogu (Slika 4, 5, 6 i 7).



Slika 4. Područje glave i vrata (HOME, 2017) Slika 5. Područje gornjih ekstremiteta (HOME, 2017)



Slika 6. Područje trupa (HOME, 2017) Slika 7. Područje donjih ekstremiteta (HOME, 2017)

3) Procjena težine bolesti pomoću 4 znaka na zahvaćenom području tijela:

- i) Eritem (crvenilo) kože
- ii) Pojava edema ili papula
- iii) Ekskorijacija (abrazija) kože
- iv) Lihenifikacija (zadebljanje) kože

Svakom od ova 4 znaka treba dodijeliti broj bodova na skali od 0 do 3:

Tablica 2. Određivanje broja bodova prema jačini promjene na koži (HOME, 2017).

<b>Broj bodova</b>	<b>Jačina promjene</b>
0	Nema
1	Blaga
2	Umjerena
3	Jaka

Kako bi olakšali procjenu, u nastavku se nalaze fotografije (Slika 8) koje označavaju svaku pojedinu kategoriju.

### Crvenilo kože



Nema=0



Blago=1  
Jedva vidljivo, ružičasto



Umjereno=2  
Prepoznatljivo crvenilo



Jako=3  
Žarko crvenilo

### Pojava papula



Nema=0



Blago=1  
Jedva vidljiva pojava papula



Umjereno=2  
Pojava prepoznatljivih papula



Jako=3  
Izražene papule

### Abrazija kože



Nema=0



Blago=1  
Rijetke površinske abrazije



Umjereno=2  
Brojne površinske abrazije



Jako=3  
Brojne duboke i opsežne abrazije

### Zadebljanje kože



Nema=0



Blago=1  
Blago zadebljanje kože s blago  
izraženim linijama



Umjereno=2  
Vidljivo zadebljana koža s  
izraženim linijama



Jako=3  
Izraženo zadebljala koža s  
dubokim brazdama

Slika 8. Slikovni prikaz svih stupnjeva bolesti (HOME, 2017)

Iako postoji više od dvadeset i pet validiranih metoda koje mjere težinu atopijskog dermatitisa, EASI je prepoznata kao jedna od tri najbolje metode koje mjere ishode bolesti. Također, studije potvrđuju da EASI pokazuje adekvatan stupanj pouzdanosti, ispravnosti i odgovornosti, odnosno sve osobine koje validirana metoda treba imati (Leshem i sur., 2015).

### 3.2.3.2. Kako tumačiti rezultate?

Procijenjeni parametri se unose u tablicu (u nastavku). Konačni EASI score može biti u rasponu od 0-72. Postoje dva načina EASI bodovanja, koja ovise od dobi pacijenata:

- 1) Pacijenti do 8 godina starosti
- 2) Pacijenti starosti 8 godina i više.

Jedina je razlika u faktorima s kojima se množe bodovi, zbog razlike u relativnim proporcijama područja na tijelu koje su zahvaćene kod pacijenta prve skupine.

S obzirom da svi pacijenti u ovom istraživanju pripadaju prvoj skupini, prikazana je tablica za tu skupinu (HOME, 2017).

Tablica 3. Ukupno bodovanje EASI (HOME, 2017).

Područje tijela	Crvenilo (0-3)	Edem/osip (0-3)	Ekskorijacija (0-3)	Lihenifikacija (0-3)	Broj bodova prema zahvaćenosti tijela (0-6)	Faktor	Broj bodova za određeno područje tijela	
Glava/vrat	( + )	( + )	( + )	( )	X	x 0,2		
Trup	( + )	( + )	( + )	( )	X	x 0,3		
Gornji ekstremiteti	( + )	( + )	( + )	( )	X	x 0,2		
Donji ekstremiteti	( + )	( + )	( + )	( )	X	x 0,3		
Ukupan EASI je zbroj broja bodova sva 4 područja tijela:								_____ (0-72)

#### 3.2.4. Obrada podataka

Nakon što su prikupljeni svi podaci te upisani u bazu podataka, napravljena je statistička obrada podataka. Rezultati su analizirani upotrebom Microsoft Excel 2013. Pri obradi podataka korišteni su osnovni elementi deskriptivne statistike, t-test za nezavisne uzorke (studentov t-test), koji se koristi za testiranje statističke značajnosti razlike između dvije aritmetičke sredine (Kim, 2015), te Mann-Whitney test. Mann-Whitney test se koristi kada se uspoređuju dva neovisna uzorka (Wu i sur., 2014) u ovom slučaju statusa vitamina D i EASI vrijednosti. Dobiveni rezultati prikazani su u narednom poglavlju 4. Rezultati i rasprava.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Antropometrijske metode

#### 4.1.1. Osnovna obilježja uzorka ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 18 pacijenata Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice Klinike za kožne i spolne bolesti. 10 je ispitanika muškog te 8 ispitanica ženskog spola.

Ispitanici su podijeljeni u 4 dobne skupine kako je prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz uzorka ispitanika prema dobi (n=18)

Skupina	Godina rođenja	Dob	Broj ispitanika
I	2009./2010.	7,6-7,8 godina	3
II	2013./2014.	3,1-4,7 godina	4
III	2015.	1,8-2,7 godina	6
IV	2016.	8,5 mjeseci-1,5 godina	5

U prvu skupinu ispitanika pripadaju ispitanici rođeni 2009. i 2010. godine (n=3). U drugu skupinu pripadaju ispitanici rođeni 2013. i 2014. godine (n=4). Treća skupina ispitanika rođenih 2015. godine je najbrojnija, te broji 6 ispitanika. Posljednja, četvrta skupina ispitanika rođenih 2016. godine broji 5 ispitanika.

Najmlađi ispitanik starosti je 8,5 mjeseci, a najstarija ispitanica ima 7 godina i 8 mjeseci. Prosječna dob svih ispitanika je 3,17 godina.

Prosječna dob prve manifestacije bolesti je 6,29 mjeseci, a prosječno trajanje bolesti je 2,16 godina. Istraživanja su pokazala da većina pacijenata manifestira prve simptome bolesti tijekom prve godine života (Wolter i Price, 2014), što se podudara s vremenom pojavnosti bolesti kod ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju. Također, istraživanja su pokazala da većina oboljelih „izraste“ iz bolesti, odnosno da bolest perzistira u odrasloj dobi tek u 1-3% slučajeva (Wolter i Price, 2014).

#### 4.1.2. Rezultati antropometrijskih mjerenja

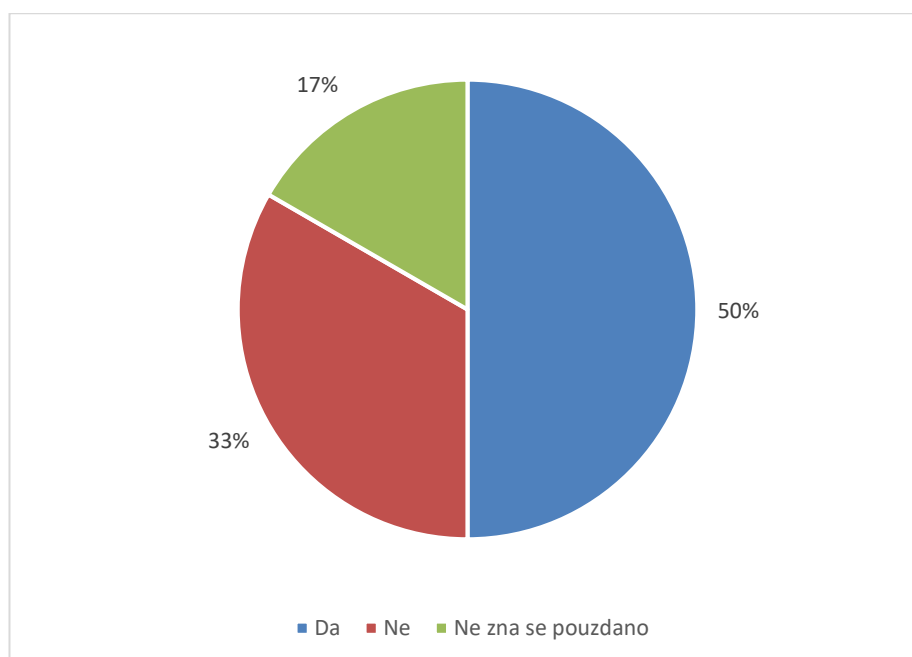
Rezultati obrade antropometrijskih podataka prikazani su u Tablici 5. Prosječne percentilne vrijednosti dobivene su pomoću percentilnih krivulja (Prilog 4).

Tablica 5. Prikaz rezultata obrade antropometrijskih podataka

Skupina	Prosječna tjelesna masa (kg)	Prosječna percentilna vrijednost za tjelesnu masu	Prosječna tjelesna visina (cm)	Prosječna percentilna vrijednost za tjelesnu visinu
<b>I</b>	33,00±4,36	88,33±11,55	138,33±7,37	88,33±11,55
<b>II</b>	17,13±0,85	72,50±16,58	106,00±4,42	70,00±23,09
<b>III</b>	13,25±3,57	53,33±32,20	91,92±13,98	52,50±40,22
<b>IV</b>	10,73±2,26	68,80±33,92	75,80±7,01	36,40±37,51

Zanimljivo je istaknuti kako su dva od tri ispitanika prve skupine iznad 95 percentila i za tjelesnu visinu i masu, što ukazuje na činjenicu da imaju povećanu tjelesnu masu.

Mnoge studije pokazuju da postoji sekularni trend rasta, jer djeca rastu progresivno brže i u odrasloj dobi dosežu progresivno veće mjere, a porast u visinu prati i porast tjelesne mase (Antonić-Degač i sur., 2004).



Slika 9. Prikaz dijagnosticiranih alergija na hranu kod ispitanika (n=18)

## 4.2. Dijetetičke metode

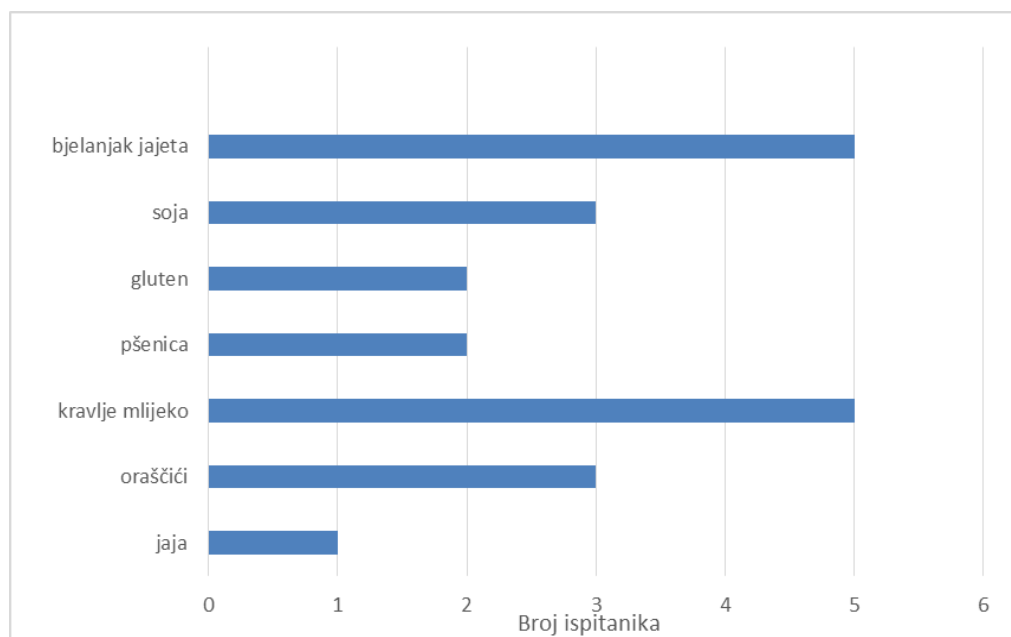
### 4.2.1. Upitnik o prehranbenim navikama djeteta

Obradom Upitnika o prehranbenim navikama djeteta (Prilog 3), koje su ispunjavali roditelji, iz kojega se, osim antropometrijskih parametara i prehranbenih navika, saznaje i povijest alergijskih bolesti u obitelji, odnosno ima li dijete dokazanu nutritivnu ili nenutritivnu alergiju, duljinu dojenja te vrijeme

uvođenja dohrane.

#### 4.2.1.1 Alergije na hranu

Od 18 ispitanika čak njih 9 ima dokazanu alergiju na hranu, odnosno 50% ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju (Slika 9). Na Slici 10. prikazane su namirnice koje su najčešći alergeni kod ispitanika. Dvije najučestalije alergene namirnice kod djece su kravlje mlijeko i bjelanjak jajeta, što je u skladu s velikim brojem istraživanja. U zapadnim zemljama, najučestalije alergene namirnice uz kravlje mlijeko i jaja su kikiriki, orašasti plodovi, riba i školjkaši, soja i pšenica (Lee, 2017).



Slika 10. Prikaz namirnica koje su najčešći alergeni

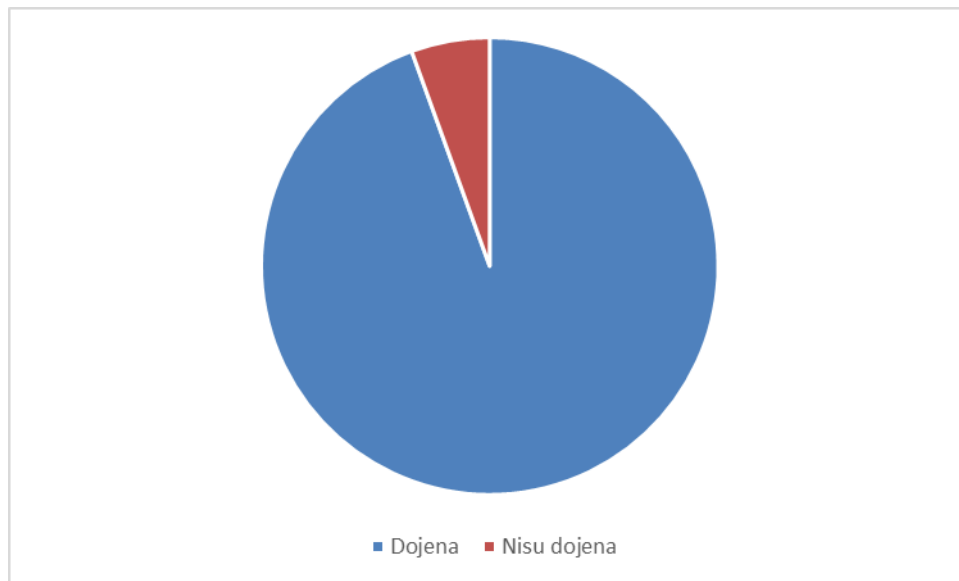
Zanimljivo je da 5 od 9 ispitanika, koji imaju dokazanu alergiju na hranu, imaju dijagnosticiranu alergiju na više od 3 namirnice. To može ukazivati na činjenicu da je njihova prehrana prilično restriktivna, te da postoji mogućnost nedostataka različitih vitamina i minerala koji su izuzetno važni u njihovoj dobi. Tako su Leung i suradnici pokazali da su prehrambene restrikcije uobičajene kod djece oboljele od atopijskog dermatitisa, te da imaju niži unos kalcija, vitamina D i željeza od preporučenog (Leung i sur., 2017).

Također, vrlo zanimljiva činjenica je da roditelji samo 2 ispitanika (koji su braća) imaju dokazanu alergiju. Niti jedan od roditelja ostalih 7 ispitanika nema dokazanu nutritivnu ili nenutritivnu alergiju. Suprotno tome, istraživanja pokazuju kako je prisutnost alergije kod jednog ili oba roditelja značajno povezana s razvojem alergije kod djeteta (Yamamoto-Hanada i sur., 2017).

Za djecu s verificiranom nutritivnom alergijom osnovna je terapija dosljedno isključenje inkriminiranog alergena iz prehrane te svih namirnica koje ga sadržavaju (Kolaček, 2017). Sukladno tome, nužno je izbacivanje cijelih skupina namirnica iz prehrane. Adekvatnost njihove prehrane te postoje li nutritivni deficiti pokazuje analiza dnevnika prehrane.



#### 4.2.1.2. Dojenje



Slika 11. Prikaz uzorka dojene djece (n=18)

Na Slici 11. prikazan je odnos ispitanika koji nisu, odnosno oni koji su bili dojeni. Od 18 ispitanika, samo jedna ispitanica nije uopće bila dojena, dakle 94,44% ispitanika bilo je dojeno. Prosječna duljina trajanja isključivog dojenja je 3,36 mjeseci (raspon od samo 10 dana do 6 mjeseci), što nije u skladu s preporukama stručne skupine Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*) koji smatraju isključivo dojenje tijekom prvih 6 mjeseci života „zlatnim standardom“ (Agostoni i sur., 2008).

Dojenje je prirodan način prehrane dojenčeta, a majčino mlijeko jedina je hrana koja optimalno zadovoljava sve prehrambene potrebe mladog dojenčeta (Hojsak, 2017). Brojni su preventivni učinci dojenja, tijekom dojenja, ali i kasnije u životu. Prema brojnim istraživanjima, najveći broj dokaza zaštitnog učinka dojenja je prevencija infekcija, dijareje te akutne upale srednjeg uha (Agostoni i sur., 2009). Također, u dojene djece učestalost nutritivnih alergija 10 je puta manja i najčešće se pojavljuje na kravlje mlijeko i jaja (Kolaček, 2017).

Unatoč brojnim prednostima, incidencija dojenja ni u najrazvijenijim zemljama nije dosegla zadovoljavajuću razinu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation – SZO*), u dobi od 6 mjeseci samo 25% djece je na prsima (Hojsak, 2017).

Tijekom trudnoće, majkama se ne preporučuje izbjegavanje alergeni namirnica, jer je mala vjerojatnost da će se smanjiti rizik od razvoja atopijskog dermatitisa. Štoviše, tako restriktivna prehrana može imati negativne učinke i na zdravlje majke i fetusa (Agostoni i sur., 2009).

Prehrana majke tijekom laktacije također može imati značajan utjecaj na stvaranje i sastav majčinog mlijeka. To se posebno odnosi na količinu vitamina A i D, vitamine topljive u vodi, te sastav masnih

kiselina koji su u majčinom mlijeku jednaki majčinoj prehrani. Također, zanimljiva je činjenica da majke koje su pothranjene, unose isti udio proteina, masti i ugljikohidrata kao i adekvatno uhranjene majke, samo proizvode manju količinu mlijeka (Agostoni i sur., 2009).

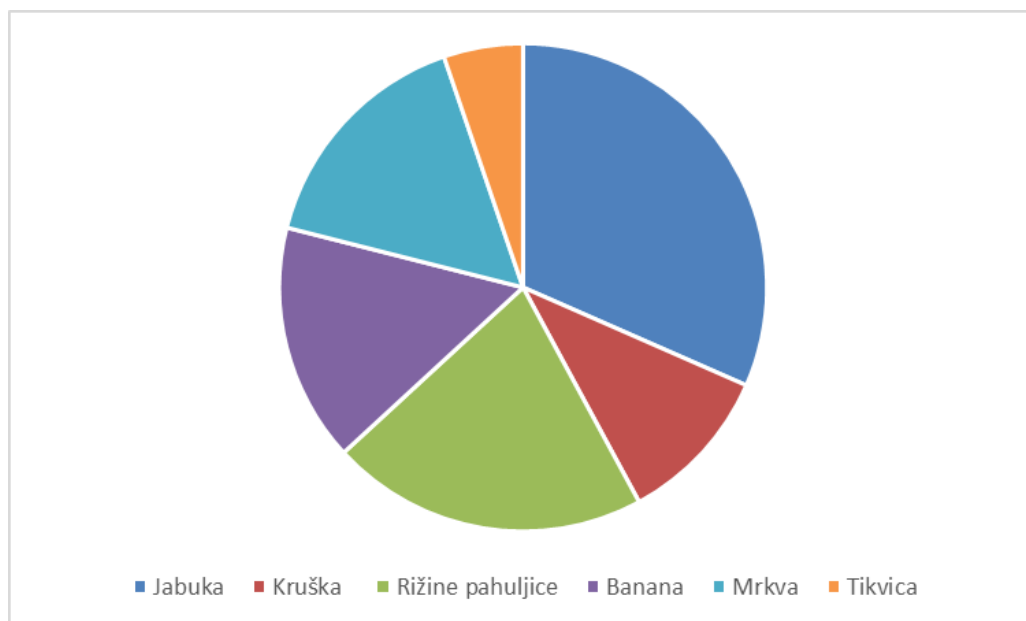
Osim blagotvornih učinaka dojenja na dijete, brojna istraživanja pokazala su kako dojenje povoljno djeluje i na majku, tako što smanjuje rizik pojave dijabetesa tipa 2, raka dojke i jajnika (Agostoni i sur., 2009).

#### 4.2.1.3. Dohrana

Prosječna duljina trajanja dojenja uz dohranu je 8,76 mjeseci (raspon od 10 dana do 25 mjeseci), što također nije u skladu s preporukama koje predlažu nastavak dojenja uz dohranu i nakon druge godine života (Agostoni i sur., 2008).

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* – ESPGHAN) definira dohranu kao „svu hranu (krutu ili tekuću) koja nije majčino mlijeko ili dojenački pripravak“ (Agostoni i sur., 2008).

Prosječno vrijeme uvođenja dohrane je sa 20,9 tjedana (raspon uvođenja od 16. do 24. tjedna života) što je u skladu s preporukama ESPGHAN-a koje preporučuje uvođenje dohrane između 17. i 26. tjedna života (Agostoni i sur., 2008). Razlog tome je što je ta dob, između četvrtog i šestog mjeseca života, razdoblje u kojem sazrijevaju fiziološke funkcije i psihomotorički razvoj pa je omogućen početak hranjenja krutim namirnicama (Hojsak, 2017). Odgađanje uvođenja krute hrane nakon šestog mjeseca života ne povezuje se sa smanjenim rizikom nastanka astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa ili senzibilizacije inhalatornim alergenima. Također, istraživanja su pokazala da kasno uvođenje krute hrane (nakon šestog mjeseca života), odnosno jednolična prehrana tijekom prva četiri mjeseca života nemaju zaštitni učinak pri razvoju atopijskih bolesti, te čak povećavaju rizik od senzibilizacije (Zutavern i sur., 2008). Isto tako, isključiva mliječna prehrana nakon 26. tjedna ne zadovoljava nutritivne potrebe dojenčeta (Fewtrell i sur., 2017).



Slika 12. Namirnice s kojima se započinje dohrana (n=18)

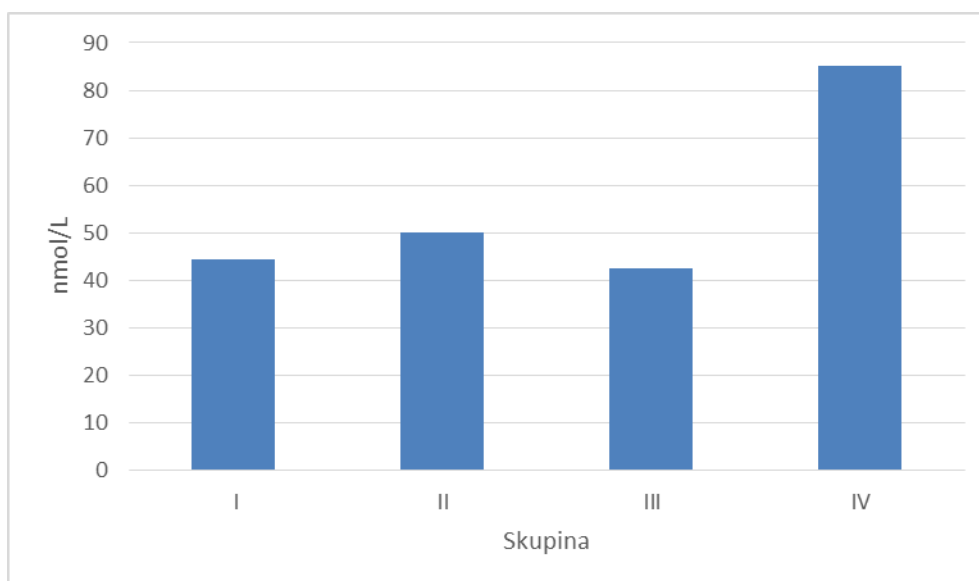
Kako je prikazano na Slici 12. najčešće se dohrana započinje voćem te rižinim pahuljicama, što je uobičajeno za naše podneblje.

Nema jedinstvenih preporuka o tome s kojom namirnicom treba započeti dohranu, pa se preporuča početi s lakše probavljivim i dostupnijim namirnicama u određenom području (ovisno o godišnjem dobu) (Hojsak, 2017).

Ono na što treba obratiti pozornost pri uvođenju novih namirnica, je da namirnice treba uvoditi postupno i pojedinačno – jedna nova namirnica uvodi se u razmaku od dva do tri dana. Tako se na vrijeme može uočiti postoji li alergijska reakcija na određenu hranu (Agostoni i sur., 2008).

Što se tiče uvođenja alergeni namirnica, danas postoje čvrsti znanstveni dokazi prema kojima odgađanje alergeni namirnica ne smanjuje incidenciju alergija, štoviše, njihovo ranije uvođenje vjerojatno smanjuje rizik (Hojsak, 2017, Nwaru i sur., 2010).

#### 4.2.1.4. Status vitamina D



Slika 13. Prikaz vrijednosti vitamina D u krvi ispitanika (n=18)

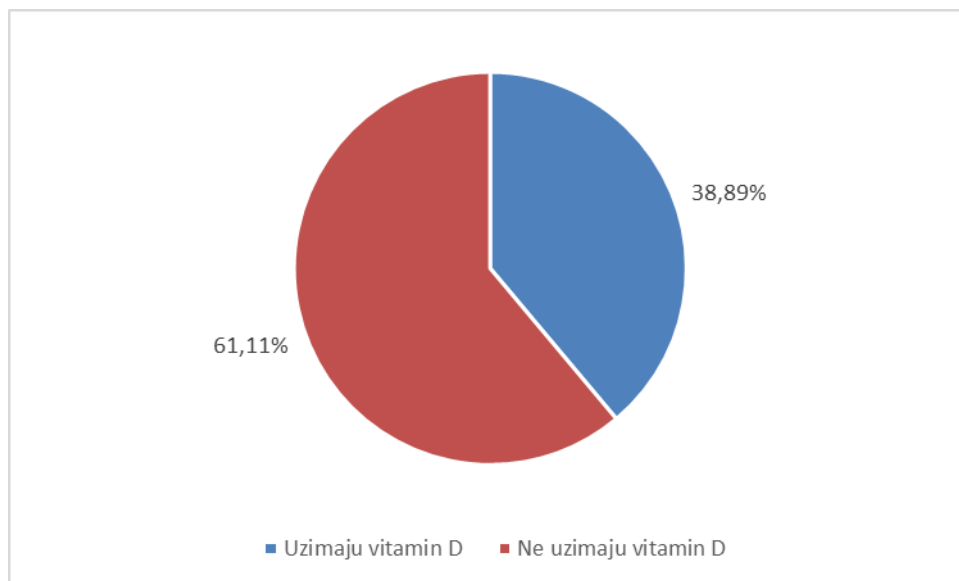
Prosječni status vitamina D u krvi je  $44,33 \pm 7,57$  nmol/L za prvu dobnu skupinu,  $50,00 \pm 7,94$  nmol/L za drugu dobnu skupinu,  $42,50 \pm 12,83$  nmol/L za treću dobnu skupinu, te  $85,00 \pm 23,95$  nmol/L za četvrtu dobnu skupinu (Slika 13). Referentne vrijednosti vitamina D u krvi su:

- Teški nedostatak vitamina D – kada je razina 25(OH)D  $< 25$  nmol/L
- Nedostatak vitamina D – kada je razina 25(OH)D između 25 i 50 nmol/L
- Optimalna razina vitamina D – kada je 25(OH)D najmanje 50 nmol/L (20 ng/mL) (EFSA, 2013).

S obzirom na referentne vrijednosti, možemo zaključiti kako su prva i treća skupina u nedostatku vitamina D, jer su njihove prosječne vrijednosti vitamina D manje od 50 nmol/L. Druga starosna skupina je na granici deficita, s obzirom da je prosječna vrijednost 50 nmol/L. Četvrta, najmlađa dobna skupina jedina je skupina koja ima povišene vrijednosti vitamina D u krvi u odnosu na ostale skupine (85 nmol/L), što je i očekivano s obzirom da svi ispitanici ove skupine dobivaju vitamin D u obliku dodatka prehrani, svakodnevno u količini od 800 IU, odnosno 20  $\mu$ g.

Dobiveni rezultati u skladu su sa istraživanjima koja isto tako potvrđuju da je ukupni unos vitamina D (uključujući unos vitamina D iz hrane i iz dodataka prehrani) najveći u najmlađoj dobnoj skupini, te se smanjuje s porastom godina života (Braegger i sur., 2013).

#### 4.2.1.4.1. Unos vitamina D iz dodataka prehrani



Slika 14. Prikaz postotka ispitanika koji uzima vitamina D kao dodatak prehrani (n=18)

Od ukupno 18 ispitanika, samo njih 7 uzima vitamin D kao dodatak prehrani (38,89% ispitanika), dok njih 11, odnosno više od 60% (točnije 61,11%) ne uzima vitamin D (Slika 14). Zanimljivo je istaknuti kako se kod svih ispitanika najmlađe dobne skupine (n=5) primjenjuje dodatni vitamin D, dok su samo dva ispitanika koji uzimaju vitamin D iz svih ostalih dobnih skupina. U Republici Hrvatskoj njeguje se praksa preventivnog davanja vitamina D barem tijekom prve godine života, što je u skladu s preporukama stručne skupine Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*). Oralna doza vitamina D u obliku dodatka prehrani, koju predlaže ESPGHAN je 400 IU, odnosno 10 µg/dan za svu dojenčad tijekom prve godine života. Ova preventivna mjera će osigurati većini dojenčadi adekvatan status 25(OH)D u krvi (50 nmol/L), te će prevenirati bolesti koje može uzrokovati nedostatak vitamina D, kao što je rahitis ili osteomalacija (Braegger i sur., 2013).

Također, zanimljivo bi bilo istražiti faktor izlaganja suncu. Kao što je već poznato, vitamin D se sintetizira u koži tijekom izlaganja ultraljubičastom (UV) zračenju (Nair-Shalliker i sur., 2013), a istraživanja su pokazala da se izlaganjem UV zračenju mogu postići jednake koncentracije vitamina D u krvi kao i oralnom suplementacijom (Lagunova i sur., 2013), tako da bi u budućim istraživanjima statusa vitamina D u krvi, trebalo uzeti u razmatranje i duljina izlaganja UV zračenju.

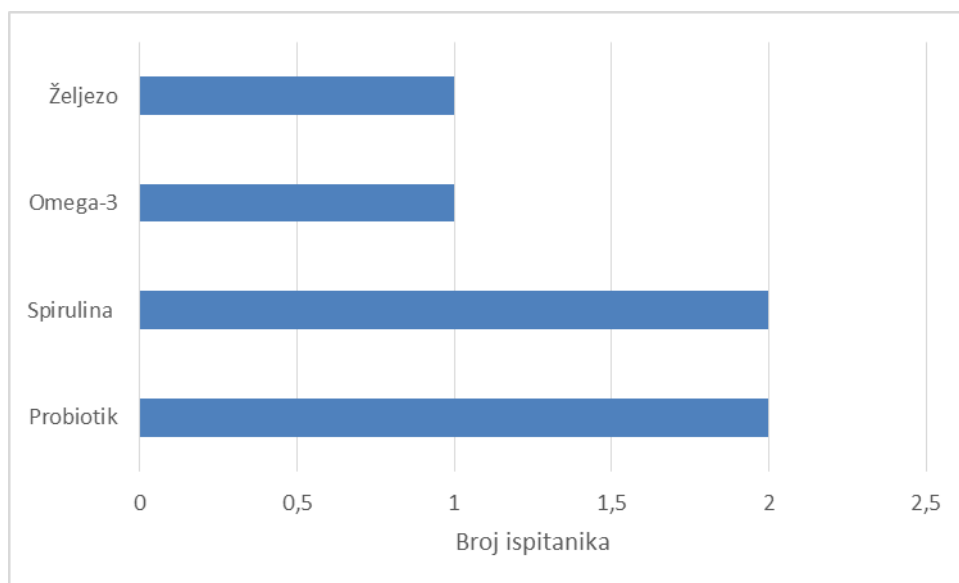
#### 4.2.1.5. Uzimanje ostalih dodataka prehrani

38% ispitanika (n=5) uzima druge dodatke prehrani. Dodaci prehrani koji se koriste prikazani su na Slici 15. Najučestaliji dodatak prehrani koji se koristi su probiotici, te spirulina koju uzimaju dvije sestre koje su sudjelovale u istraživanju. Probiotici se definiraju kao živi mikroorganizmi koji, ako se

konzumiraju u odgovarajućoj dozi kao dodatak hrani, pozitivno utječu na zdravlje domaćina. Postoje jasni dokazi da su učinkoviti u liječenju određenih stanja i bolesti, ali važno je naglasiti da nisu svi jednako učinkoviti u svim kliničkim indikacijama (Hojsak, 2017).

Probiotički soj, koji je zastupljen u oba pripravka koji uzimaju sudionici istraživanja, je *Lactobacillus rhamnosus*, koji je učinkovit u liječenju akutnog proljeva, te se koristi kao prevencija antibiotikom izazvanog proljeva ili nazokomijalnog proljeva (Hojsak, 2017).

Nažalost, istraživanja pokazuju da uporaba probiotika i prebiotika nema potvrđenu ulogu u sprječavanju alergije (Kolaček, 2017).



Slika 15. Prikaz korištenja ostalih dodataka prehrani

Spirulina se koristi kao dodatak prehrani zbog svog povoljnog nutritivnog sastava; vrlo je bogat izvor esencijalnih i neesencijalnih aminokiselina, gama-linolenske masne kiseline, vitamina K i vitamina B skupine (posebno vitamina B12), te željeza, kalcija, fosfora te beta karotena. Upravo zbog takvog sastava u nekoliko istraživanja koristila se kao dodatak prehrani pothranjenoj djeci (Gutiérrez-Salmeán i sur., 2015, Khuabi Matondo i sur., 2016).

Zanimljiva je činjenica kako obje ispitanice koje uzimaju Spirulinu kao dodatak prehrani su sestre koje obje imaju brojne nutritivne alergije (kravlje mlijeko, bjelanjak jajeta, soja, oraščići, gluten) zbog čega se pretpostavlja da je njihova prehrana izuzetno restriktivna te da postoji mogućnost da su pothranjene. Nasuprot tome, one su obje iznad 95 percentila i za tjelesnu visinu i za tjelesnu masu, što znači da su adekvatno uhranjene, te da njihove alergije ne utječu na pravilan rast i razvoj.

#### 4.2.2. Procjena prehranbenog unosa

Trodnevni dnevnik prehrane (Prilog 5.) korišten je kao metoda procjene prehranbenog unosa ispitanika.

#### 4.2.2.1. Unos energije

Prosječni unos energije prikazan je u Tablici 6.

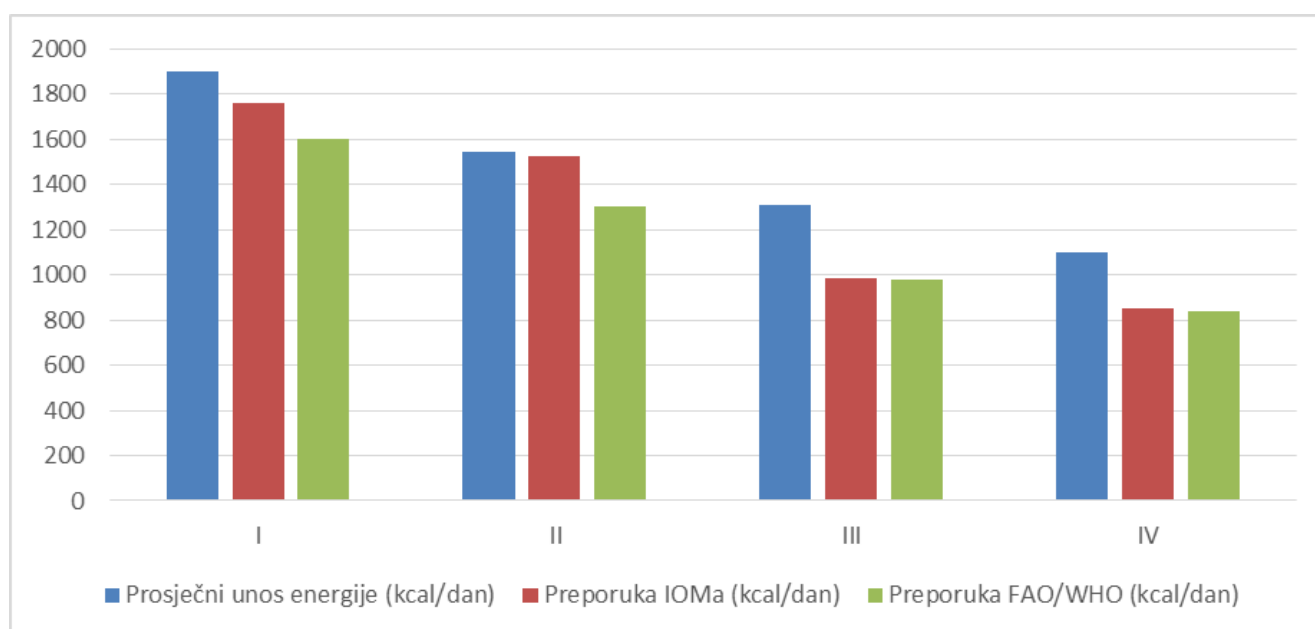
Tablica 6. Prikaz usporedbe prosječnog unosa energije i preporuka

Skupina	Prosječni unos energije (kcal/dan)	Preporuka IOM <sup>a</sup> (kcal/dan)	Preporuka FAO/WHO <sup>b</sup> (kcal)
I	1897,80±109,86	1759,33±69,86	1600,00±86,60
II	1543,40±164,36	1523,25±85,50	1300,00±100,00
III	1311,67±201,62	987,00±114,58	979,17±114,47
IV	1101,56±115,36	852,60±82,20	836,60±117,44

<sup>a</sup>IOM – *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. (DRI, 2002/2005)*

<sup>b</sup>FAO/WHO – *Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO)(2004)*

S obzirom da se preporuke IOM-a (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a) i FAO (engl. *Food and Agriculture Organization*, Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenjih naroda), odnosno WHO (engl. *World Health Organization*, Svjetska zdravstvena organizacija) razlikuju, obje su uzete u razmatranje.



Slika 16. Prikaz usporedbe prosječnog energetskeg unosa s preporukama (n=18)

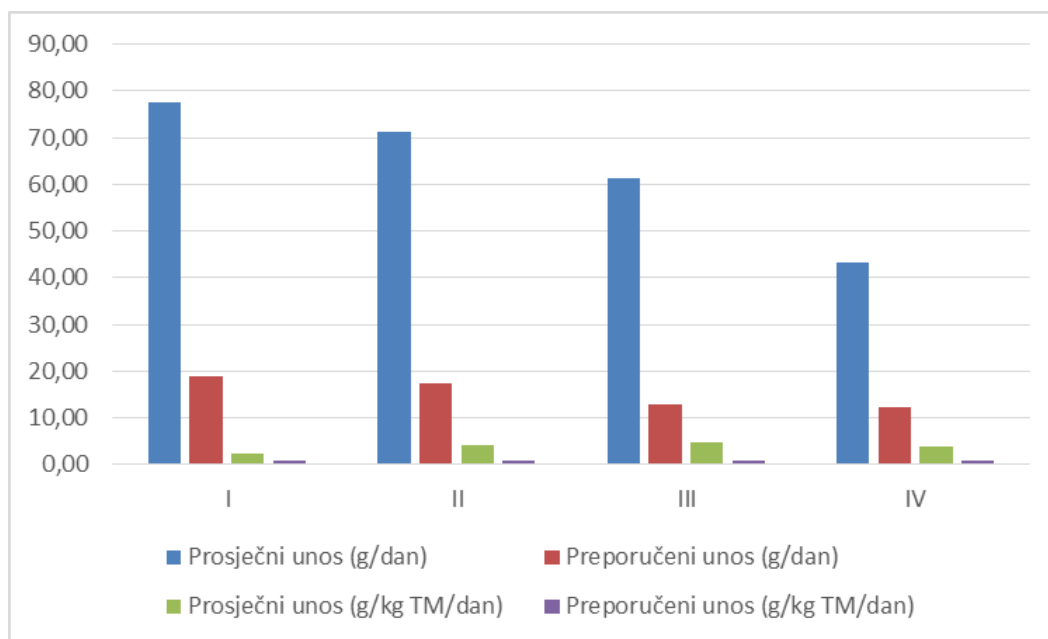
IOM – *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (DRI, 2002/2005)*

FAO/WHO – *Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO)(2004)*

Kao što je vidljivo na Slici 16, prosječni unos energije svih dobnih skupina veći je od obje preporučene vrijednosti za  $233,86 \pm 105,64$  kcal. Najveća razlika između prosječnog energetskeg unosa i obje preporuke lako je uočljiva u III. dobnj skupini, te iznosi 328,59 kcal više od obje preporučene vrijednosti. Zanimljivo je istaknuti kako je prosječna percentilna vrijednost te dobnj skupine i za tjelesnu visinu i masu oko 50 (52,5 za tjelesnu visinu, 53,33 za tjelesnu masu), što znači da su djeca te dobnj skupine prosječne tjelesne mase i visine, te da nemaju prekomjernu tjelesnu masu bez obzira na povećani energetskeg unos.

Ne postoje istraživanja koja su istraživala povezanost povećanog energetskeg unosa i atopijskog dermatitisa, no jedna studija je pokazala povezanost visokog unosa masti, a niskog unosa ugljikohidrata s alergijskim rinitisom. Nažalost, značajna povezanost s navedenim prehrambenim obilježjima, nije pronađena za atopijski dermatitis (Kim i sur., 2016).

#### 4.2.2.2. Unos proteina



Preporuke IOM-a (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a)

Slika 17. Prikaz unosa proteina u usporedbi s preporukama (n=18)

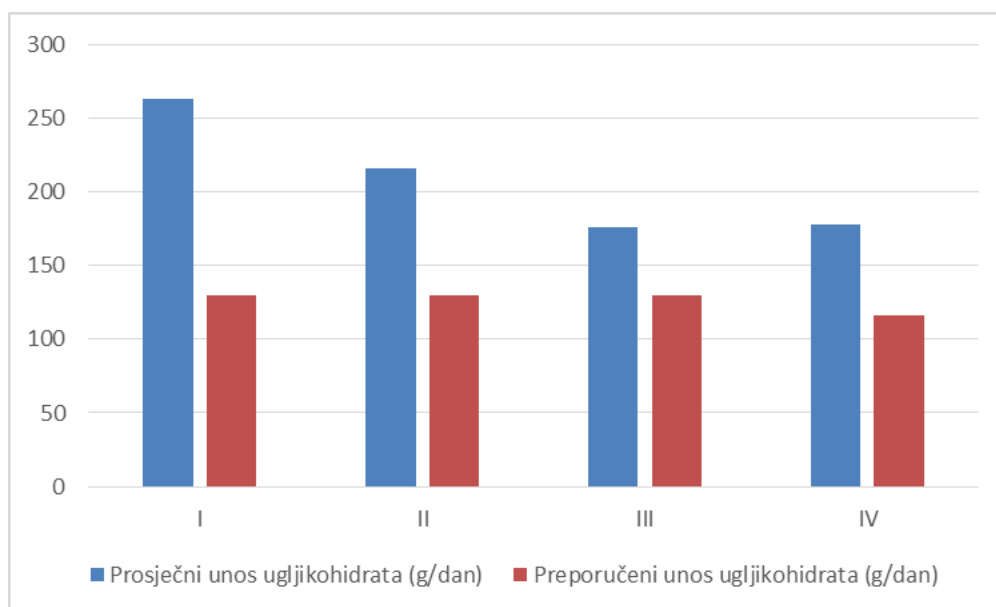
Slika 17. prikazuje prosječni unos proteina po dobnim skupinama u usporedbi s preporukama IOM-a (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a) koje su izražene kao masa proteina u gramima u jednom danu (g/dan), te gramima proteina po kilogramu tjelesne mase u jednom danu (g/kg TM/dan). Rezultati analize pokazali su kako je prosječni unos proteina svih ispitanika 4,11 puta veći od preporučenih vrijednosti.



Također visok unos proteina u dječjoj dobi pokazali su Campbell i suradnici u svom istraživanju. Unos proteina u njihovoj studiji bio je dva do tri puta veći od preporučenih vrijednosti za određenu dobnu skupinu, što je vrlo slično rezultatima ovog istraživanja.

Zanimljiva je povezanost ranog prestanka dojenja te ranog uvođenja dojenačkih pripravaka i dohrane s visokim unosom proteina (Campbell i sur., 2017), gdje je uočena poveznica s ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju. S obzirom da su svi ispitanici relativno kratko dojenu, te im je rano uveden dojenački pripravak i dohrana postoji mogućnost da je i to jedan od razloga previsokog unosa proteina. S obzirom da 50% ispitanika ima dijagnosticiranu alergiju na hranu, i to uglavnom na hranu koja je izvor proteina (kravlje mlijeko, jaja) nije bilo očekivano da će unos proteina i kod tih ispitanika biti toliko povećan u odnosu na preporuke.

#### 4.2.2.3. Unos ugljikohidrata

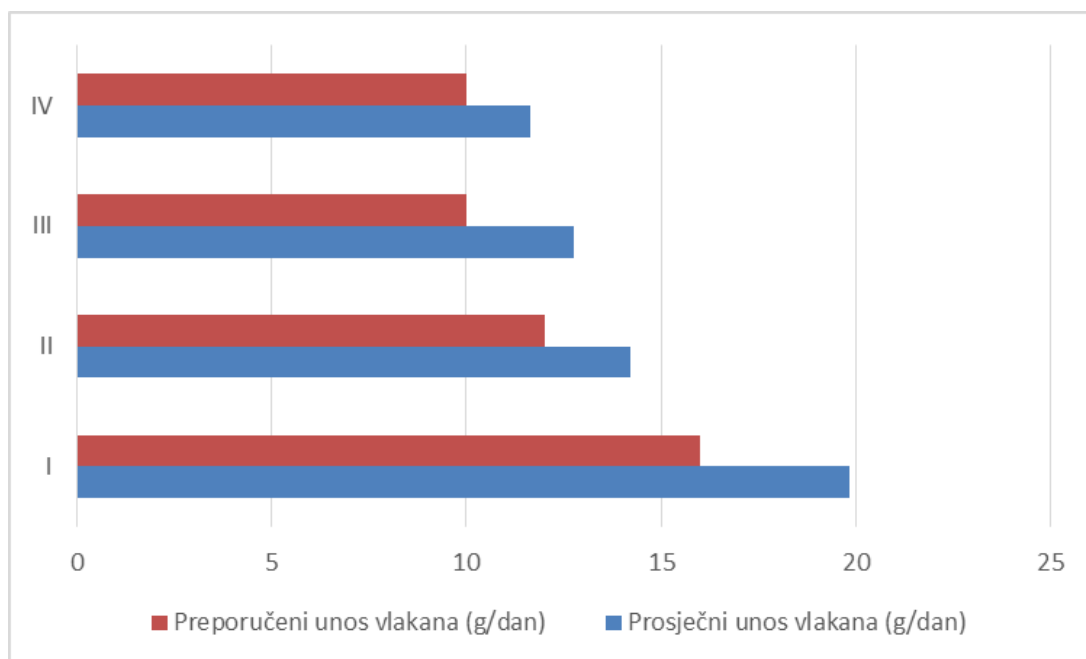


Preporuke IOM-a (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a)

Slika 18. Prikaz unosa ugljikohidrata u odnosu na preporuke (n=18)

Prosječni unos ugljikohidrata u svim dobnim skupinama također je veći od preporuka. U prvoj dobnj skupini prosječni unos čak je dvostruko veći od preporučenog (Slika 18). No, nije važna samo količina unesenih ugljikohidrata, vrlo je važna i njihova vrsta.

#### 4.2.2.3.1. Unos prehrambenih vlakana



Preporuke IOM-a (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a)

Slika 19. Prikaz prosječnog unosa prehrambenih vlakana (n=18)

S obzirom na veći unos ugljikohidrata od preporučenih vrijednosti, ne čudi da su potrebe za prehrambenim vlaknima zadovoljene u svim dobnim skupinama (Slika 19).

Važnost prehrambenih vlakana u prehrani uglavnom se odnosi na regulaciju stolice. Najvažniji prehrambeni izvori vlakana su cjelovite žitarice, grahorice, voće, povrće i sjemenke (Hojsak, 2017).

#### 4.2.2.4. Unos masti

Tablica 7. Prikaz unosa masti (n=18)

Skupina	Udio masti u dnevnom unosu energije (%E) <sup>a</sup>	Preporuka IOM <sup>b</sup> (%E)
I	29,63	25-35
II	26,67	25-35
III	29,7	30-40
IV	27,88	30-40

<sup>a</sup> %E – postotak od ukupnog energetskeg unosa

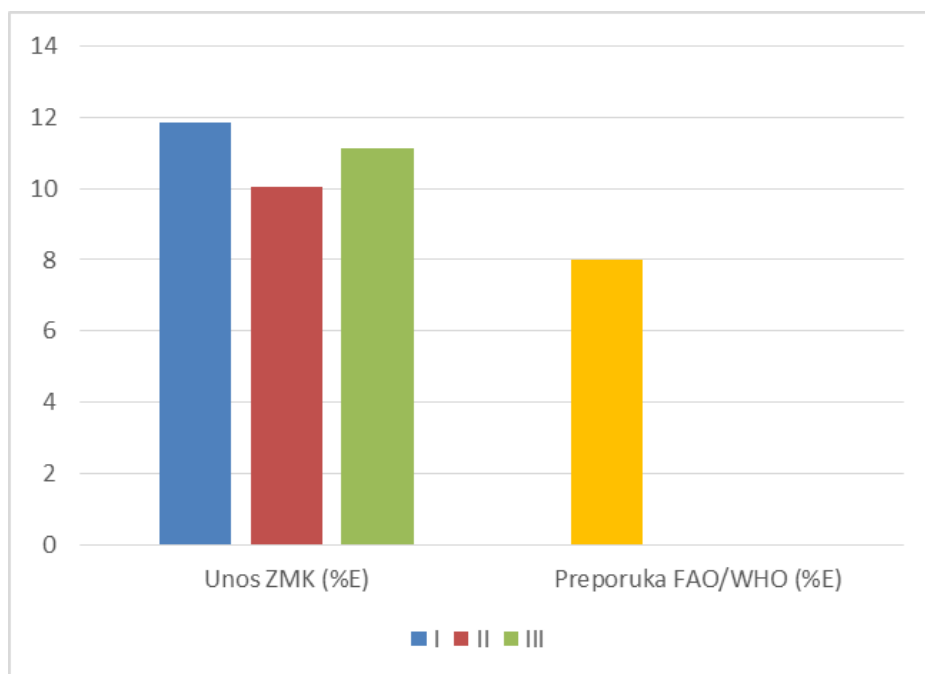
<sup>b</sup> IOM (engl. *Institute of Medicine*, Institut za medicinu Nacionalne akademije SAD-a)

Unos masti je adekvatan u prve dvije dobne skupine, dok je u druge dvije, mlađe dobne skupine neadekvatan (0,3 odnosno 2,12% ispod donje preporučene vrijednosti).

Istraživanja provedena u Europi pokazala su da unos masti djece u dobi 6-12 mjeseci varira od 16-29% do čak 38-46% ukupnog energetskeg unosa. Iako većina organizacija koja izdaje preporuke (Svjetska zdravstvena organizacija, Europska agencija za sigurnost hrane, Institut za medicinu) preporučaju unos masti od 30-40% ukupnog energetskeg unosa, istraživanja su pokazala da unos niski unos masti (~25% ukupnog energetskeg unosa) može biti dovoljan za pravilan rast i razvoj, ukoliko je ukupni energetskegi unos dostatan, te opskrba mikronutrijentima adekvatna (EFSA, 2013).

#### 4.2.2.4.1. Unos zasićenih masnih kiselina

Kvaliteta masnih kiselina u prehrani iznimno je važna za postizanje optimalnog zdravstvenog statusa, pa je nužno unositi što manje zasićenih masti i transmasnih kiselina (Rumbak, 2017).



ZMK – zasićene masne kiseline

%E - postotak od ukupnog energetskeg unosa

Preporuka FAO/WHO – preporučene vrijednosti Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda i Svjetske zdravstvene organizacije

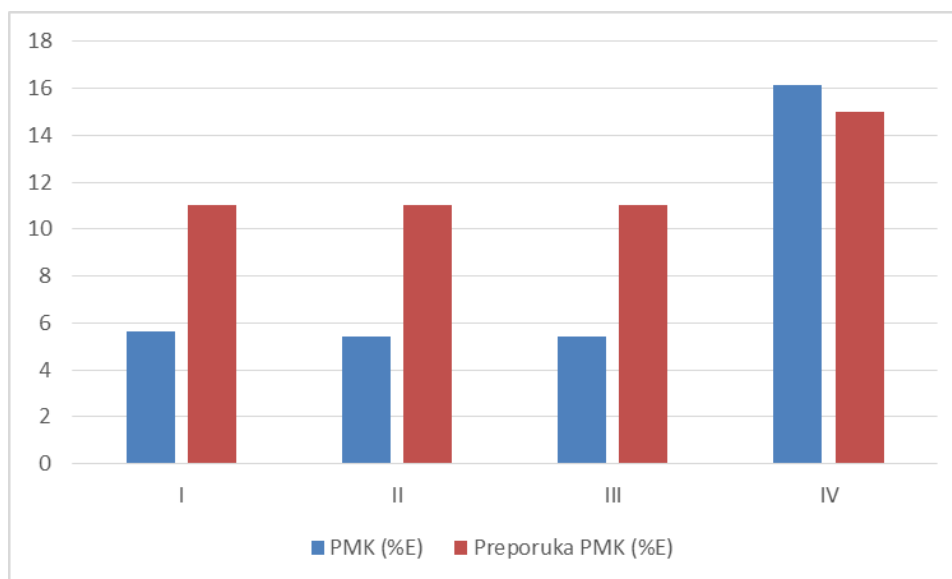
Slika 20. Prikaz unosa zasićenih masnih kiselina

Unos zasićenih masnih kiselina veći je od preporučenog u prve tri dobne skupine (za najmlađu dobnu skupinu nema definiranih preporuka). Preporučene vrijednosti definirane su kao postotak od ukupnog energetskeg unosa i to do 8% (Slika 20).

Zasićene masne kiseline uglavnom potječu iz namirnica životinjskog podrijetla, poput mlijeka, vrhnja, maslaca i crvenog mesa (primjerice svinjetine, govedine, janjetine) (Rumbak, 2017), a s obzirom da

prehrana ispitanika obiluje tim skupinama namirnica, te da većina ima povećan unos energije, ovakav rezultat unosa zasićenih masnih kiselina je i očekivan.

#### 4.2.2.4.2. Unos višestruko nezasićenih masnih kiselina



PMK – ukupne polinezasićene masne kiseline

%E - postotak od ukupnog energetskeg unosa

Preporuka FAO/WHO – preporučene vrijednosti Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda i Svjetske zdravstvene organizacije

Slika 21. Prikaz unosa ukupnih polinezasićenih masnih kiselina (n=18)

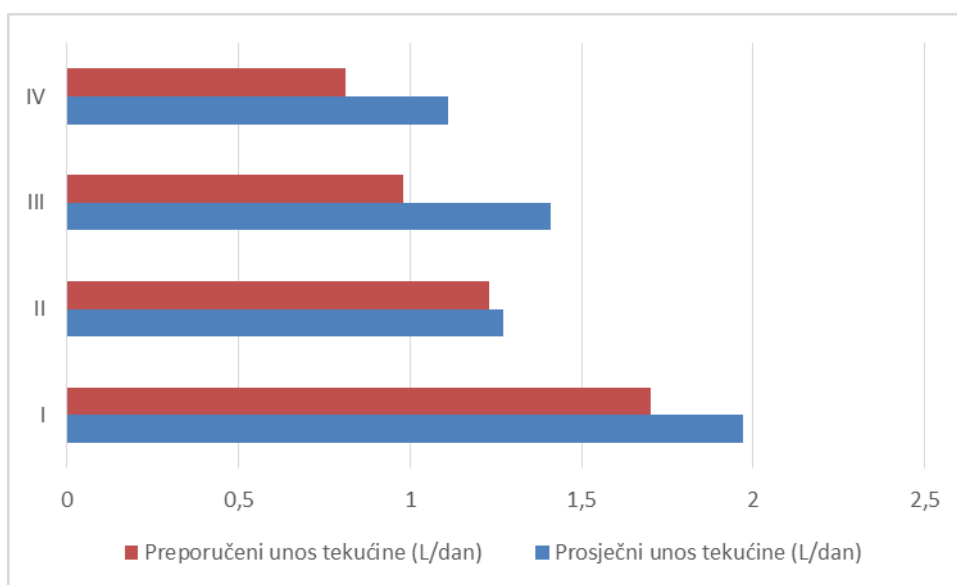
U višestruko nezasićene masne kiseline ubrajaju se i esencijalne masne kiseline – linolna (LA, omega-6 ili n-6) i  $\alpha$ -linolenska (ALA, omega-3 ili n-3) koje organizam ne može sam sintetizirati, dakle esencijalne su za pravilan rast i razvoj. Bez njih ne bi bila moguća izgradnja staničnih membrana, te imaju posebno važnu ulogu u izgranji mozga, retine i drugih živčanih tkiva (Rumbak, 2017). Slika 21. prikazuje unos višestruko nezasićenih masnih kiselina prema dobnim skupinama, te je lako uočljivo da samo najmlađa dobna skupina ima adekvatan unos polinezasićenih masnih kiselina, dok prve tri skupine imaju gotovo dvostruko manji unos od preporuka. S obzirom na navedene funkcije u organizmu, važno je poticati unos višestruko nezasićenih masnih kiselina. Najvažniji izvori višestruko nezasićenih masnih kiselina navedeni su u Tablici 8.

Tablica 8. Izvori polinezasićenih masnih kiselina u prehrani (Kolaček i sur., 2017).

Masna kiselina	Izvori masnih kiselina u prehrani
<b>Linolna (LA)</b>	Sjemenke, orašasti plodovi, biljno ulje (kukuruzno, suncokretovo, sojino)
<b>Arahidonska kiselina (ARA)</b>	Meso, piletina, jaja

<b><math>\alpha</math>-linolenska (ALA)</b>	Ulja (uljane repice, laneno, sojino, pšeničnih klica), sjemenke i orašasti plodovi (lanene sjemenke i orasi), soja
<b>Eikosapentaenska (EPA)</b>	Majčino mlijeko
<b>Dokosaheksaenska (DHA)</b>	Riba (skuša, srdela, svježa tuna, losos, haringa), riblje ulje

#### 4.2.2.5. Unos tekućine i elektrolita



Preporučeni unos – prema podacima Europske agencije za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*)

Slika 22. Prikaz unosa tekućine u usporedbi s preporukama (n=18)

S obzirom da je voda uključena u gotovo sve funkcije u organizmu, te je njen glavni konstituent (do 75% ukupne tjelesne mase kod novorođenčadi, te oko 60% tijekom prvih godina života), jasna je važnost adekvatne hidracije (EFSA, 2013). Ukupni unos tekućine sastoji se od unosa vode i ostalih pića, te putem hrane. Slika 22. prikazuje kako je unos tekućine u svim dobnim skupinama u skladu s preporukama.

Više je razloga zašto djeci treba relativno više vode. Naime, njihov povećani metabolički teret zahtijeva više kalorija, pa tako i više tekućine. Osim toga, djeca imaju veći omjer tjelesne površine u odnosu prema masi, pa su i gubici vode perspiracijom s kože veći nego u odraslih (Jadrešin, 2017).

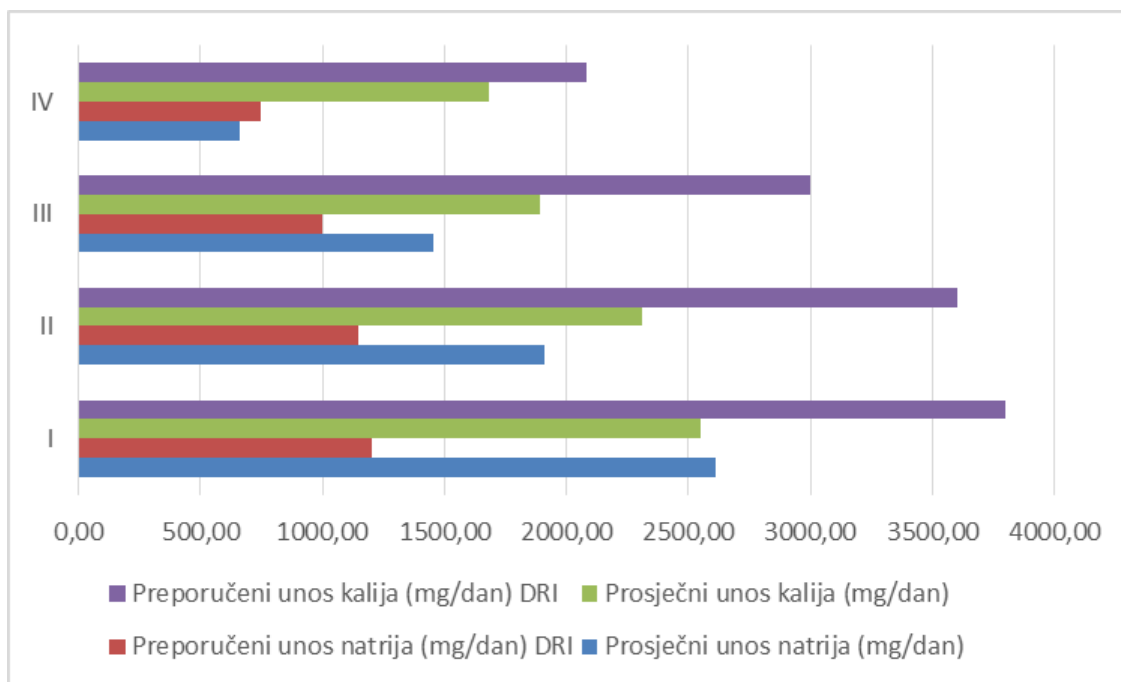
Važna preporuka koju treba slijediti jest da voda treba biti primaran izvor tekućine. Dodatkom slatkih sokova i čajeva potiče se sklonost za slatkim, te se unosi nepotrebna („prazna“) količina kalorija, a šećer potiče i razvoj karijesa (Hojsak i Kolaček, 2017).

#### 4.2.2.6. Unos minerala

Mineralne tvari u tijelu dijele se na makromineralne (prisutni u količini većoj od 5 g) i mikromineralne ili minerale u tragovima (prisutni u količini manjoj od 5 g)

Makrominerali su kalij, natrij, magnezij, kalcij, fosfor, kalij i klorid (Vranešić Bender, 2017).

##### 4.2.2.6.1. Unos natrija i kalija



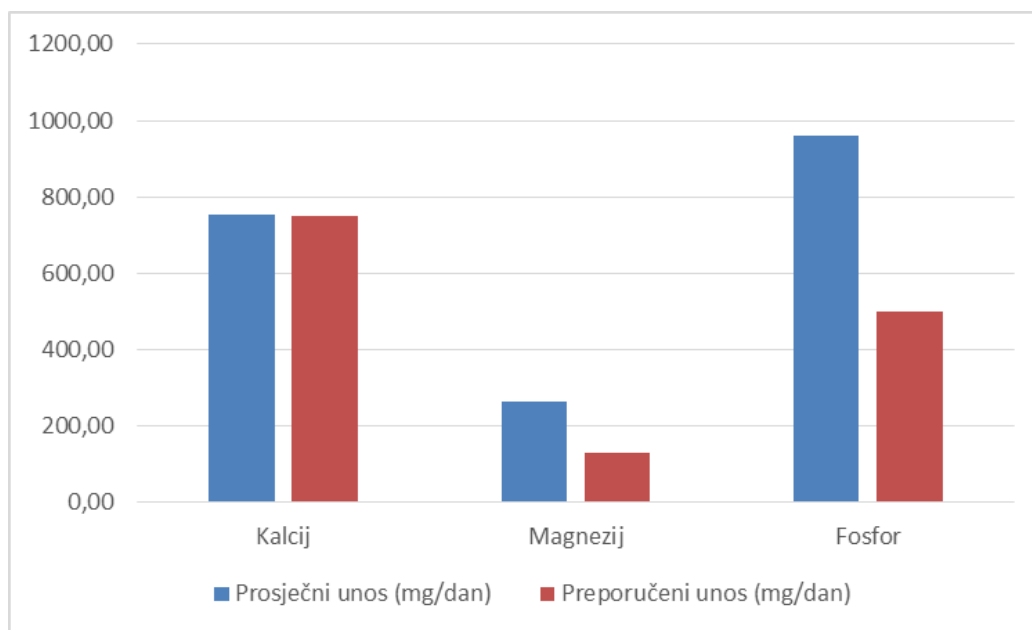
DRI – *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate (2005)*

Slika 23. Prikaz unosa natrija i kalija po dobnim skupinama (n=18)

Prosječni unos natrija u prve tri dobne skupine je veći od preporuka kako je i prikazano na Slici 23. Prva dobna skupina ima više od dvostruko veći unos natrija od preporuka, a glavni razlog je široka rasprostranjenost natrija u namirnicama koje se konzumiraju svakodnevno, kao što su kruh, kravlje mlijeko, meso, ali i različite vrste gotove hrane i grickalica koje su ispitanici konzumirali. Prehrana siromašna svježim voćem i povrćem često je bogata natrijem (Jadrešin, 2017). Prehrana bogata natrijem povećava rizik za razvoj arterijske hipertenzije, koja je glavni rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kasnije u životu (Quader i sur., 2017, Genovesi i sur., 2017).

Za razliku od natrija, čiji je unos prekomjeran, unos kalija je nedostatan u svim dobnim skupinama (Slika 25). Unos kalija nedostatan je za prosječno  $1010,89 \pm 415,09$  mg/dan, a jedan od glavnih razloga je pretjerana konzumacija prethodno spomenute gotove hrane. Naime, u procesu proizvodnje gotove hrane smanjuje se količina kalija u hrani pa prehrana bogata gotovim proizvodima i siromašna voćem i povrćem često sadržava male količine kalija (Jadrešin, 2017).

#### 4.2.2.6.2. Unos kalcija, magnezija i fosfora



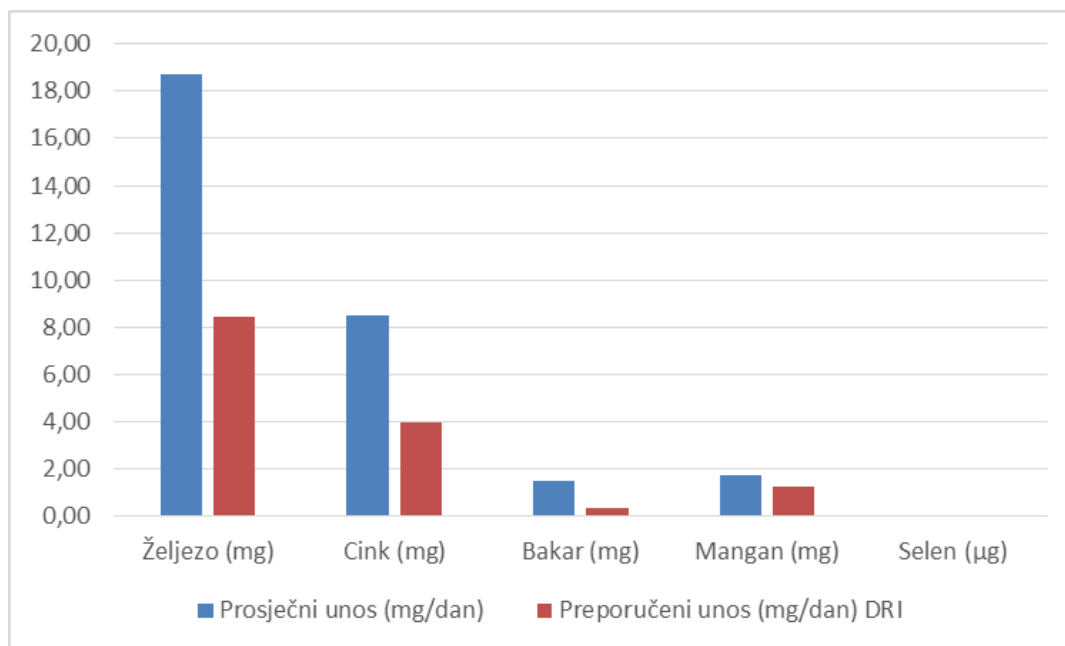
Preporučeni unos – *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (1997)

Slika 24. Prikaz unosa kalcija, magnezija i fosfora (n=18)

Kalcij, magnezij i fosfor bitni su čimbenici metaboličke i energijske homeostaze organizma. Metabolizam kalcija i fosfora reguliran je djelovanjem citokina, parathormona (PTH), vitamina D i kalcitonina, stoga je adekvatan unos vitamina D te kalcija izuzetno važan (Bralić, 2017). Prosječan unos svih minerala je adekvatan (osim kalcija u prvoj dobnoj skupini koji je nedostatan za  $252,57 \pm 205,20$  mg, te bi ga trebalo blago povećati) (Slika 24). Alergija na kravlje mlijeko, koja je dijagnosticirana kod dva od tri ispitanika prve dobne skupine, potencijalan je razlog nedostatnog unosa kalcija.

#### 4.2.2.7. Unos minerala u tragovima

Trinaest je elemenata u tragovima koji su potrebni u iznimno malim količinama, ali su vrlo važni. Minerali u tragovima toksični su pri unosu koji nije mnogo veći od preporučenog, pa je važno da uobičajeni unos nije veći od gornje granice preporučenog (Vranešić Bender, 2017).



DRI – *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001)*

Slika 25. Prikaz unosa minerala u tragovima (n=18)

Prosječni unos minerala u tragovima prikazanih na Slici 25. adekvatan je za sve dobne skupine. Raznovrsnom i uravnoteženom prehranom osigurali su odgovarajuću količinu svih esencijalnih minerala, čak je unos željeza dvostruko veći od preporuka, tako da nitko od ispitanika nije u riziku od pojave anemije, smanjene produkcije eritrocita ili zastoja u kognitivnom rastu koje mogu biti uzrokovane njegovim deficitom. UL (engl. *Upper level* – gornja granica unosa bez rizika za neželjeni učinak) nije postavljena za željezo zbog nedovoljno istraživanja (EFSA, 2013). Suprotno tome, deficit željeza puno je učestaliji među djecom, pa se više i proučava (Escribano i sur., 2017).

#### 4.2.2.8. Unos vitamina

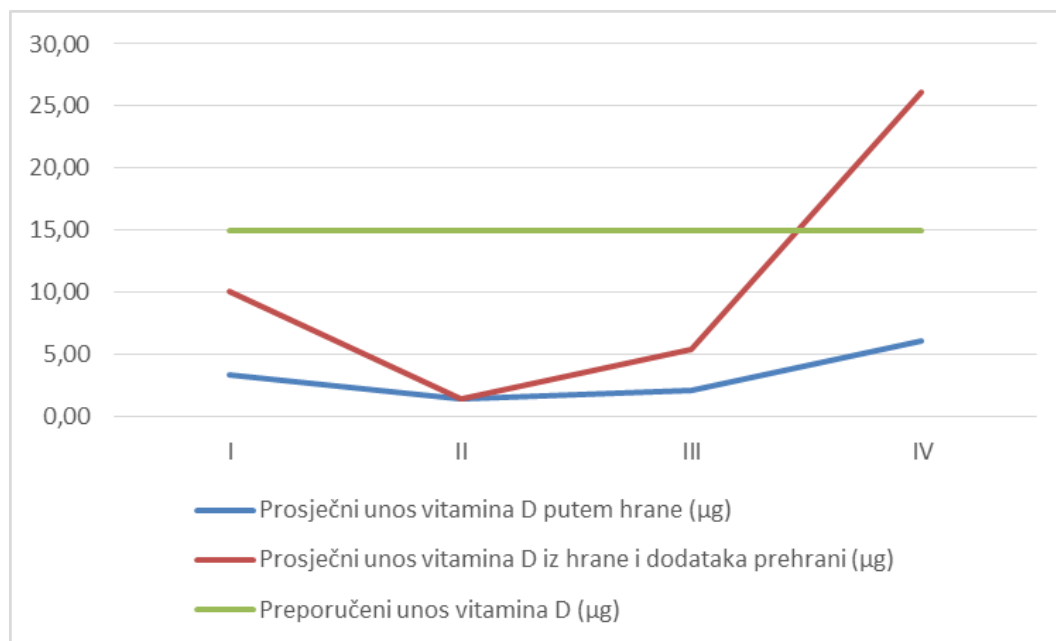
Danas je poznato 13 vitamina, a prema topivosti dijele se na topive u mastima (vitamini A, D, E i K), te vitamini topive u vodi (vitamini B skupine i vitamin C)

##### 4.2.2.8.1. Unos vitamina D

Unos vitamina D samo putem hrane kod svih ispitanika izuzetno je nizak ( $3,28 \pm 2,08$  µg/dan) (Slika 26) u odnosu na preporučene vrijednosti (15 µg/dan). Kada se unosu putem hrane doda količina vitamina D iz dodataka prehrani, vrijednosti se značajno povećavaju samo u IV dobnoj skupini. Svi ispitanici iz te skupine dobivaju vitamin D u obliku kapi, u količini od 800 IU, odnosno 20 µg, što je u skladu s preporukama stručne skupine Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN).



Finska studija provedena na 1768 ispitanika pokazala je rezultate vrlo slične ovima. Ukupni unos vitamina D, uključujući unos iz hrane i dodataka prehrani, bio je najviši u najmlađoj dobnoj skupini i smanjivao se s porastom godina. Unos vitamina D bio je nedostatan u svim dobnim skupinama (Lamberg-Allardt i sur., 1984).



DRI – Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997)

Slika 26. Unos vitamina D (n=18)

Novija istraživanja također pokazuju nedostatan unos vitamina D u dječjoj dobi. Tako je DONALD studija, provedena u Njemačkoj, pokazala da 80% djece u dobi 1 – 12 godina ima unos vitamina D manje od 200 IU/dan, odnosno manje od 5 µg dnevno (Kersting, 2008).

Rezultate slične DONALD studiji pokazala je i studija provedena u Španjolskoj, koja je pokazala da 86,9% ispitanika dobi 9 – 13 godina ima vrlo nizak unos vitamina D ( $2.83 \pm 3.27$  µg/dan) (Rodriguez-Rodriguez i sur., 2011).

#### 4.2.2.8.2. Unos ostalih vitamina topivih u mastima

Prikaz prosječnog unosa ostalih vitamina topivih u mastima sažet je u Tablici 9.

Tablica 9. Prikaz unosa vitamina A, E i K (n=18)

Skupina	Prosječni unos vitamina A (µg RAE <sup>a</sup> )	Preporučeni unos vitamina A (µg RAE)	Prosječni unos vitamina E (mg)	Preporučeni unos vitamina E (mg)	Prosječni unos vitamina K (µg)	Preporučeni unos vitamina K (µg)
I	634,85±59,00	400	5,15±2,22	7,00	50,95±32,80	55,00
II	549,47±284,19	400	4,84±1,67	6,75	73,37±36,18	55,00

<b>III</b>	547,80±375,12	300	4,13±0,99	6,00	71,79±50,64	30,00
<b>IV</b>	978,74±399,89	400	8,48±3,22	5,60	127,26±55,76	30,00

<sup>a</sup>RAE (engl. *Retinol Activity Equivalent*, Ekvivalent aktivnosti retinola)

Prosječni unos vitamina A adekvatan je za sve dobne skupine, štoviše u najmlađoj četvrtoj dobnoj skupini unos je više nego dvostruko veći. Unos vitamina E nije dostatan u prve tri dobne skupine, dok je u najmlađoj dobnoj skupini potreban unos zadovoljen. Ispitanici koji nemaju dostatan unos vitamina E trebali bi povećati unos biljnih ulja, orašastih plodova te sjemenki koji su izvori tog vitamina (Vranešić Bender, 2017).

Unos vitamina K adekvatan je za sve dobne skupine osim prve, najstarije skupine. Prosječni unos te skupine tek je malo niži od preporuke, stoga uvođenjem dodatnog serviranja zelenog lisnatog povrća u prehranu zadovoljit će preporuke za tim vitaminom.

#### 4.2.2.8.3. Unos vitamina topivih u vodi

Tablica 10. Prikaz unosa vitamina topivih u vodi (n=18)

<b>Vitamin</b>	<b>Prosječni unos</b>	<b>Preporučeni unos<sup>a</sup></b>
<b>B1 (mg)</b>	1,81±0,51	0,51
<b>B2 (mg)</b>	1,99±0,47	0,52
<b>B3 (mg)</b>	23,82±7,46	6,44
<b>Pantotenska kiselina (mg)</b>	4,22±0,68	2,31
<b>B6 (mg)</b>	2,1±0,61	0,55
<b>Folat (µg)</b>	202,11±34,27	175
<b>Kolin (mg)</b>	215,05±64,29	211,11
<b>B12 (µg)</b>	4,40±1,86	0,96
<b>C (mg)</b>	85,34±18,83	22,22

<sup>a</sup>DRI – *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000).*

Prosječni unos svih vitamina topivih u vodi u svim dobnim skupinama u skladu je s preporukama. Izdvaja se unos niacina, čiji je prosječni unos gotovo četiri puta veći od preporučenih vrijednosti. Može se uočiti kako je unos svih vitamina i minerala u najmlađoj dobnoj skupini adekvatan. To se može povezati s činjenicom kako su svi ispitanici te dobne skupine još uvijek na dojenačkim pripravicima. S obzirom da su svi ispitanici te dobne skupine stariji od 6 mjeseci života, oni se hrane

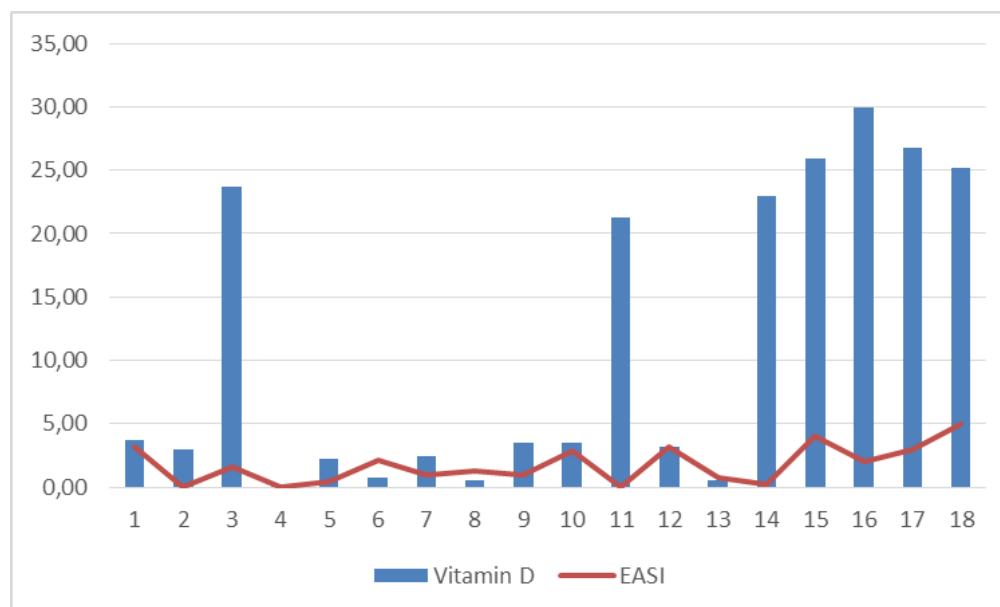
prijelaznom hranom za dojenčad koja se daje uz druge namirnice (dohranu), a njihova svrha je prilagodba potrebama starijeg dojenčeta (Hojsak, 2017). Također, svi dojenački mliječni pripravci obogaćeni su vitaminima, mineralima i elementima u tragovima. Sastav prijelazne hrane za dojenčad točno je definiran, te podliježe strogim zakonskim mjerama (Direktiva Europske komisije 2006/141/EC). Hrana za dojenčad, u osnovi se temelji na proteinima kravljeg mlijeka, a modificirana je tako da je svojim sastavom što bliži majčinom mlijeku, no i dalje su velike razlike u sastavu masnih kiselina, ugljikohidrata i bjelančevina (Hojsak, 2017).

Dva ispitanika najmlađe dobne skupine, kojima je dijagnosticirana alergija na kravlje mlijeko, hranjena su hipoalergenim dojenačkim mliječnim pripravkom koji je namijenjen dugoročnom dijetalnom liječenju dojenčadi i male djece s nutritivnom alergijom, poglavito s alergijom na proteine kravljeg mlijeka i soje (Nestle Health Science, 2017).

### 4.3. EASI score

The Eczema Area and Severity index (EASI) score jedna je od najboljih validiranih metoda koje mjere težinu atopijskog dermatitisa. Ova metoda temelji se na mjerenju težine kliničkih znakova bolesti.

Način mjerenja i bodovanje EASI vrijednosti opisani u Poglavlju 3.2. Metode rada.



Slika 27. Usporedba statusa vitamina D s EASI vrijednosti (n=18)

Kao što je vidljivo na Slici 27, ali i kako je pokazala statistička analiza studentovog t-testa, nije pronađena statistički značajna povezanost ( $P > 0,05$ ) između statusa vitamina D u krvi ispitanika i EASI vrijednosti.

Najmlađa, četvrta dobna skupina ima najviše vrijednosti vitamina D u krvi (Slika 29.), no bez obzira na adekvatan unos, jačina bolesti u toj skupini izražena EASI vrijednosti je  $2,84 \pm 1,85$ , što je najveća

prosječna vrijednost u odnosu na ostale ispitanike. Najveće vrijednosti vitamina D u krvi najmlađe dobne skupine rezultat je unosa vitamina D putem hrane, te dodataka prehrani. Naime, svi ispitanici ove skupine dobivaju vitamin D u količini od 800 IU, odnosno 20 µg, što je u skladu s preporukama stručne skupine Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* – ESPGHAN).

S obzirom da je tipičan početak bolesti je između 2. i 6. mjeseca života, te u 45% bolesnika atopijski dermatitis počinje prije 6. mjeseca života, i simptomi bolesti su najizraženiji u toj dobi (Kotrulja, 2010). To se podudara s rezultatima ovog istraživanja, gdje najmlađi ispitanici imaju najizraženije simptome bolesti. U toj su skupini ujedno izmjerene najviše vrijednosti vitamina D u krvi što je odraz rutinske nadomjesne primjene vitamina D u prvoj godini života.

Rezultati ovog istraživanja podudaraju se s rezultatima istraživanja provedenog u Poljskoj, gdje također nije pronađena značajna povezanost između razine vitamina D u krvi i težine bolesti (Lipinska-Opalka i sur., 2017).

## 5. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata mogu se donijeti sljedeći zaključci:

- 1) Rezultati antropometrijskih mjerenja pokazali su da su ispitanici prve dobne skupine >95 percentilne krivulje i za tjelesnu masu i visinu, što ukazuje na mogućnost da imaju povećanu tjelesnu masu, dok su ispitanici ostale tri dobne skupine adekvatne tjelesne mase i visine za dob.
- 2) Analiza krvi pokazala je da 50% ispitanika ima dokazanu alergiju na hranu. Namirnice koje su najčešći alergeni su bjelanjak jajeta, kravlje mlijeko, soja, orašasti plodovi (prvenstveno kikiriki), gluten i pšenica.
- 3) Od 18 ispitanika, njih 17 je bilo dojeno (94,44%), a prosječna duljina trajanja isključivog dojenja je 3,36 mjeseci (raspon od samo 10 dana do 6 mjeseci), što nije u skladu s preporukama ESPGHAN-a.
- 4) Prosječno vrijeme uvođenja dohrane je sa 20,9 tjedana (raspon uvođenja od 16. do 24. tjedna života) što je u skladu s preporukama ESPGHAN-a.
- 5) Samo najmlađa dobna skupina ima adekvatne vrijednosti vitamina D u krvi u odnosu na ostale skupine (85 nmol/L), što je i očekivano s obzirom da svi ispitanici ove skupine dobivaju vitamin D u obliku dodatka prehrani, svakodnevno u količini od 800 IU, odnosno 20 µg.
- 6) Energetski unos svih dobnih skupina veći je od preporučenih vrijednosti, pogotovo u III. dobnoj skupini, no prosječna percentilna vrijednost i za tjelesnu masu i visinu pokazala je kako su ispitanici te skupine prosječne tjelesne mase i visine, te da nemaju prekomjernu tjelesnu masu bez obzira na povećani unos energije.
- 7) Rezultati analize pokazali su kako je prosječni unos proteina svih ispitanika 4,11 puta veći od preporučenih vrijednosti, što se povezuje s ranim prestankom dojenja i uvođenja dojenačkih pripravaka. Prosječni unos ugljikohidrata i masti u svim dobnim skupinama također je veći od preporuka.
- 8) Unos vitamina D putem hrane kod svih ispitanika izuzetno je nizak ( $3,28 \pm 2,08$  µg/dan) u odnosu na preporučene vrijednosti (15 µg/dan). Kada se unosu putem hrane doda količina vitamina D iz dodataka prehrani, vrijednosti se značajno povećavaju samo u IV. (najmlađoj) dobnoj skupini.
- 9) Prosječan unos svih vitamina i minerala adekvatan je samo u najmlađoj dobnoj skupini, što se može povezati s činjenicom kako su svi ispitanici te dobne skupine još uvijek na dojenačkim mliječnim pripravcima.
- 10) Nije pronađena statistički značajna povezanost statusa vitamina D u krvi ispitanika i EASI vrijednosti. Najmlađa dobna skupina ima najviše vrijednosti vitamina D u krvi, a EASI vrijednost u toj

dobnoj skupini pokazuje najviše vrijednosti u odnosu na ostale skupine što se povezuje s činjenicom da su simptomi bolesti najizraženiji u toj dobi.

## 6. LITERATURA

- Allen, K.J., Koplin, J.J., Ponsonby, A.-L., Gurrin, L.C., Wake, M., Vuillermin, P., Martin, P., Matheson, M., Lowe, A., Robinson, M., Tey, D., Osborne, N.J., Dang, Tina Tan, H.-T., Thiele, L., Anderson, D., Czech, H., Sanjeevan, J., Zurzolo, G., Dwyer, T., Tang, M.L.K., Hill, D., Dharmage, S.C. (2013) Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J. allergy clin. immunol.* **131**, 1109-1116.
- Amestejani, M., Salehi, B.S., Vasigh, M., Sobhkhiz, A., Karami, M., Alinia, H. (2012) Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J. Drugs Dermatol.* **11**, 327–330.
- Antonić-Degač, K., Kaić-Rak, A., Mesaroš-Kanjski, E., Petrović, Z., Capak, K. (2004) Stanje uhranjenosti i prehrambene navike školske djece u Hrvatskoj. <http://www.paedcro.com/hr/245-245> . Pristupljeno 25. kolovoza 2017.
- Arkwright, P. D., Stafford, J. C., Sharma, V. (2014) Atopic Dermatitis in Children. *J. allergy clin. immunol. pract.* **5**, 1-7.
- Back, O., Blomquist, H. K., Hernell, O., i sur. (2009) Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm. Venereol.* **89**, 28–32.
- Baek, J.H., Shin, Y.H., Chung, I.H., Kim, H.J., Yoo, E.-G., Yoon, J.W., Jee, H.M., Chang, Y.E., Han, M.Y. (2014) The Link between Serum Vitamin D Level, Sensitization to Food Allergens, and the Severity of Atopic Dermatitis in Infancy. *J. Pediatr.* **165**, 849–854.
- Benson, A.A, Toh, J.A., Vernon, N., Jariwala, S.P. (2012) The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy.* **67**, 296-301.
- Bergmann, M.M., Caubet, J.C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P.A. (2013) Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1**, 22-28.
- Bieber, T. (2010) Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* **22**, 125-137.
- Borzutzky, A., Camargo Jr., C.A. (2013) Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **9**, 751-60.
- Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Domellof, M., Fewtrell, M., Hojsak, I., Mihatsch, W., Molgaard, C., Shamir, R., Turck, D., van Goudoever, J., ESPGHAN Committee on Nutrition. (2013) Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **56**, 692–701.
- Bralić, I. (2017) Prehrambene potrebe: minerali. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 56-61.

Carvalho Mesquita, K., Souza Machado Igreja, A. C., Carvalho Costa, I. M. (2013) Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An. Bras. Dermatol.* **88**, 945-953.

Cheon, B.R., Shin, J. E., Kim, Y.J. Shim, J.W., Kim, D.S., Jung, H.L., Park, M.S., Shim, J.Y. (2015) Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J. Pediatr.* **58**, 96-101.

Chiu, Y.E., Havens, P.L., Siegel, D.H., Ali, O., Wang, Tao., Holland, K.E., Galbraith, S.S., Lyon, V.B., Drolet, B.A. (2013) Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Am. Acad. Dermatol.* **69**, 40-46.

De Silva, D., Geromi, M., Halken, S., Host, A., Panesar, S.S., Muraro, A. (2014) Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* **69**, 581-589.

Di Filippo, P., Scaparrotta, A., Rapino, D., Cingolani, A., Attanasi, M., Petrosino, M.I. (2015) Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **166**, 91-96.

Dogru, M., Kirmizibekmez, H., Yesiltepe Mutlu, R. G., Aktas, A., Ozturkmen, S. (2014) Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **164**, 319–325.

Dogruel, D., Bingöl, G., Altıntaş, D.U., Yılmaz, M., Kendirli, S.G. (2015) Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol. Immunopathol.* **44**, 214-220.

DRI (1997) *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

DRI (1998) *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

DRI (2000) *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

DRI (2001) *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

DRI (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

DRI (2011) *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate.* DRI – *Dietary Reference Intakes.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2013) Scientific



Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*. **11**, 1-103.

Erkkola, M., Kaila, M., Nwaru, B.I., i sur. (2009) Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy*. **39**, 875–882.

ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Fleischer Michaelsen, K., Mihatsch, W., Moreno, L.A., Puntis, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., van Goudoever, J. (2009) Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **49**, 112–125.

ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., Fleischer Michaelsen, K., Moreno, L., Puntis, J., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., van Goudoever, J. (2008) Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **46**, 99-110.

Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellof, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., Hojsak, I., Hulst, J. M., Indrio, F., Lapillonne, A., Molgaard, C. (2017) Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **64**, 119–132.

Genovesi, S., Antolini, L., Orlando, A., Brahmochary, S., De Servi, A., Capelli, S., Giussani, M., Nava, E., Agostoni, C., Gallieni, M. (2016) Poor early growth and high salt intake in Indian infants. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. **68**, 467-472.

Gray, C.L., Levin, M.E., Zar, H.J., Potter, P.C., Khumalo, N.P., Volkwyn, L., Fenemore, B., du Toit, G. (2014) Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **25**, 572–579.

Gröber, U., Spitz, J., Reichrath, J., Kisters K, Holick M.F. (2013) Vitamin D, *Dermato-Endocrinology*. **5**, 331-347.

Gupta, M., Sicherer, S.H. (2017) Timing of Food Introduction and Atopy Prevention. *Clinics in Dermatology*. **35**, 398–405.

Gutiérrez-Salmeán, G., Fabila-Castillo, L., Chamorro-Cevallos, G. (2015) Nutritional and toxicological aspects of *Spirulina (Arthrospira)*. *Nutr. Hosp.* **32**, 34-40.

Hanifin, J.M., Rajka, G. (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* **92**, 44-47.

Hata, T.R., Audish, D., Kotol. P., Coda, A., Kabigting, F., Miller, J., i sur. (2014) A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **28**, 781-789.

- Hata, T.R., Kotol, P., Jackson, M., Nguyen, M., Paik, A., Udall, D. (2008) Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J. Allergy Cl. In Immunol.* **122**, 829-831.
- Hojsak, I. (2017) Dohrana. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 150-156.
- Hojsak, I. (2017) Dojenje. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 135-142.
- Hojsak, I. (2017) Gastrointestinalni trakt – razvoj i funkcija: imunosni sustav, kolonizacija i crijevna flora. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 76-83.
- Hojsak, I. (2017) Hrana za dojenčad (dojenačke formule). U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 143-149.
- Hojsak, I. (2017) Prehrambene potrebe: ugljikohidrati. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 37-41.
- HOME – Harmonising Outcome Measures for Eczema (2017) EASI for clinical signs. <http://www.homeforeczema.org/resources.aspx> Pristupljeno 5. kolovoza 2017.
- Jadrešin, O. (2017) Prehrambene potrebe: tekućina i elektroliti. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 49-55.
- Jang, Y.H., Sim, H.B., Moon, S.Y., Lee, W.J., Lee, S.-J., Jin, M., Kim, S.H., Kim, D.W. (2017) House Dust Mite Sensitization Is Inversely Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* **29**, 400-406.
- Kersting, M. (2008) Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr von Kindern. Ausgewählte Ergebnisse der DONALD Studie mit dem Fokus auf den Verzehr von Milchprodukten. *Ernahrungs Umschau.* **9**, 523-527.
- Kim, G., Bae, J.-H. (2016) Vitamin D and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Nutrition.* **32**, 913-920.
- Kim, S.Y, Sim, S., Park, B., Kim, J.-H., Choi, H.G. (2016) High-Fat and Low-Carbohydrate Diets Are Associated with Allergic Rhinitis But Not Asthma or Atopic Dermatitis in Children. *PLoS ONE.* **11**, 1-11.
- Kim, T.K. (2015) T test as a parametric statistic. *Korean J. Anesthesiol.* **68**, 540-546.
- Knezović, A. (2016) Usporedba metoda ImmunoCAP i IMMULITE za mjerenje imunoglobulina E te korelacija s rezultatima kožnog ubodnog testa. Diplomski rad.
- Kolaček, S. (2017) Alergija na hranu. U : Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 299-308.

- Kolaček, S., Hojsak, I. (2017) Smjernice za prehranu zdrave djece. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 187-193.
- Kotrulja, L. (2010) Novije spoznaje u patogenezi i terapiji atopijskog dermatitisa. U: Odrabrana poglavlja iz pedijatrijske dermatologije (Šitum, M., ured.) Naknada Slap, Zagreb, str. 33-47.
- Lagunova, Z., Porojnicu, A.C., Aksnes, L., Holick, M.F., Iani, V., Bruland, O.S., Moan, J. (2013) Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial. *Br. J. Dermatol.* **169**, 434-440.
- Lamberg-Allardt, C., Ojaniemi, R., Ahola, M. (1984) The vitamin D intake of children and adolescents in Finland. *Hum. Nutr. Appl. Nutr.* **38**, 377–82.
- Lee, S. (2017) IgE-mediated food allergies in children: prevalence, triggers, and management. *Korean J. Pediatr.* **60**, 99-105.
- Lehmann, B., Meurer, M. (2010) Vitamin D metabolism. *Dermatol. Ther.* **23**, 2–12.
- Leshem, Y.A., Hajar, T., Hanifin, J.M., Simpson, E.L. (2015) What the EASI score tells us about the severity of atopic dermatitis - an interpretability study. *Br. J. Dermatol.* **172**, 1353–1357.
- Leung, D.Y.M. (2013) New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Allergology International.* **62**, 151-161.
- Leung, T.F., Wang, S.S., Kwok, F.Y.Y., Leung, L.W.S., Chow, C.M., Hon, K.L. (2017) Assessment of dietary food and nutrient intake and bone density in children with eczema. *Hong Kong Med. J.* **23**, 1-10.
- Lio, P.A., Lee, M., LeBovidge, J., Timmons, K.G., Schneider, M.L. (2014) Clinical Management of Atopic Dermatitis: Practical Highlights and Updates for the Atopic Dermatitis Practice Parameter 2012. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2**, 361-369.
- Lipinska-Opałka, A., Wawrzyniak, A., Lewicki, S., Zdanowski, R., Kalicki, B. (2017) Evaluation of Immune Indices and Serum Vitamin D Content in Children with Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Medicine.* **1020**, 81-89.
- Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., i sur. (2010) Dairy food, calcium, and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Eur. Respir. J.* **35**, 1228–1234.
- Muraro, A., Halken, S., Arshad, S.H., Breyer, K., Dubois, A.E., Du Toit, G.I. (2014) EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* **69**, 590-601.
- Mutgi, K., Koo, J. (2013) Update on the Role of Systemic Vitamin D in Atopic Dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* **30**, 303–307.
- Nair-Shalliker, V., Clements, M., Fenech, M., Armstrong, B.K. (2013) Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem. Photobiol.* **89**, 208-214.

- Nestle Health Science (2017) Althera and alfamino. <https://www.nestlehealthscience.co.uk/brands/althera-and-alfamino/althera> Pristupljeno 26. kolovoza 2017.
- Nitin, G., Silverberg, J. I. (2014) Epidemiology of childhood atopic dermatitis, *Clinics in Dermatology*. **33**, 281-288.
- Norizoe, C., Akiyama, N., Segawa, T., Tachimoto, H., Mezawa, H., Ida, H., i sur. (2014) Increased food allergy and vitamin D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr. Int.* **56**, 6-12.
- Nwaru, B. I., Erkkola, M., Ahonen, S., Kaila, M. Haapala, A-M., Kronberg- Kippila, C., Salmelin, R., Veijola, R., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M. Virtanen, S. M. (2010) Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 Years. *Pediatrics*. **125**, 50-59.
- Perkin, M.R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., Ayis, S., Peacock, J., Brough, H., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C., Lack, G., EAT Study Team. (2016) Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. med.* **374**, 1733-1744.
- Peroni, D.G., Piacentini, G.L., Cametti, E., Chinellato I., Boner A.L. (2011) Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br. J. Dermatol.* **164**, 1078–1082.
- Quader, Z.S., Zhao, L., Gillespie, C., Cogswell, M.E., Terry, A.L., Moshfegh, A., Rhodes, D. (2017) Sodium Intake Among Persons Aged  $\geq 2$  Years — United States, 2013–2014. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* **66**, 324–238.
- Rodriguez-Rodriguez, E., Aparicio, A., Lopez-Sobaler, A.M. (2011) Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr.* **63**, 11–18.
- Roerdink, E.M., Flokstra-de Blok, B.M.J., Blok, J.L., Schuttelaar, M.-L.A., Niggemann, B., Werfel, T., MD, Van der Heide, S., Kukler, J., Kollen, B.J., Dubois, A.E. (2016) Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **116**, 334–338.
- Rumbak, I. (2017) Prehrambene potrebe: masti. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 42-48.
- Samochocki, Z., Bogaczewicz, J., Jeziorkowska, R., Sysa-Jedrzejowska, A., Glinska, O., Karczarewicz, E., McCauliffe, D.P., Wozniacka, A. (2013) Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. dermatol.* **69**, 238-244.
- Schmid, A., Walther, B. (2013) Natural Vitamin D Content in Animal Products. *Adv. Nutr.* **4**, 453–462.
- Schmitt, J., Spuls, P.I., Thomas, K.S., (2014) The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 800–807.

- Searing, D.A., Leung, D.Y. (2010) Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol. Allergy Clin.* **30**, 397–409.
- Spergel, J.M., MD, Boguniewicz, M. Schneider, L., Hanifin, J.M., Paller, A.S., Eichenfield, L.F. (2015) Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics.* **136**, 1530-1538.
- Su, O., Bahalı, A.G., Demir, A.D., Ozkaya, D.B., Uzuner, S., Dizman, D., Onsun, N. (2017) The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Adv. Dermatol. Allergol.* **34**, 224–227.
- Tofte, S.J., Graeber, M., Cherill, R. (1998) Eczema area and severity index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **11**, 197.
- USDA (2010) Dietary Guidelines for Americans, 2010, USDA – United States Department of Agriculture, Washington.
- Vestita, M., Filoni, A., Congedo, M., Foti, C., Bonamonte, D. (2015) Vitamin D and Atopic Dermatitis in Childhood. *J. Immunol. Res.* **2015**, 1-7.
- Vranešić Bender (2017) Prehrambene potrebe: vitamini i minerali u tragovima. U: Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji (Kolaček S., Hojsak, I., Niseteo, T., ured.) Medicinska naklada, Zagreb, str. 62-69.
- Wang, S.S., Hon, K.L., Kong, A.P., Pong, H.N., Wong, G.W., Leung, T.F. (2014) Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **25**, 30–35.
- Willers, S.M., Devereux, G., Craig, L.C., i sur. (2007) Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* **62**, 73–779.
- Wu, P., Han, Y., Chen, T. and Tu, X.M. (2014) Causal inference for Mann–Whitney–Wilcoxon rank sum and other nonparametric statistics. *Statist. Med.*, **33**, 1261–1271.
- Yamamoto-Hanada, K., Yang, L., Ishitsuka, K., Ayabe, T., Mezawa, H., Konishi, M., Shoda, T., Matsumoto, K., Saito, H., Ohya, Y. (2017) Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children’s Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *World Allergy Organ. J.* **10**, 1-7.
- Youssef, D.A., Miller, C.W., El-Abbassi, A.M., Cutchins, D.C., Cutchins, C., Grant, W.B., Peiris, A.N. (2011) Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol.* **3**, 220–229.
- Zaragoza-Jordana, M., Closa-Monasterolo, R., Luque, V., Ferré, N., Grote, V., Koletzko, B., Pawellek, I., Verduci, E., ReDionigi, A., Socha, J., Stolarczyk, A., Poncelet, P., Rousseaux, D., Escribano, J. The Childhood Obesity Project Group (2017) Micronutrient intake adequacy in children from birth to 8 years. *Clin. nutr.* doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.003.
- Zutavern, A., Brockow, I., Schaaf, B., von Berg, A., Diez, U., Borte, M., D, Kraemer, U., Herbarth,

O., Behrendt, H., Wichmann, H.E., Heinrich, J., LISA Study Group. (2008) Timing of Solid Food Introduction in Relation to Eczema, Asthma, Allergic Rhinitis, and Food and Inhalant Sensitization at the Age of 6 Years: Results From the Prospective Birth Cohort Study LISA. *Pediatrics*. **121**, 44-52.

## **7. PRILOZI**

### **7. 1. Prilog 1.**

#### **INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU**

**NAZIV ISPITIVANJA:** Prehrambeni čimbenici i status vitamina D u djece s atopijskim dermatitisom

**ISTRAŽIVAČ:** Petra Pejnović, univ.bacc.nutr., studentica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod mentorstvom doc.dr.sc. Darije Vranešić Bender (KBC Zagreb, Klinička jedinica za kliničku prehranu, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb).

**ADRESA PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA:** KBC Sestre milosrdnice, Klinika za kožne i spolne bolesti, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb.

#### **UVOD**

Cilj ovog informativnog pristanka je upoznavanje sudionika ispitivanja, odnosno roditelja ispitanika, sa svrhom i načinom sudjelovanja u ispitivanju. Nakon upoznavanja s detaljima ispitivanja, sudionik (roditelj) daje pristanak za sudjelovanje u ispitivanju što potvrđuje svojim potpisom. Sudjelovanje u ispitivanju također se može odbiti u bilo kojem trenutku. Istraživač je obavezan odgovoriti na sva pitanja sudionika koja su povezana sa samim ispitivanjem. Ako ćete nakon čitanja ovog dokumenta imati bilo kakve nedoumice ili nejasnoće u vezi istraživanja, obratite se istraživaču sa pitanjima prije pristanka na sudjelovanje.

#### **OPĆI DIO (CILJ I SVRHA ISPITIVANJA)**

Cilj ovog ispitivanja je utvrđivanje povezanosti vitamina D i pojave atopijskog dermatitisa kod djece starosti do 10 godina.

Atopijski dermatitis je kronična alergijska bolest s prevalencijom 15-30% kod djece i 2-10% kod odraslih. Incidencija bolesti viša je u urbanim sredinama i obiteljima višeg socioekonomskog statusa.

U posljednje vrijeme, uz poznatu ulogu u homeostazi kalcija, vitamin D je prepoznat i kao modulator imunskog sustava. Vitamin D ima imunomodulatorni učinak i na nespecifični (urođeni) i na specifični (stečeni) imunski odgovor, što objašnjava porast broja istraživanja koja povezuju vitamin D i alergijske bolesti, poglavito atopijski dermatitis, astmu i nutritivne alergije. Brojne studije opisuju pozitivne učinke vitamina D na prevalenciju i težinu atopijskog dermatitisa. Brojne randomizirane kliničke studije pokazale su da vitamin D može ublažiti simptome atopijskog dermatitisa. Većina ovih studija pokazala je negativnu povezanost između težine bolesti

i razine vitamina D u serumu. Također, primjena vitamina D u pacijenata s niskom koncentracijom vitamina D u krvi tijekom 3 mjeseca pokazala se učinkovitom u smanjenju težine bolesti kod djece, te normalizacijom Th1 i Th2 interleukina u serumu.

Studije pokazuju kako je deficit vitamina D povezan s atopijskim dermatitisom u djece, odnosno da je razina 25(OH)D negativno povezana s težinom bolesti. Također, dokazano je kako deficit vitamina D povećava rizik senzibilizacije na alergene iz hrane kod djece.

Stoga je cilj ovog istraživanja utvrditi povezanost učestalosti i težine bolesti te koncentracije vitamina D u krvi kod djece do 10 godina. Polazna pretpostavka je da se povećanjem koncentracije vitamina D u krvi smanjuje težina bolesti.

Uvidom u prehrabene navike djeteta, odnosno učestalost konzumacije namirnica bogatih vitaminom D ili uzimanjem suplemenata vitamina D, te uvidom u status vitamina D u serumu, pokazat ćemo kolika je učestalost i težine atopijskog dermatitisa ovisno o statusu vitamina D. Istraživanje provodi prvostupnica nutricionizma Petra Pejnović u svrhu izrade diplomskog rada na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

## **PLAN I DULJINA TRAJANJA ISPITIVANJA**

Ispitivanje se sastoji od:

- Ispunjavanje upitnika o općim podacima te prehrabnim navikama djeteta
- Vođenje 3-dnevnog dnevnika prehrane
- Mjerenje vitamina D iz seruma ispitanika

Vrijeme predviđeno za ispitivanje je veljača 2017. – kolovoz 2017., a provodit će se u KBC Sestre milosrdnice, kod dr. sc. Suzana Ožanić Bulić, dr. med.; Klinika za kožne i spolne bolesti, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb.

## **MOŽETE LI ODBITI SUDJELOVANJE U ISPITIVANJU?**

Vaše sudjelovanje u ovom ispitivanju u cijelosti je dobrovoljno. Slobodni ste odbiti sudjelovati u ispitivanju te u svakom trenutku možete napustiti ispitivanje bez ikakvih posljedica. Jamčimo da će Vaši materijali i odgovori u njima ostati strogo povjerljivi, a Vaš identitet zaštićen.

## **POVJERLJIVOST PODATAKA**

Svi Vaši podaci bit će obrađivani u elektroničkom obliku a bit će uneseni prema inicijalima imena i prezimena djeteta te datumu rođenja. Materijale će pregledavati samo istraživač i njegovi suradnici, a Vaš identitet neće biti otkriven trećim osobama.

## **KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE?**

Ako su Vam potrebne dodatne informacije ili imate pitanja u vezi ispitivanja slobodno kontaktirajte istraživača.



Ime i prezime: Petra Pejnović

Broj telefona: +385 98 445 866

E-mail: [petra.pejnovic@gmail.com](mailto:petra.pejnovic@gmail.com)

**Pročitao/la sam ovu informaciju i pristajem da moje dijete sudjeluje u ispitivanju pod nazivom: „Prehrambeni čimbenici i status vitamina D u djece s atopijskim dermatitisom”**

IME I PREZIME SUDIONIKA (DJETETA):

---

POTPIS RODITELJA:

---

DATUM (dan/mjesec/godina): \_\_\_\_\_

## 7.2. Prilog 2.



**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR**  
**SESTRE MILOSRDNICE**  
Vinogradska cesta 29  
HR-10000 Zagreb  
Hrvatska

tel.: 01/3787 111  
fax.: 01/37 69 067

Broj:EP-5429/17-3

**Važno:** Vaš je predmet registriran pod gornjim brojem, te Vas molimo da se pri svakoj budućoj korespondenciji pozovete na taj broj.

PREHRAMBENO BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET  
Petra Pejnović, studentica

Poštovana,

Etičko povjerenstvo u nazočnosti prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić Huzjan, prof. dr. sc. Lidija Beketić Orešković, Kristina Keser Bonovil, dipl. iur., prof. dr. sc. Saša Nikšić, Lidija Dežmalj, dr. med. i doc. dr. sc. Krunoslav Kuna na 26. redovitoj sjednici, održanoj dana 23. ožujka 2017., razmatralo je Vašu molbu za odobrenje istraživanja pod nazivom:

" Prehrambeni čimbenici i status vitamina D u djece s atopijskim dermatitisom."

te je proučilo slijedeću priloženu dokumentaciju:

1. Molba za odobrenje istraživanja
2. Informirani pristanak
3. Upitnik
4. Suglasnost predstojnika klinike
5. Izjava o poštivanju etičkih načela

Etičko povjerenstvo:

je razmotrilo priloženu dokumentaciju i zaključilo da je istraživanje u skladu s principima Dobre kliničke prakse te je suglasno s provođenjem istog uz uvjet da se dostavi obrazloženje povezanosti atopijskog dermatitisa i vitamina D, suglasnost mentora te da se u Informiranom pristanku navede opći dio koji svaki pristanak treba sadržavati.

ETIČKO POVJERENSTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE djeluje u skladu s načelima Internacionalne konferencije za harmonizaciju (ICH GCP) i Helsinške deklaracije. Stoga se izmjene protokola istraživanja, obrasca informiranog pristanka ispitanika i ostalih relevantnih dokumenata ne mogu tijekom istraživanja izvršiti bez pismene privole ovog Etičkog povjerenstva. Također je Etičkom povjerenstvu nužno uputiti kratak sažetak glede tijeka istraživanja i poštivanja ICH GCP i Helsinške deklaracije, jednom svakih šest mjeseci, a potpuno izvješće nakon završenog istraživanja kako bi se predmet mogao arhivirati.

S poštovanjem,

Predsjednik Etičkog povjerenstva, prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić Huzjan, dr. med.



### 7.3. Prilog 3.

## UPITNIK – ATOPIJSKI DERMATITIS I PREHRANA

INICIJALI DJETETA: \_\_\_\_\_

1. Datum rođenja djeteta: \_\_\_\_\_ Spol: \_\_\_\_\_

2. Tjelesna visina: \_\_\_\_\_ cm Tjelesna masa: \_\_\_\_\_ kg

3. Kada se prvi put manifestirao AD kod vašeg djeteta? \_\_\_\_\_

4. Koliko dugo traju tegobe? \_\_\_\_\_

5. Ima li vaše dijete dijagnosticiranu alergiju na hranu? (zaokružiti)

DA NE NE ZNA SE POUZDANO

6. Ako dijete ima alergiju na hranu, navedite na koje je namirnice alergično?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Ima li Vaše dijete i druge alergije osim nutritivnih?

DA NE NE ZNA SE POUZDANO

8. Imate li vi dijagnosticiranu alergiju?

Da, majka Da, otac Oba roditelja Niti jedan roditelj

9. Jeste li ikada provodili eliminacijsku dijetu?

Kod majke – tijekom razdoblja dojenja DA NE

Kod djeteta DA NE

10. Koje ste namirnice izbacili iz prehrane...

MAJKE? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DJETETA? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

11. Jeste li primijetili poboljšanje simptoma prilikom provođenja eliminacijske dijetete?

Opišite na koje namirnice ste imali najbolji odgovor i kako se manifestiralo poboljšanje?

---

---

---

---

---

---

12. Primjenjujete li ili ste primjenjivali dodatke prehrani i koje? (probiotici, omega-3, vitamini, minerali...)

Majka (tijekom dojenja)?

---

---

Dijete? \_\_\_\_\_

13. Je li dijete bilo dojeno?      DA      NE

14. Ako da, koliko dugo?

Isključivo dojenje: \_\_\_\_\_

Dojenje uz dohranu: \_\_\_\_\_

15. U kojem mjesecu života je djetetu uvedena dohrana? \_\_\_\_\_

16. S kojom namirnicom ste započeli dohranu? \_\_\_\_\_

17. Jeste li tijekom prve godine života djeteta redovito (svakodnevno) primjenjivali vitamin D?

DA              NE

U kojoj dozi? \_\_\_\_\_

18. Dajete li i sada djetetu dodatni vitamin D?

DA              NE

U kojoj dozi? \_\_\_\_\_

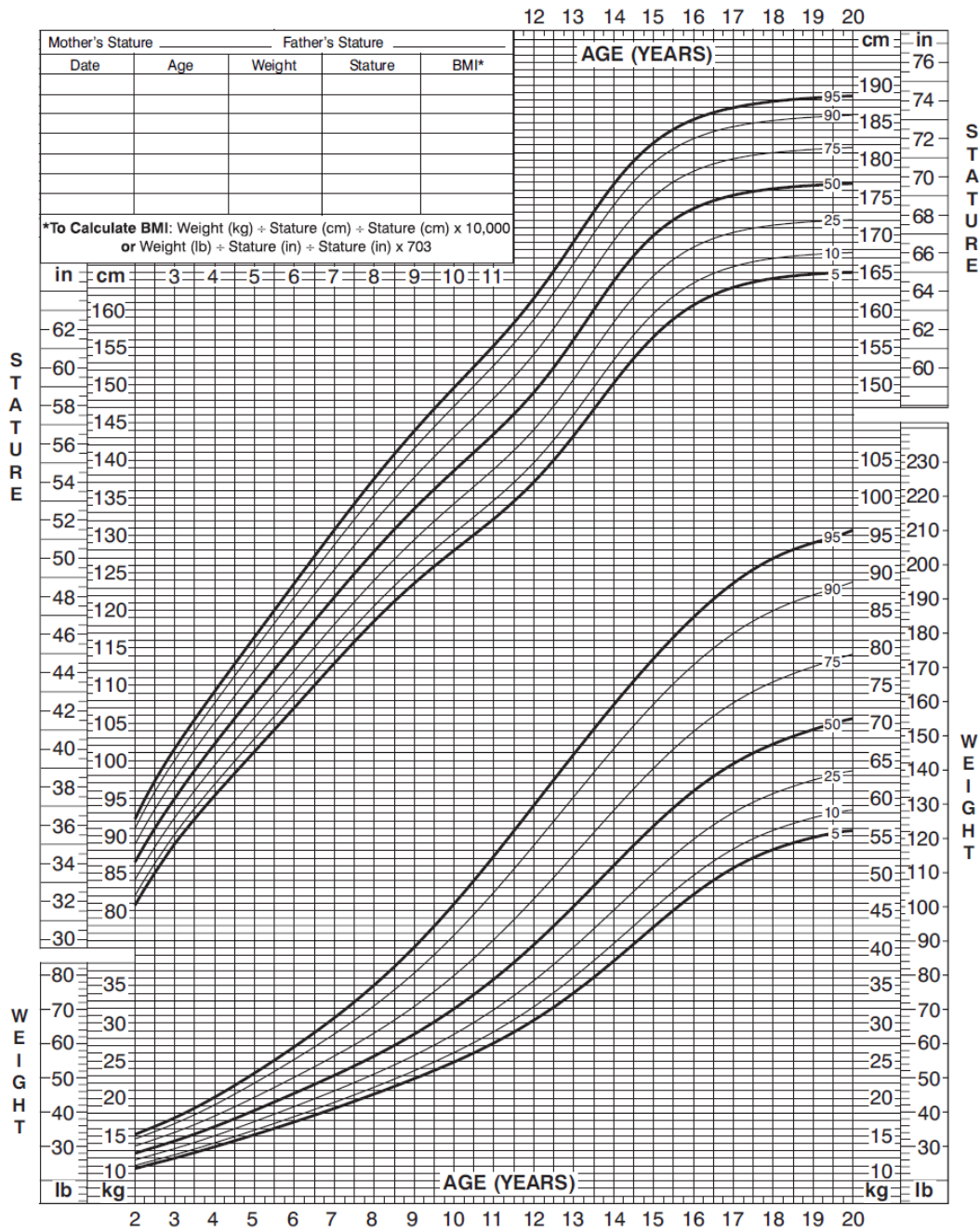
# 7.4. Prilog 4.

2 to 20 years: Boys

NAME \_\_\_\_\_

Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

RECORD # \_\_\_\_\_



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

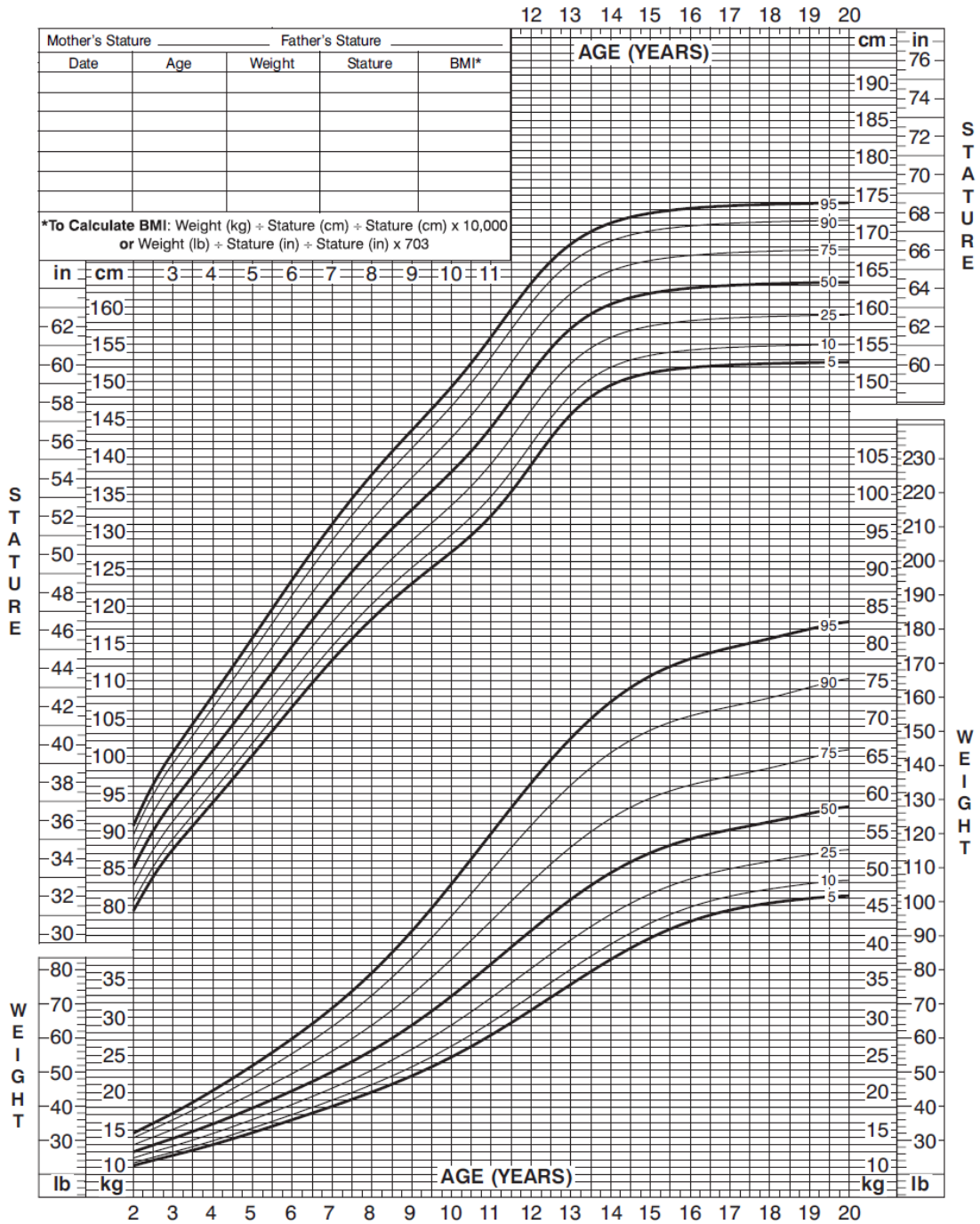


SAFER · HEALTHIER · PEOPLE™

**2 to 20 years: Girls**  
**Stature-for-age and Weight-for-age percentiles**

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



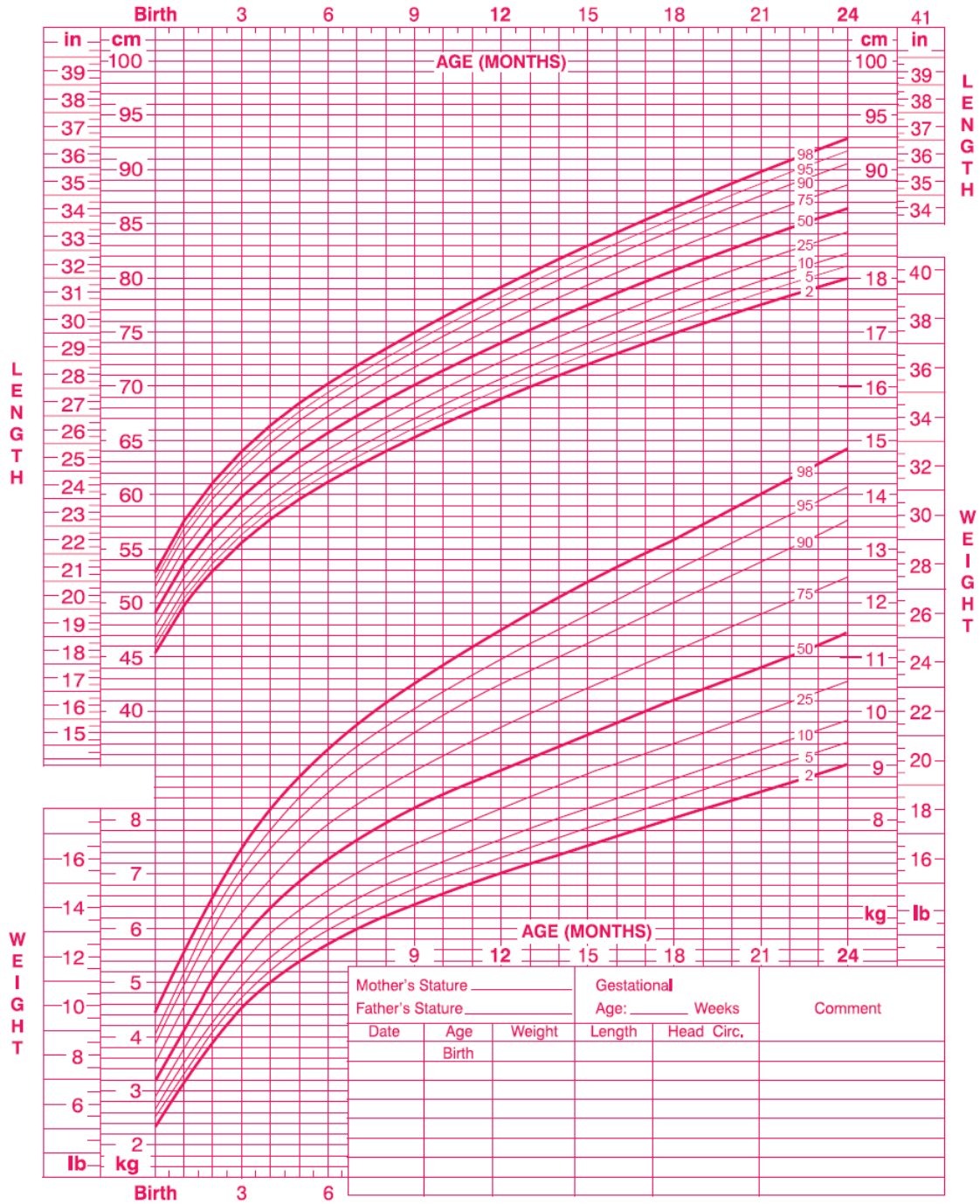
Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



**Birth to 24 months: Girls**  
**Length-for-age and Weight-for-age percentiles**

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



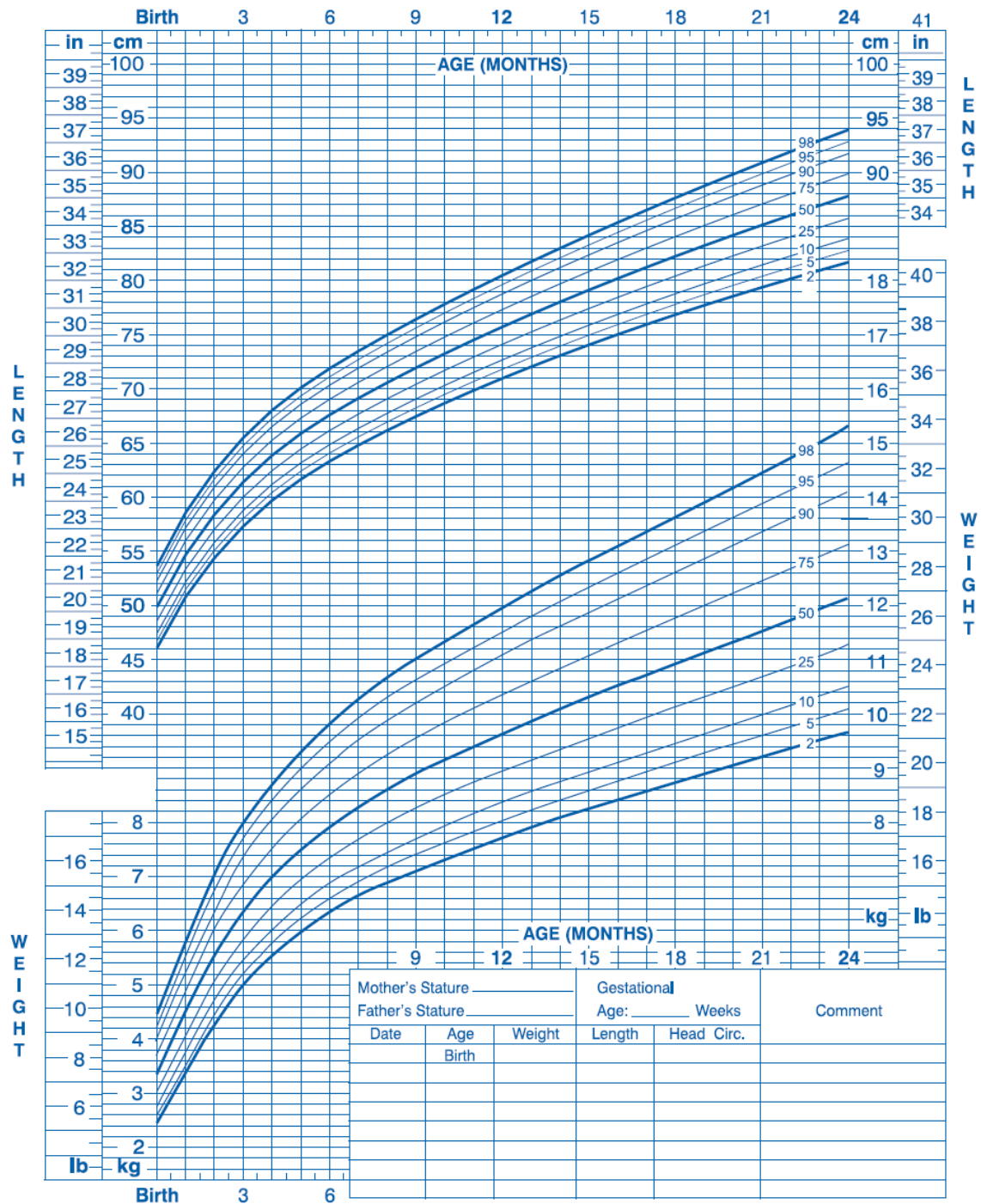
Published by the Centers for Disease Control and Prevention, November 1, 2009  
 SOURCE: WHO Child Growth Standards (<http://www.who.int/childgrowth/en>)



**Birth to 24 months: Boys**  
**Length-for-age and Weight-for-age percentiles**

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



Published by the Centers for Disease Control and Prevention, November 1, 2009  
 SOURCE: WHO Child Growth Standards (<http://www.who.int/childgrowth/en>)

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™





## 7.5. Prilog 5.

# Upute za vođenje dnevnika prehrane

- Dnevnik prehrane vodite **3 dana** (2 dana u tjednu u razmaku od minimalno 3 dana i 1 dan vikenda)
- Važno je zapisivati **sve** što dijete **pojede**, od cijelog obroka do voćke i kockice čokolade
- Važno je detaljno opisivati hranu, napisati ime i sastojke industrijskog proizvoda, opisati procese pripreme hrane, i sastojke hrane
- Važno je napisati i vrijeme kada se dijete hrani
- Važno je zapisivati i **sve** što dijete **popije**, svu tekućinu, uključujući vodu, sokove i čajeve
- Važno je opisati količinu pojedene hrane pomoću kuhinjskog posuđa (1 tanjur, 1 čaša, 1 šalica, 1 velika žlica, 1 mala žlica, 1 kriška kruha, 1 komad voća), a ukoliko dijete pojede neku industrijski obrađenu ili zapakiranu hranu, da zapišete masu određenog proizvoda
- Ukoliko imate kuhinjsku vagu, **važite** sve što dijete pojede
- Ukoliko dajete djetetu dodatke prehrani, zapišite i njih u dnevnik, vrijeme kada ste ih dali te količinu
- Ukoliko dajete djetetu **vitamin D**, molim da to posebno naglasite, vrijeme uzimanja i količinu
- Važno je napomenuti da bi bilo poželjno da tijekom provođenja ovog dnevnika **zadržite prehrambene navike djeteta** kao i do sada
- Ukoliko se dijete još uvijek doji, zapišite vrijeme dojenja te količinu mlijeka koje je dijete unijelo (vaganjem djeteta prije i nakon dojenja dobit ćete količinu mlijeka koje je dijete popilo)

Primjer:

<b>Vrijeme</b>	<b>Hrana</b>	<b>Veličina porcije</b>
7:00	Čokolino	½ zdjelice, 75 g
	mlijeko, Vindija 3,5% mm	1 šalica, 240 ml
9:30	jabuka, ribana bez kore	1 srednji komad, 180 g
	Voda	1/2 čaše, 1 dl
12:30	bijelo pileće meso, kuhano i usitnjeno, bez kože	1 manji komada, 80 g
	Riža	2 velike žlice, 35 g
	brokula, kuhana na pari	70 g
	maslinovo ulje	1 mala žličica, 5 ml
	sok od mrkve	1 dl
15:00	Banana	1/2 komada, 80 g
	Marelice	1 komad, 60 g
	Voda	2 dl
19:00	blitva, kuhana na pari	60 g
	teletina, kuhana	70 g
	krumpir, kuhani	60 g
	maslinovo ulje	1 mala žličica, 5 ml
	čaj od kamilice	1 čaša, 2 dl
22:00	kakao s mlijekom Vindija, 3,5% mliječne masti	1 šalica, 240 ml

Dan 1.

Datum: \_\_\_\_\_

Vrijeme	Hrana	Veličina porcije

Dodaci prehrani (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Vitamin D (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Napomene: \_\_\_\_\_

Dan 2.

Datum: \_\_\_\_\_

Vrijeme	Hrana	Veličina porcije

Dodaci prehrani (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Vitamin D (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Napomene: \_\_\_\_\_

Dan 3.

Datum: \_\_\_\_\_

Vrijeme	Hrana	Veličina porcije

Dodaci prehrani (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Vitamin D (molim zaokružiti):

DA NE

Ako DA: Koji dodatak prehrani? \_\_\_\_\_

U kojoj količini? \_\_\_\_\_

U koje vrijeme? \_\_\_\_\_

Napomene: \_\_\_\_\_